

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Caracterización de fibrosis miocardiática en pacientes obesos con un primer episodio de infarto agudo de miocardio mediante T1 mapping

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fabián O'nore Islas Ramírez

DIRECTORES

María Luaces Méndez
Carlos Macaya Miguel
Leopoldo Pérez de Isla

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Caracterización de fibrosis miocárdica en pacientes obesos con un primer episodio de infarto agudo de miocardio mediante T1 mapping.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentada por

Fabián O'nore Islas Ramírez

Directores:

María Luaces Méndez

Leopoldo Pérez de Isla

Carlos Macaya Miguel

Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Madrid, 2023

It's all about the damn dirt.

Jason Witten.

Suck it up, push through and get it done.

Brené Brown.

Caracterización de fibrosis miocárdica

en pacientes obesos con un primer episodio

de infarto agudo de miocardio mediante T1 mapping.

ÍNDICE

ÍNDICE

<u>Resumen en español y en inglés</u>	<u>1</u>
<u>Revisión</u>	<u>13</u>
<u>Motivación para la realización de esta tesis</u>	<u>51</u>
<u>Hipótesis</u>	<u>55</u>
<u>Objetivos</u>	<u>59</u>
<u>Pacientes y métodos</u>	<u>63</u>
1. Diseño del estudio	
2. <i>Ámbito</i>	
3. Población	
4. Definición de términos	
5. Consideraciones éticas	
6. Análisis estadístico	
<u>Resultados</u>	<u>79</u>
<u>Discusión</u>	<u>107</u>
<u>Limitaciones</u>	<u>129</u>
<u>Conclusiones</u>	<u>131</u>
<u>Bibliografía</u>	<u>135</u>

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La obesidad es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, y se ha relacionado con diversos procesos inflamatorios y hormonales que podrían tener repercusión a nivel cardíaco. La hipótesis de este trabajo considera que los pacientes obesos con un primer infarto agudo de miocardio (IAM) tendrían mayores alteraciones en la morfología y función del corazón, respecto a los no obesos, y la caracterización tisular mediante mapeo T1 con resonancia magnética cardíaca (RMC) en este contexto sería de utilidad para identificar la presencia de fibrosis asociada a la obesidad.

OBJETIVOS:

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con un primer episodio de IAM con base en su índice de masa corporal (IMC).
2. Describir las características morfológicas y funcionales en el corazón de los pacientes con un primer episodio de IAM, estudiados mediante ecocardiograma transtorácica y RMC.
3. Describir la relación de biomarcadores serológicos tales como interleucinas (IL), mieloperoxidasa (MPO), colágeno, galectina 3, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y moléculas no codificantes denominadas microRNA.
4. Estimar el efecto del IAM en la morfología y función cardíaca (durante la hospitalización y en cualquier momento de la enfermedad) de los pacientes de acuerdo a su IMC, y su relación con los diversos parámetros de cuantificación mediante técnicas de imagen, así como su asociación con los biomarcadores circulantes.

MÉTODOS: estudio observacional, prospectivo de cohortes que incluyó a 41 pacientes con un primer infarto de miocardio tratado mediante revascularización percutánea. La población del estudio se dividió en tres grupos según su IMC: normopeso, sobrepeso y obesidad. Se analizaron parámetros clínicos, serológicos, ecocardiográficos y de RMC en el momento del episodio y a los 6 meses.

RESULTADOS: la edad media de nuestra población de estudio (n=41) fue de $57,5 \pm 10$ años. Del total de pacientes, 38 (93%) eran varones. 9 pacientes tenían IMC normal, 15 tenían IMC correspondiente a sobrepeso (IMC 25-30) y 17 pacientes tenían IMC correspondiente a obesidad (IMC > 30).

Los pacientes con IMC > 25 tuvieron diámetros telediastólicos y telesistólicos significativamente más elevados que los pacientes con normopeso. En estos pacientes, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) basal tras el IAM fue significativamente menor, así como el *strain* longitudinal global y el acoplamiento ventrículo-arterial.

Los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron mayor masa miocárdica infartada, mayor volumen extracelular y tiempos de T1 más elevados que los pacientes con normopeso.

En los tres grupos se observó mejoría de la función ventricular (cuantificada por FEVI y *strain* global longitudinal) en el seguimiento, pero ésta fue significativamente menor en los pacientes con IMC > 25.

Respecto a los parámetros serológicos, los pacientes con IMC > 25 tuvieron niveles menores de antígeno de superficie CD14, mayores niveles de IL-6 y 8, galectina-3, colágeno y MPO, y los miRNA let7f-5p y 19a3p tuvieron una expresión significativamente mayor en estos pacientes.

Se observó una correlación significativa negativa entre el IMC y los parámetros de función sistólica ecocardiográficos como FEVI y SLG, así como una correlación positiva entre IMC y relación E/e' en los pacientes. Se encontró una correlación positiva del IMC con la masa infartada en gramos y el volumen extracelular obtenidos con RMC. Finalmente, este análisis mostró relación entre el IMC y la IL-6, la Gal-3, la MPO y el miRNA let7f5p.

La tasa de eventos cardiovasculares mayores a un año de seguimiento fue muy baja y no fue ni estadísticamente significativa, ni clínicamente relevante.

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio de pacientes con un primer episodio de IAM, aquellos con sobrepeso y obesidad tienen mayores dimensiones del ventrículo izquierdo y peor función sistólica, así como mayor tamaño del infarto y mayor volumen extracelular y valores de mapeo T1. No se observó mejoría estadísticamente significativa en la función sistólica de los pacientes con IMC >25.

Diversos parámetros serológicos incluyendo IL-6 y 8, galectina-3, colágeno y mieloperoxidasa, y los miRNA let7f-5p y 19a3p se encuentran más elevados en los pacientes con obesidad y sobrepeso.

Estos datos apoyan la hipótesis de que el sobrepeso y la obesidad podrían asociarse con una mayor presencia de fibrosis miocárdica, que a su vez puede condicionar la recuperación de la función sistólica tras un infarto e influir en la evolución clínica a largo plazo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: obesidad, infarto de miocardio, índice de masa corporal, fibrosis miocárdica, función sistólica, mecánica ventricular.

SUMMARY

Characterization of myocardial fibrosis by T1 mapping in obese patients with a first episode of myocardial infarction.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Obesity is a well-known cardiovascular risk factor, and it has been related with different inflammatory and hormonal processes which might have a cardiovascular impact. We hypothesize that obese patients with a first episode of myocardial infarction (MI) will have higher abnormalities in morphological and functional cardiac parameters, compared to non-obese patients, and that tissue characterization by T1 mapping with cardiac magnetic resonance (CMR) will be able to identify obesity-related diffuse myocardial fibrosis.

OBJECTIVES:

1. To describe epidemiological and clinical characteristics of patients with a first episode of MI, based on their body mass index (BMI).
2. To describe the morphological and functional cardiac parameters of these patients with transthoracic echocardiography and CMR.
3. To describe the relationship of serological biomarkers such as interleukins (IL), myeloperoxidase (MPO), collagen, galectine-3, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and non-coding microRNA.
4. To estimate the potential impact of MI in cardiac morphology and function (during hospitalization and long-term) according to patients'

BMI, and its relationship with different imaging parameters and serological biomarkers.

METHODS: observational prospective cohort of 41 patients with a first episode of MI treated with percutaneous coronary revascularization. Patients were divided into three subgroups according to their BMI: normal weight, overweight, and obesity. Baseline and 6-months clinical, serological and imaging parameters (echocardiography and CMR) were analysed.

RESULTS: mean age of the population was 57.5 ± 10 years old, and 93 % were men. 9 patients had normal BMI, 15 had overweight (BMI 25-30), and 17 were obese (BMI > 30).

Patients with BMI > 25 had higher left ventricular end systolic and end diastolic diameters, compared to patients with normal weight. In the former group, left ventricular ejection fraction (LVEF), global longitudinal strain and ventricular-arterial coupling were significantly lower than in patients with BMI < 25. Patients with overweight and obesity had a larger infarct size, higher extracellular volume and higher T1 mapping values than patients with normal weight.

An improvement in ventricular function during follow-up (quantified by LVEF and global longitudinal strain) was observed in the three groups, but this improvement was significantly lower in patients with BMI >25.

Regarding serological parameters, patients with BMI > 25 had lower values of CD14 antigen, and higher levels of IL-6, IL-8, galectin-3, collagen, MPO, and miRNA let7f-5p and 19a3p.

A statistically significant negative correlation was found between echocardiographic systolic function parameters, such as LVEF and global longitudinal strain, and BMI. In addition, a positive correlation was found

between BMI and E/e' values, infarction mass and extracellular volume by cardiac magnetic resonance. Finally, this analysis showed a significant correlation between BMI, and IL-6, galectin-3, MPO, and miRNA let7f5p.

The rate of major cardiovascular events at 1-year follow-up was very low and was neither statistically significant nor clinically relevant.

CONCLUSIONS:

In our study of patients with a first episode of MI, those with overweight and obesity had larger left ventricles and worse systolic function, as well as a larger infarct size, higher extracellular volume and T1 mapping values. Improvement of ventricular function during follow-up was lower in patients with BMI > 25. Overweight and obese patients had higher levels of multiple serological parameters, including IL-6 and 8, galectin-3, collagen and MPO, and let7f-5p and 19a3p miRNA.

These data support the hypothesis that overweight and obesity could be associated with a greater presence of myocardial fibrosis, which in turn may condition the recovery of systolic function after a myocardial infarction and might influence the long-term clinical course of these patients.

KEYWORDS: obesity, myocardial infarction, body mass index, myocardial fibrosis, systolic function, ventricular mechanics.

REVISIÓN

Introducción

El establecimiento de definiciones y criterios para una enfermedad, o incluso para la salud, ha sido debatido durante mucho tiempo no sólo por los médicos, sino también por sociólogos, filósofos y especialistas en ética [1]. La percepción de la enfermedad varía en función de la cultura, la clase social, el género, el grupo étnico, el momento histórico, la capacidad de diagnóstico, las condiciones económicas imperantes y muchos otros factores.

En 2018, *The Obesity Society* publicó un documento de consenso [2], en el que define la obesidad como una enfermedad crónica multicausal, resultado de un balance energético positivo a largo plazo que implica el desarrollo de un exceso de adiposidad que, con el tiempo, conduce a anormalidades estructurales, desórdenes fisiológicos y deficiencias funcionales.

La enfermedad de la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades crónicas y se asocia a la mortalidad prematura. Al igual que otras enfermedades crónicas, la obesidad se distingue por múltiples fenotipos, presentaciones clínicas y respuestas al tratamiento. En dicho consenso se establece que el exceso de adiposidad por encima de un umbral predefinido puede ir acompañado de lo siguiente:

- Anomalías estructurales como hipertrofia ventricular izquierda, linfedema/estasis venosa, alteraciones músculo-esqueléticas, esteatosis/fibrosis hepática.
- Anomalías funcionales como el reflujo gastrointestinal, la incontinencia urinaria, la discapacidad/inmovilidad y la presencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la resistencia a la insulina, inflamación crónica, dislipemia y presión arterial elevada;

infertilidad; adelanto de la edad de la menarquia en las mujeres; macrosomía fetal y múltiples resultados adversos fetales y neonatales.

- Signos y síntomas incluyendo hiperfagia, apnea obstructiva del sueño/síndrome de hipoventilación por obesidad, deterioro de la tolerancia al ejercicio, y síntomas relacionados con las anomalías estructurales y funcionales.
- Elevado riesgo de mortalidad prematura; y un mayor riesgo de comorbilidad, debido a que favorece el desarrollo de más de 200 enfermedades crónicas, entre las que se encuentran las siguientes (clasificación de 2015 de las principales causas de mortalidad en Estados Unidos): enfermedades cardiovasculares (ECV) (#1); algunos cánceres (#2); enfermedades cerebrovasculares (#5); diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (#7); hipertensión arterial (HTA); asma; enfermedades psiquiátricas, incluida la depresión; síndrome de ovario poliquístico; enfermedad del hígado graso no alcohólico; enfermedad por reflujo gastrointestinal; enfermedad de la vesícula biliar; osteoartritis; durante el embarazo, preeclampsia y diabetes gestacional y, durante la infancia y la adolescencia, el pseudotumor cerebri.

En conjunto, la enfermedad de la obesidad supone, directa o indirectamente, una reducción de la calidad de vida de las personas afectadas e impone importantes costes económicos a la sociedad [2].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por su parte, define a la obesidad como una “epidemia global” y como una enfermedad multifactorial caracterizada por la acumulación anormal o excesiva de grasa que tiene una patogénesis compleja relacionada con factores biológicos, psicosociales,

socioeconómicos y ambientales con una heterogeneidad en sus vías y mecanismos por los que conduce a diversos problemas de salud.

El índice de masa corporal (IMC), un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- obesidad: IMC igual o superior a 30.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. La clasificación de la OMS indica un mayor riesgo de comorbilidad, incluida la HTA, DM2 y ECV, en los sujetos con un IMC más elevado en comparación con los sujetos con un IMC normal.

Es necesario subrayar que el IMC no da información sobre la distribución de la grasa corporal. Esto es muy importante, ya que la distribución central de la grasa ya se considera un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la relación cintura-cadera (RCC) o el perímetro de la cintura por sí solos se han utilizado ampliamente para definir mejor el tipo de obesidad. En vista de ello, los hombres con un perímetro de cintura superior a 40 pulgadas (102 cm) y las mujeres con un perímetro de cintura superior a 35 pulgadas (88 cm) presentan un mayor riesgo de comorbilidad (Tabla 1) [3].

Aunque es sencillo y reproducible, el IMC tiene una importante limitación intrínseca para discriminar entre masa corporal grasa y magra y por su incapacidad para dar cuenta de los diferentes patrones de composición corporal y de distribución regional de la grasa. Estas limitaciones explican en parte por qué conceptos como la paradoja de la obesidad y el fenotipo del obeso metabólicamente sano han suscitado escepticismo y alimentado las controversias en la investigación de la obesidad [4]. En apoyo del uso problemático del IMC como índice de obesidad, varios estudios epidemiológicos a gran escala, incluido el estudio INTERHEART [13] de control de casos, han demostrado que la adiposidad central está más fuertemente relacionada con el riesgo de ECV que la adiposidad total expresada por el IMC.

Tabla 1. Definición de obesidad y riesgo de comorbilidades en función de la categoría de sobrepeso u obesidad y el perímetro abdominal.

IMC (kg/m ²)		Hombre Perímetro abdominal < 102 cm	Mujer Perímetro abdominal < 88 cm	Hombre Perímetro abdominal > 102 cm	Mujer Perímetro abdominal > 88 cm
25 – 29,9	Sobrepeso	+	+	++	++
30 – 34,9	Obesidad I	++	++	+++	+++
35 – 39,9	Obesidad II	+++	+++	+++	+++
> 40	Obesidad III	++++	++++	++++	++++

Datos de la propia OMS indican que desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. En 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos; el 39% de las personas adultas tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas. Además, según la OMS, la mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. En

todo el mundo, al menos 2,8 millones de personas mueren cada año como consecuencia del sobrepeso o la obesidad, y se calcula que, a nivel mundial, 35,8 millones (2,3%) de los años de vida perdidos por enfermedad o discapacidad (AVAD) están causados por el sobrepeso o la obesidad. [5,6,7]

En 2016 se realizó la más reciente publicación del Observatorio Global de Salud (OGS) de la OMS respecto al sobrepeso y la obesidad [5]. La prevalencia de sobrepeso (IMC >25) en la población mundial de acuerdo con datos de la OMS es de 39,1% (Figura 1). En Europa occidental esta prevalencia se cuantificó en 62,3% hasta el año 2016.

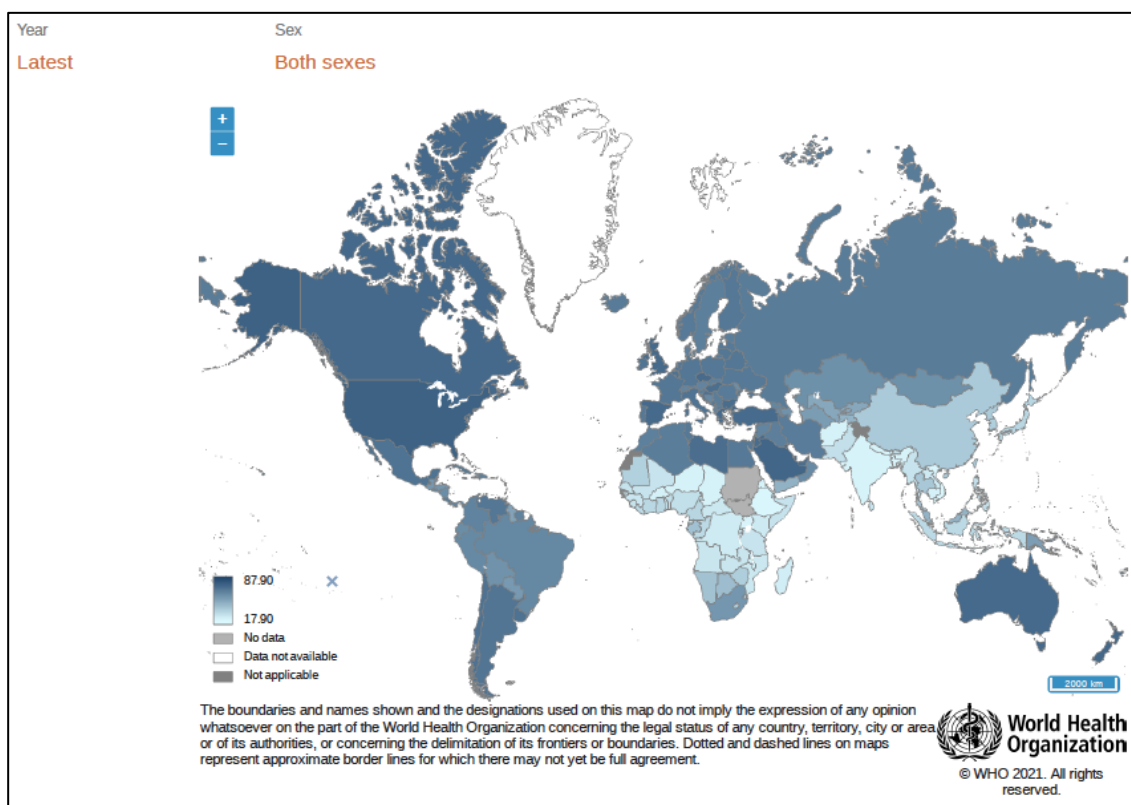


Figura 1. Prevalencia mundial de sobrepeso (IMC >25). [5]

Respecto a los datos en España; el sobrepeso pasó de 61,1% en el año 2006 a 67,2% en el 2016; siendo esta significativamente mayor en varones, 73,6% respecto al 61,0% observado en mujeres.

En cuanto a la obesidad (IMC >30) el OGS reportó una prevalencia de 13,2% a nivel mundial hasta 2016 (Figura 2); en Europa la prevalencia de obesidad es significativamente más alta respecto a la global, 25,3% [5].

De 2006 a 2016 la prevalencia de obesidad en España aumentó en un 5%; pasó de 22,1% a 27,1%, siendo ligeramente mayor en mujeres 27,2% respecto al 27,1% en varones.

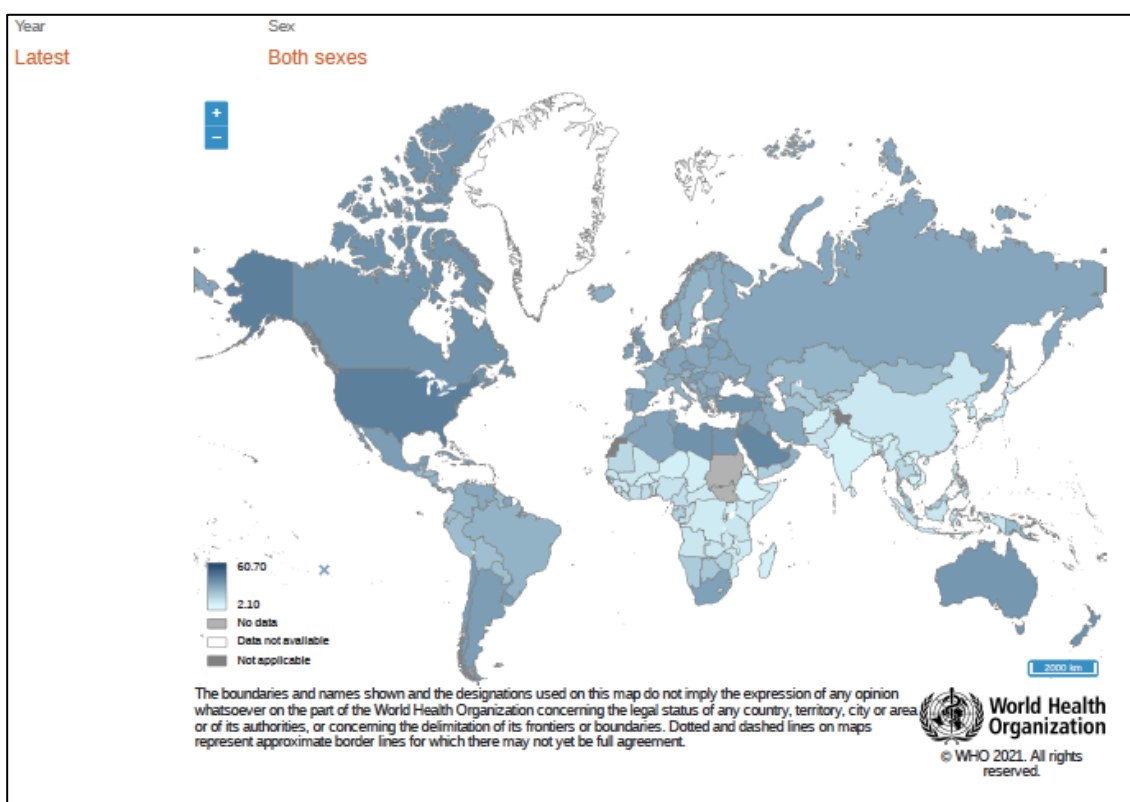


Figura 2. Prevalencia mundial de obesidad (IMC >30). [5]

En muchas regiones del mundo, la prevalencia de la obesidad sigue aumentando rápidamente, y si las tendencias actuales continúan, alcanzará globalmente el 18% en los hombres y superará el 21% en las mujeres en 2025, lo que supondrá una pesada carga para los individuos, las sociedades y los sistemas sanitarios [8].

Obesidad y Enfermedades Cardiovasculares.

La obesidad debe considerarse como una nueva epidemia mundial por encima de todas las demás, especialmente cuando se caracteriza por la distribución central de la grasa. Varios estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos indican claramente que dos de los principales factores de riesgo independientes de las enfermedades o eventos cardiovasculares son el sobrepeso y la obesidad [9].

Aunque la obesidad se ha considerado durante mucho tiempo un trastorno del comportamiento, el descubrimiento de la hormona leptina en 1994 catalizó el campo de la investigación sobre la obesidad al demostrar la existencia de una señal humoral aferente del tejido adiposo al sistema nervioso central. Los datos actuales sugieren que, una vez que el tejido adiposo se acumula, una serie de sistemas neuroendocrinos superpuestos impiden que esta acumulación disminuya. Este mecanismo de contra-regulación provoca cambios en el apetito y el metabolismo que dificultan la pérdida de peso [9,10].

Existe muy diversa y extensa evidencia clínica y epidemiológica que relaciona la obesidad con un amplio espectro de ECV, como la enfermedad arterial coronaria (EAC), la insuficiencia cardíaca, HTA, la enfermedad cerebrovascular, la fibrilación auricular (FA), las arritmias ventriculares y la muerte súbita cardíaca. La obesidad también se ha relacionado con la apnea obstructiva del sueño y otros síndromes de hipoventilación, que afectan negativamente a la función cardiovascular [11].

La obesidad puede aumentar la morbilidad y la mortalidad por ECV directa e indirectamente. Diversos estudios incluido el INTERHEART, han demostrado que la adiposidad central está más relacionada con el riesgo de ECV que la adiposidad total expresada por el IMC. Por lo tanto, se ha argumentado que los

índices antropométricos de la distribución de la grasa central, como la circunferencia de la cintura, la RCC, la relación cintura-altura y las mediciones de imagen de la grasa visceral mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), deberían evaluarse además del IMC, debido a su mejor poder predictivo del riesgo de ECV [12, 13].

De hecho, se ha sugerido además que la integridad y la funcionalidad del tejido adiposo son aspectos más relevantes para la determinación del riesgo cardiometabólico que su cantidad total. Las consecuencias de la expansión del tejido adiposo son tanto locales como sistémicas: las locales incluyen inflamación, hipoxia, fibrosis, desregulación de la secreción de adipocinas y el deterioro de la función mitocondrial; las sistémicas comprenden la resistencia a la insulina, el metabolismo anormal de la glucosa y los lípidos, un estado proinflamatorio y protrombótico y la disfunción endotelial, todo lo cual proporciona mecanismos de vinculación entre la obesidad y la ECV [14-18].

La relación entre la obesidad y la ECV puede estar influida en parte por las comorbilidades relacionadas con la obesidad. De hecho, la gran mayoría de los estudios epidemiológicos, incluidos el *Framingham Heart* y el *Manitoba Study*, concluyen que el riesgo de ECV asociado a la obesidad persiste incluso después de ajustar por los factores de riesgo coexistentes y, por lo tanto, la obesidad es un predictor independiente de ECV [11,19].

Algunos autores consideran que la obesidad supone un factor de riesgo cardiovascular a través de su asociación concomitante con la HTA, la DM y la dislipemia. Por el contrario, otros señalan que la obesidad es un factor de riesgo independiente, especialmente si se caracteriza por la distribución central de la grasa [3,20]. A pesar de esta aparente interpretación contrastada, notables estudios epidemiológicos señalan que:

- La incidencia de las ECV aumenta con el incremento del peso corporal.
- La mortalidad total por ECV es mayor para quintiles más altos de IMC, incluso cuando se ajusta por el hábito de fumar y los antecedentes de ECV previas.
- Existe una mayor prevalencia de sujetos con sobrepeso y obesidad entre los pacientes con infarto de miocardio. En otras palabras, los pacientes obesos se ven afectados por el infarto de miocardio de forma más precoz que los delgados.
- El aumento del peso corporal se asocia a una alta incidencia de ictus isquémico y a un aumento de la mortalidad total y cardiovascular.
- La presencia de obesidad en la adolescencia parece ser predictiva de ECV en la edad adulta, incluso si se ha alcanzado un peso corporal normal en ese momento [3,20,21].

Existe una fuerte correlación entre la obesidad general y la obesidad abdominal; sin embargo, algunas personas pueden ser clasificadas con obesidad general pero no con obesidad abdominal. También puede ocurrir lo contrario con la obesidad abdominal en ausencia de obesidad general según la definición de obesidad del IMC.

En cualquier nivel de IMC o adiposidad total, existe una considerable variación individual en la cantidad de tejido adiposo subcutáneo frente al tejido adiposo intraabdominal o visceral (TAV) en la cavidad abdominal. Puede haber una variación de 2 a 3 veces en la cantidad de TAV en cualquier nivel de adiposidad total o subcutánea. Dentro de las categorías de sobrepeso y obesidad, los individuos con niveles bajos de TAV se caracterizan por un perfil de riesgo de ECV más favorable, a veces denominado obesidad metabólicamente sana [22,23].

La obesidad global y visceral son factores de riesgo de ECV, independientemente de la HTA, la hiperlipidemia y la hiperglucemia. El *Physicians' Health Study* mostró un mayor riesgo de ictus tanto isquémico como hemorrágico en los pacientes obesos [24].

En el *Framingham Heart Study*, la tasa anual de muerte súbita cardíaca fue casi 40 veces mayor en los sujetos obesos. Esto se atribuye principalmente al aumento de la irritabilidad eléctrica cardíaca, a los potenciales tardíos anormales y a la alteración del equilibrio simpático-vagal, que conducen a disritmias ventriculares más frecuentes y complejas, incluso en ausencia de insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta. Además, los pacientes obesos tienen un riesgo casi un 50% mayor de FA debido a los efectos hemodinámicos inducidos por la obesidad y al impacto de ésta en la estructura y la función cardíacas [25-27].

Obesidad e hipertensión arterial.

En pacientes obesos la fisiopatología de la HTA asociada incluye algunos mecanismos multifactoriales. Presenta adaptaciones hemodinámicas específicas (aumento de los volúmenes intravascular y cardíaco, del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares), hiperactividad del sistema nervioso simpático, resistencia a la insulina, alteraciones de los mecanismos hormonales que controlan el equilibrio del sodio y un manejo anormal del sodio por parte de los riñones, hiperactividad del sistema de la renina, resistencia a la leptina y regulación a la baja de los péptidos natriuréticos [3,28,29].

Por último, hay que destacar el papel de la leptina en los sujetos obesos. Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de leptina son más elevados en los pacientes obesos que en los sujetos delgados y se ha encontrado una fuerte correlación entre los niveles séricos de esta hormona y la masa de grasa corporal. Además, la leptina tiene acciones multifuncionales en el sistema

cardiovascular y renal. Aumenta la actividad simpática, la excreción renal de sodio y la sensibilidad a la insulina, e inhibe la secreción de insulina mediada por la glucosa controlando la hiperinsulinemia. Por lo tanto, la resistencia a la leptina podría tener un efecto sobre la retención de sodio, la expansión intravascular (asociación con la hipertensión) y la resistencia a la insulina en pacientes obesos [3,28,29].

Obesidad e insuficiencia cardíaca.

Los datos del *Framingham Heart Study* también demostraron que un IMC elevado se asociaba con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, sin un umbral específico en esta relación. Esto era evidente tanto en hombres como en mujeres de todos los niveles de obesidad. Por tanto, el sobrepeso o la obesidad representan un factor de riesgo independiente para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha constatado un riesgo un 34% mayor en los sujetos con sobrepeso y un 104% mayor en los obesos en comparación con los pacientes de peso normal. Según este estudio, cada incremento del IMC en una unidad se asocia a un aumento del 5% del riesgo de insuficiencia cardíaca en los hombres y del 7% en las mujeres [30].

Datos epidemiológicos recientes sugieren que la obesidad está más relacionada con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada que con la reducida, especialmente en las mujeres. En un metaanálisis que comparaba la insuficiencia cardíaca de nueva aparición entre sujetos con peso normal y con sobrepeso, el sobrepeso aumentaba el riesgo en un 33% [31].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la obesidad visceral tiene una serie de efectos locales en el miocardio, como la inducción de hipertrofia de los cardiomiocitos, la fibrosis miocárdica y la activación de vías inflamatorias relacionadas con la infiltración de macrófagos y la expresión de genes de

citoquinas. La acumulación excesiva de grasa en el TAV y en lugares ectópicos como el pericardio/epicardio y el hígado da lugar a un mayor volumen sanguíneo circulante y a factores inflamatorios pro-aterogénicos locales y sistémicos, que actúan para aumentar el volumen sistémico, aumentan el estrés de la pared cardíaca y producen daño miocárdico, lo que conduce a una hipertrofia ventricular concéntrica, a la remodelación del ventrículo izquierdo y, en última instancia, a la insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica; estas anomalías también pueden producirse en ausencia de HTA o EAC. Estas características se han denominado "miocardiopatía por obesidad" (Figura 3) [32].

Algunos estudios han demostrado una mayor asociación entre un mayor IMC y el riesgo de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada (HFpEF); los participantes con sobrepeso y obesidad de clase 1 tenían un 38% y un 56% más de riesgo de HFpEF, respectivamente, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular [33,34].

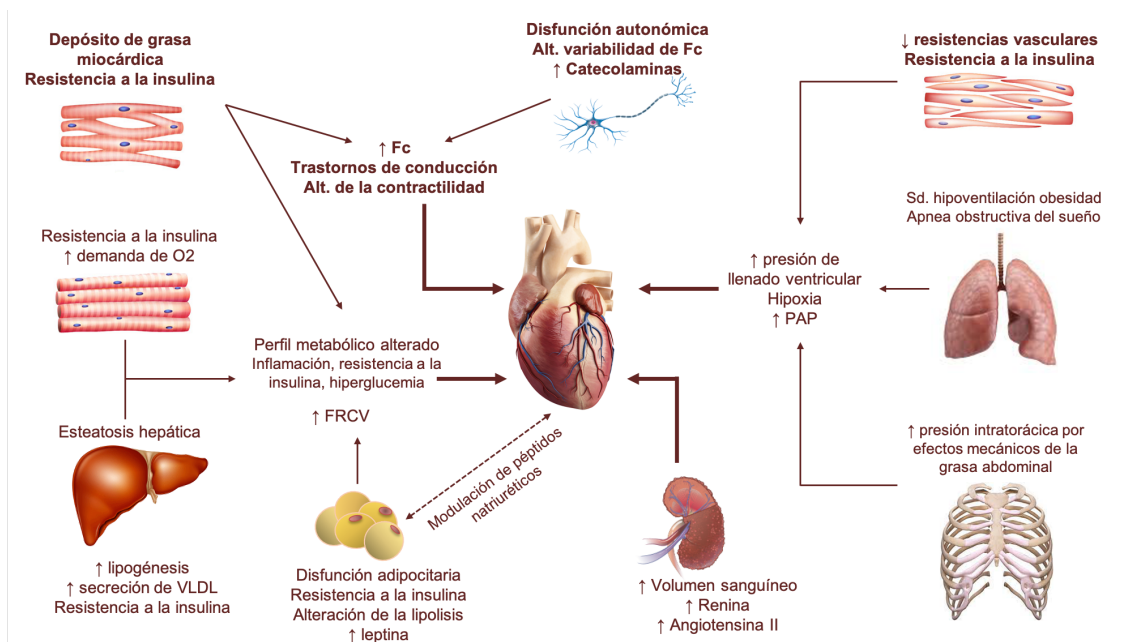


Figura 3. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en la obesidad.

Modificado de [1].

Obesidad y fibrilación auricular.

Algunas estimaciones sugieren que la obesidad puede ser la causa de una quinta parte de los casos de FA y del 60% de los aumentos recientemente documentados en la población. El aumento de peso y un mayor IMC en la mediana edad están fuertemente correlacionados con la incidencia de FA en etapas posteriores de la vida [35,36]. Cada incremento de 5 unidades en el IMC confiere un riesgo $\approx 29\%$ mayor de episodios de FA. Además, cada incremento de 5 unidades en el IMC confiere un aumento del 10% en la FA postoperatoria y un aumento del 13% en la FA tras la ablación. También se ha demostrado la progresión de la enfermedad en el contexto de la obesidad, con un IMC en el rango de 30 a 34,9 kg/m² asociado a un aumento del 54% en la probabilidad de progresión de FA paroxística a permanente y la obesidad de clase 2 (IMC de 35,0 a 39,9 kg/m²) asociada a un aumento del 87% en el riesgo [37,38].

Estudios experimentales en modelo ovino han demostrado que el aumento de peso a corto plazo provoca una remodelación progresiva de las aurículas, incluyendo un mayor depósito de tejido fibroso, una mayor expresión de los receptores de endotelina y anomalías en la conducción auricular, lo que a su vez resultó en una mayor inducibilidad de FA. Un modelo ovino crónico posterior de obesidad demostró un marcado aumento de los volúmenes de grasa pericárdica. Las muestras histológicas del miocardio auricular de las regiones adyacentes a los depósitos de grasa pericárdica mostraban una infiltración de grasa epicárdica en el miocardio, lo que podía dar lugar a anomalías de voltaje, bloqueos de conducción y mayor vulnerabilidad a la FA [39].

Se ha descrito una mayor asociación de la FA con la grasa epicárdica respecto a las medidas de obesidad abdominal y general, lo que plantea la hipótesis de una posible señalización paracrina de la adiposidad epicárdica en relación a su

proximidad anatómica al miocardio auricular. Los mecanismos por los que la adiposidad puede conducir a un sustrato electrofisiológico susceptible en las aurículas incluyen la infiltración grasa, la fibrosis mediada por adipocina y la inflamación local [40].

Obesidad y cardiopatía isquémica.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un importante factor de riesgo de cardiopatía isquémica. El papel principal puede atribuirse al patrón lipídico aterogénico (niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad) y al sistema de coagulación con un perfil protrombótico e hipofibrinolítico. De hecho, los niveles circulantes de fibrinógeno, factor VII, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y activador del plasminógeno tisular (t-PA) se correlacionan positivamente con el IMC y el índice cintura-cadera, y negativamente con la función ventricular izquierda [3,34].

El proceso aterosclerótico se inicia en la infancia, con la ingestión de ésteres de colesterol por parte de las células espumosas de los macrófagos y su depósito en las paredes de los vasos, lo que provoca el engrosamiento de la íntima arterial. Una mayor acumulación de lípidos conduce al desarrollo de estrías grasas, que parecen estar presentes de forma casi ubicua en los adultos jóvenes. La obesidad acelera estos cambios ateroscleróticos tempranos a través de varios mecanismos, como la resistencia a la insulina y la inflamación [41,42].

Algunos estudios han descrito la asociación de la obesidad con el aumento de las lesiones ateroscleróticas, particularmente en aquellos con un panículo abdominal grande, indicando el papel fundamental de la adiposidad central en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Además de la adiposidad central,

se ha descrito también una importante asociación entre la adiposidad epicárdica y la EAC. El tejido adiposo epicárdico (TAE) tiene importantes implicaciones para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la obesidad. Las citocinas, adipocinas y especies reactivas de oxígeno derivadas del TAE pueden favorecer el desarrollo de un entorno local pro-aterogénico mediante mecanismos paracrinos y vasocrinos, promoviendo la patogénesis de la cardiopatía isquémica. En pequeñas cantidades, el TAE ejerce efectos antiaterogénicos y cardioprotectores. Sin embargo, el exceso de TAE en el contexto de los trastornos cardiometabólicos sólo es perjudicial; se ha relacionado con una reserva de flujo miocárdico anormal, la vulnerabilidad de la placa coronaria, calcificación de las arterias coronarias, así como la presencia y la gravedad de la cardiopatía isquémica [43,44].

Otros efectos nocivos de la adiposidad visceral son inflamación vascular y sistémica, misma que juega un papel fundamental en el desarrollo de aterotrombosis; esta inflamación inducida por la obesidad incrementa la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, las cuales, a su vez promueven la aterogénesis. Por su parte, la resistencia a la insulina se asocia a dislipemia y síndrome metabólico, ambas también ligadas al desarrollo de aterosclerosis. La disfunción endotelial de la obesidad está causada principalmente por una disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico en el contexto de la inflamación y el estrés oxidativo, todos ellos, procesos fundamentales en la progresión de la aterosclerosis asociada a la obesidad [45].

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, son numerosos los estudios que demuestran la estrecha relación entre la EAC y la obesidad. Un metaanálisis de Bogers, et al., con más de 300 000 adultos y 18 000 eventos coronarios demostró que el IMC en rangos de sobrepeso y obesidad está fuertemente relacionado con el riesgo de EAC [45]. En cada rango de IMC las medidas de

adiposidad central, incluyendo el perímetro abdominal y la relación cintura/cadera elevados se asocian con mayor riesgo de EAC y mortalidad cardiovascular, incluyendo también a aquellos sujetos con peso normal [46]. De forma interesante, se ha descrito también que el grado y la duración de la obesidad, medida como la exposición acumulativa a adiposidad general y abdominal, y expresada como exceso de IMC/años y perímetro abdominal/años son predictores más potentes de EAC que el IMC o el perímetro abdominal individualmente [47].

Otra interesante asociación es aquella que se da entre el IMC elevado y la disfunción endotelial regional; algunos estudios han reportado una asociación independiente entre el IMC y la disfunción endotelial coronaria en pacientes, incluso con EAC leve. Además, se ha visto una mayor recurrencia de eventos coronarios tras un infarto agudo de miocardio en pacientes con disfunción endotelial coronaria. [48,49].

La disfunción endotelial coronaria parece tener un vínculo estrecho con la presencia de depósitos ectópicos de grasa en los espacios epicárdico y pericárdico que contribuyen también con la carga de aterosclerosis coronaria. Estudios experimentales en conejos han mostrado que arterias coronarias epicárdicas rodeadas de tejido adiposo desarrollan aterosclerosis, mientras que los segmentos intramiocárdicos de esas mismas coronarias permanecen sin lesiones [50].

La producción local de adipocitocinas por la grasa epicárdica podría modular la biología de estos vasos mediante mecanismos de señalización paracrina o a través de los *vasa vasorum*. Algunos estudios han descrito una asociación independiente entre IMC alto, disfunción endotelial de la microcirculación coronaria y remodelado de pequeños vasos; esta asociación provee también,

importante información pronóstica sobre el riesgo cardiovascular en sujetos con obesidad [51].

Además de los biomarcadores circulantes tradicionales, que desempeñan un papel fundamental en el pronóstico del IAM, en los últimos años se han comenzado a estudiar los microRNA (miRNA). Se trata de una clase de moléculas de ARN que no codifican proteínas y funcionan inhibiendo la traducción de los ARN mensajeros. Debido a su impacto en el desarrollo de varias enfermedades, pueden utilizarse como biomarcadores de estas. Algunos estudios han revelado el papel de los miRNAs como biomarcadores del IAM y sus síntomas asociados, incluidas las placas ateroscleróticas vulnerables, y su función en el diagnóstico de la enfermedad, la monitorización de la activación plaquetaria y la predicción del pronóstico en el seguimiento de los pacientes [52].

Diagnóstico por la imagen de cardiopatía isquémica en el paciente obeso.

La evaluación de la EAC puede ser un reto en pacientes con obesidad. Diversas modalidades de imagen se utilizan para intentar obtener información morfológica y funcional del corazón de estos pacientes (Figura 4); sin embargo, existen limitaciones inherentes a las técnicas y aquellas que suponen las propias del paciente con sobrepeso u obesidad. A continuación, se detallan las modalidades de imagen cardíaca no invasiva utilizadas para la evaluación de la EAC en la obesidad (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas diagnósticas no invasivas en pacientes con obesidad.

Modificado de [1].

	Fortalezas	Limitaciones
ECG	Amplia disponibilidad. Barato	Baja sensibilidad y especificidad
Prueba de esfuerzo	Amplia disponibilidad. Prueba funcional.	Limitada por síntomas no CV.
SPECT	Buena disponibilidad. Precisión diagnóstica.	Radiación. Limitación técnica por dimensiones del paciente. Atenuación residual.
PET	Estudio nuclear de elección en pacientes obesos.	Menor radiación. Limitación por dimensiones del paciente.
Ecocardiografía de estrés	Amplia disponibilidad. Sin limitaciones con el peso corporal. Prueba funcional.	Operador dependiente. Limitado por ventana acústica.
Cadorresonancia magnética de estrés	Evaluación morfo-funcional más precisa.	Limitación con el peso corporal y dimensiones del paciente. Claustrofobia.
Calcio score	Barato y reproducible.	Limitación con las dimensiones del paciente. Obesidad puede limitar exactitud diagnóstica.
AngioTC coronaria	Sensibilidad y valor predictivo negativo altos.	Calidad de la imagen disminuye a mayor IMC por disminución en la relación señal-ruido.

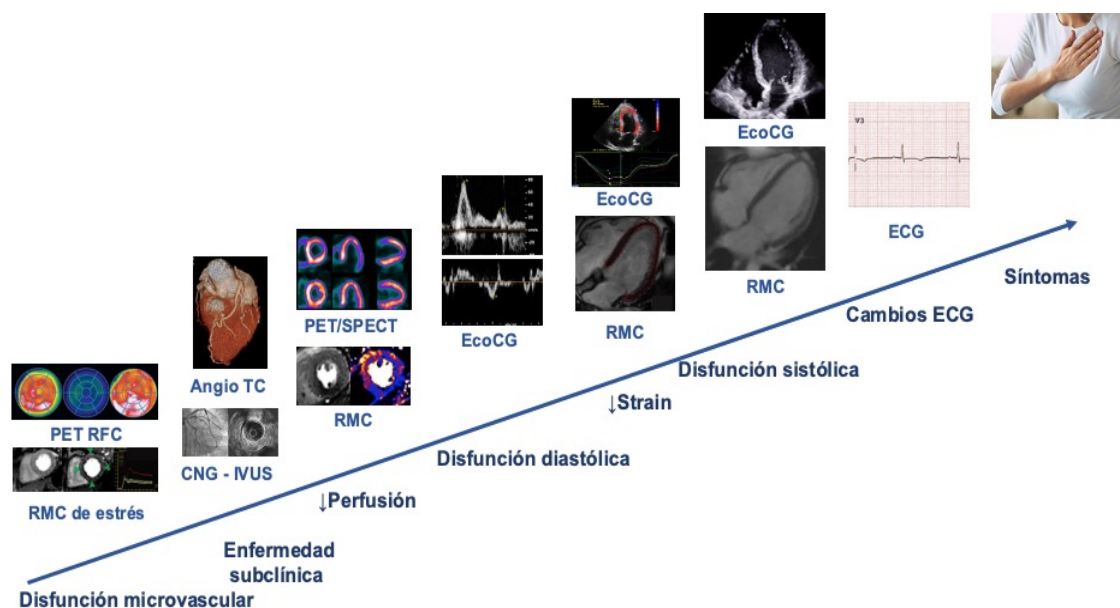


Figura 4. Cascada isquémica en la imagen cardiovascular. Modificado de [57].

CNG: coronariografía. ECG: electrocardiograma. EcoCG: ecocardiograma. IVUS: ultrasonido intravascular. PET: tomografía por emisión de positrones. RFC: reserva funcional coronaria. RMC: resonancia magnética cardíaca. SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único. TC: tomografía computarizada.

Ecocardiograma transtorácico.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es la piedra angular del diagnóstico por imagen en cardiología; sin embargo, tiene la gran limitación de depender de la ventana acústica del paciente, esto es particularmente evidente en el paciente obeso. Es una modalidad ampliamente disponible, barata, que se puede realizar a pie de cama y sin radiación. En casi todos los estudios de ETT, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era normal o estaba aumentada en todas las clases de obesidad, además del gasto cardíaco y la carga de trabajo [53].

Estudios recientes han demostrado la presencia de disfunción sistólica subclínica en pacientes obesos con FEVI normal, utilizando imágenes de Doppler tisular, imágenes de *strain rate* y *speckle tracking*, en los que se observó

que varios parámetros de deformación están disminuidos en pacientes obesos [54].

Diversos trabajos afirman que existe una correlación significativa entre el IMC y la presión auricular izquierda, expresada por la relación E/e' . Además, la obesidad se relaciona con una disfunción diastólica que aumenta aún más con la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular y un IMC más elevado [55]. El ETT permite también una evaluación factible y reproducible de la aurícula izquierda (AI) en la obesidad. El agrandamiento de la AI suele coexistir con la hipertrofia del VI, y el IMC se correlaciona con las dimensiones de la AI y su dilatación progresiva durante el seguimiento, independientemente de la presión arterial. En consecuencia, el agrandamiento/disfunción de la AI, en asociación con la obesidad, es un factor de riesgo independiente para la FA [56].

El ETT también permite evaluar la presencia de tejido adiposo epicárdico que tiene diversas implicaciones con el incremento en el riesgo cardiovascular de pacientes obesos, sin embargo, la propia presencia de grasa epicárdica supone un obstáculo para la obtención de imágenes de calidad óptima.

A pesar de algunas limitaciones, la ecocardiografía de estrés con ejercicio es una técnica válida en pacientes con obesidad. La ecocardiografía de estrés es muy factible en la mayoría de los casos de pacientes con obesidad mediante estrés fisiológico (ejercicio en cinta) o farmacológico. Está ampliamente disponible, es de bajo coste, no tiene radiación y no tiene límites de peso. Sin embargo, la ecocardiografía de estrés depende en gran medida del operador y puede verse limitada en presencia de ventanas acústicas deficientes relacionadas con la enfermedad pulmonar, el tamaño de las mamas, la obesidad y el movimiento respiratorio.

Finalmente, el ETT, incluyendo las nuevas técnicas ecocardiográficas como el *speckle tracking*, puede identificar cambios subclínicos tempranos de ambos ventrículos y aurícula izquierda relacionados con la obesidad que pueden tener implicaciones en el riesgo cardiovascular y evolución clínica de los pacientes con obesidad [57,58].

Cardiología Nuclear.

En cardiología nuclear, si se utiliza el ejercicio como factor de estrés, la escasa capacidad de ejercicio de los sujetos obesos puede llevar a subestimar la isquemia de estrés. Para evitar las limitaciones de la prueba de esfuerzo, se han utilizado estudios de estrés farmacológicos (dipiridamol, regadenoson o dobutamina) con diversos mecanismos de acción.

Otro problema importante en cardiología nuclear es la atenuación de los tejidos blandos de los trazadores radiactivos, que da lugar a artefactos y a una mala relación señal/ruido en las imágenes de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); estos artefactos son frecuentes en mujeres y en sujetos obesos. Por lo tanto, hay una gran necesidad de corregir la atenuación para determinar si un defecto de perfusión es un hallazgo real o un artefacto [58]. El tecnecio sestamibi es el marcador de elección en pacientes con obesidad debido a la mayor emisión de energía, lo que genera mejores imágenes [59].

Las cámaras más nuevas y sensibles podrían eliminar algunos de los problemas de esta técnica, pero no evitan los problemas de peso y tamaño de la mesa, ya que con este sistema es necesario posicionar adecuadamente al paciente.

Así pues, la SPECT suele evitarse cuando el IMC del paciente es >35 kg/m² debido a las limitaciones mencionadas, y la tomografía por emisión de positrones (PET) se recomienda en aquellos casos en los que se busca isquemia miocárdica y está indicada una modalidad de imagen no invasiva [59].

Angiografía coronaria con tomografía computarizada.

Las mejoras en la tecnología de la tomografía computarizada (TC), incluyendo la TC de doble fuente, las imágenes espectrales, el tiempo de rotación del *gantry* y los algoritmos avanzados de reconstrucción, han dado como resultado una precisión de diagnóstico significativamente mejorada para la detección precisa de la carga aterosclerótica coronaria tanto obstructiva como no obstructiva. La angiografía coronaria por TC (ACTC) puede proporcionar una evaluación precisa, reproducible y no invasiva de las lesiones ateroscleróticas calcificadas y no calcificadas de las arterias coronarias [60].

El *score* de calcio coronario permite la estratificación del riesgo y la evaluación de la carga de la placa, mientras que la ACTC permite la evaluación de la estenosis luminal y la caracterización y cuantificación de la placa.

Datos publicados sugieren que el perímetro abdominal y el índice de cintura/cadera proporcionan una información pronóstica más útil que el IMC en cuanto a la probabilidad de tener un *score* de calcio alto, lo que indica de nuevo la importancia de la obesidad abdominal en la fisiopatología de la aterosclerosis. Por otra parte, estudios con ACTC mostraron que pacientes obesos sintomáticos tienen una mayor prevalencia de lesiones coronarias respecto a los pacientes sin obesidad. Además, se ha descrito que el riesgo de placas no calcificadas es mayor a medida que aumenta la adiposidad visceral abdominal, siendo el cuartil más alto el que confería el mayor riesgo, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular subyacentes [61,62].

Uno de los principales retos de la ACTC es que la calidad de la imagen se degrada a medida que aumenta el IMC; esta degradación está relacionada con un aumento del ruido en la imagen y la consiguiente reducción de la relación

señal/ruido. No obstante, la sensibilidad y los valores predictivos negativos son invariablemente altos incluso en pacientes con obesidad [1].

Resonancia magnética cardiaca.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) provee información morfológica y funcional del corazón, así como caracterización tisular a un nivel de detalle ampliamente superior al de las otras técnicas de imagen. Las secuencias básicas utilizadas por la RMC incluyen la precesión libre equilibrada en estado estacionario (SSFP) para la evaluación de la función y el movimiento/espesor de las paredes ventriculares, imágenes ponderadas en T2 y mapeo T2 para la evaluación del edema e imágenes ponderadas en T1 y el mapeo T1 para la evaluación de la fibrosis miocárdica difusa. Las imágenes T1, 15 min después de la inyección de gadolinio pueden identificar de forma fiable la fibrosis miocárdica, que aparece como una zona brillante en un miocardio negro. Estas imágenes muestran la fibrosis de sustitución y guardan buena correlación con las imágenes de anatomía patológica, por lo que representan el patrón de oro de la evaluación no invasiva de la fibrosis miocárdica que puede estar presente en diferentes nosológicas que afectan al corazón como la cardiopatía isquémica. La RMC es el estándar de oro para la cuantificación de la grasa visceral y epicárdica, que puede afectar negativamente a la función cardíaca [63].

Por su parte la RMC de estrés es una técnica que permite evaluar los defectos de perfusión, las anomalías regionales del movimiento de la pared y la fracción de eyección del VI, así como la detección de cicatrices con el uso de gadolinio; permite evaluar con precisión el complejo efecto cardíaco de la sobrecarga de presión crónica y el alto gasto cardíaco en pacientes con obesidad. Los equipos más nuevos de RMC han tenido adaptaciones en el diámetro y una mayor

potencia de los imanes, lo que ha facilitado la adaptación de los pacientes con obesidad y ha mejorado la calidad de las imágenes [64].

En un estudio de RMC de estrés en 285 participantes con un IMC medio de 34 kg/m², se logró un 89% de estudios con adecuada calidad de imagen diagnóstica. La presencia de isquemia predijo eventos adversos a los 5 años de seguimiento, independientemente de la presencia de cicatrices observadas mediante realce tardío de gadolinio. La ausencia de isquemia inducible se asocia a una baja tasa anual de eventos coronarios adversos mayores del 0,3% a los 2 años en pacientes con obesidad [64].

La perfusión por RM tiene la capacidad única de evaluar la isquemia subendocárdica, valorar la función ventricular izquierda y derecha, y proporcionar una evaluación completa del miocardio y la vasculatura periférica. Entre las ventajas que ofrece la RMC están una excelente caracterización de los tejidos blandos, tridimensionalidad, resolución temporal y espacial superior a otras técnicas, ausencia de radiación ionizante, ausencia de artefactos de atenuación, no hay limitación de ventanas acústicas, y provee cuantificación absoluta del flujo sanguíneo miocárdico. La RM de perfusión con vasodilatadores es el método más usado en la RMC de estrés. Las mayores intensidades de campo de los escáneres de 3 Tesla y las nuevas secuencias de imágenes han permitido mejorar la relación señal-ruido, una mayor resolución espacial, una mejor calidad de imagen y una mayor precisión diagnóstica de la isquemia miocárdica. El límite de peso de la mesa, el diámetro del equipo y la longitud pueden ser limitaciones significativas, algunos pacientes con obesidad más grave no pueden realizarse los estudios a pesar de los beneficios del diagnóstico debido a que superan los límites de peso de 152 kg (335 lb) que viene con las mesas de RMC; en ocasiones, el aumento del perímetro abdominal y la claustrofobia también podrían limitar la realización de la RMC en pacientes con obesidad grave [65].

A pesar de las limitaciones en pacientes obesos, algunos estudios, incluido un metaanálisis de 2.456 pacientes informó de una sensibilidad del 89% y una especificidad del 80% para la detección de lesiones obstructivas con la RM de estrés en comparación con la angiografía coronaria invasiva [65].

Si bien existen varias formas de cuantificar la fibrosis miocárdica, tanto de forma invasiva como no invasiva (Figura 5), la CRM se ha convertido en el método más fiable y reproducible para la evaluación integral no invasiva de las consecuencias estructurales del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y particularmente la fibrosis asociada [66].

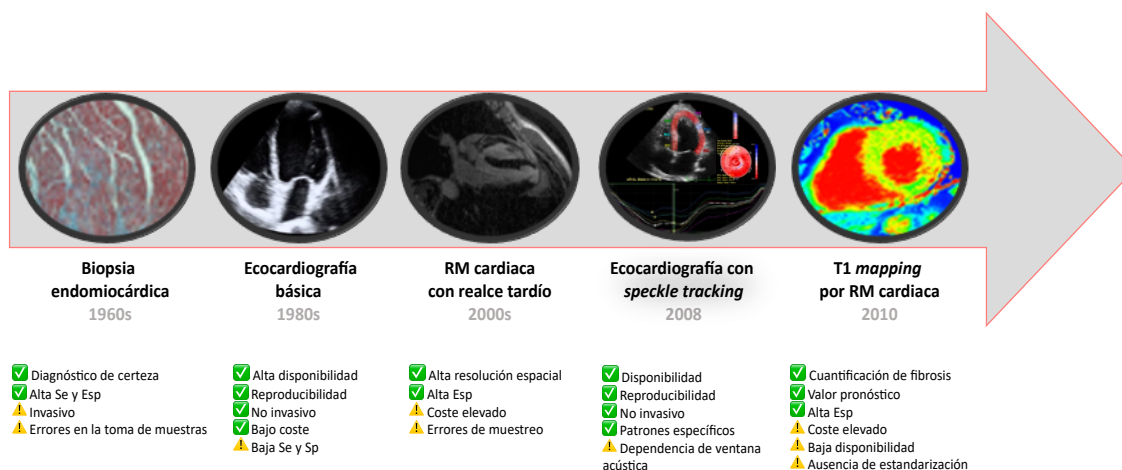


Figura 5. Métodos de cuantificación de fibrosis miocárdica. Modificado de [69].

Esp: especificidad. RM: resonancia magnética. Se: sensibilidad.

En los últimos años, la detección del tamaño del infarto y de la obstrucción microvascular (OMV) con contraste de gadolinio tardío en los primeros días tras el IAMCEST ha demostrado tener un valor pronóstico adicional [67]. Sin embargo, en comparación con la fase aguda, el valor adicional de la OMV y el tamaño del infarto para estratificar el riesgo en la fase crónica es escaso. Esto es en parte debido a posibles cambios drásticos en la FEVI durante las semanas y los meses posteriores al IAMCEST, lo que puede alterar el perfil de riesgo de

los pacientes más allá de la fase subaguda y, por tanto, afectar a la toma de decisiones [66,67].

Gavara et al, (68) reportaron datos de un registro multicéntrico en pacientes con IAMCEST respecto a las posibles implicaciones pronósticas de la FEVI y su efecto en la incidencia de eventos cardíacos adversos posteriores. En este estudio se observó que el riesgo de MACE aumentó en paralelo a la disminución de la FEVI obtenida al alta; por su parte, la FEVI en la RM de seguimiento se asoció de forma independiente con la aparición de MACE posteriores. Este riesgo de presentar MACE fue claramente superior en aquellos pacientes con FEVI <40% tanto al alta como en el seguimiento (>3 meses). Sin embargo, este estudio se limita sólo al análisis de la FEVI como marcador pronóstico y no toma en consideración factores como el remodelado ventricular o la fibrosis asociada al IAM, particularmente en aquellos pacientes quienes tras el infarto tuvieron FEVI >40%.

Más allá de los parámetros clásicos de función ventricular, la RMC aporta información relacionada con los cambios histológicos que suceden en el miocardio tras un IAM. La introducción del realce tardío con gadolinio (RTG) mediante RMC en el ámbito clínico ha abierto la puerta a la caracterización no invasiva del tejido miocárdico. El RTG permite una caracterización tisular "in vivo" más directa, destacando las áreas con expansión extracelular regional, como la fibrosis de sustitución y la cicatriz. La secuencia RTG se adquiere entre 10 y 20 minutos después de la inyección del agente de contraste paramagnético, aprovechando las diferentes propiedades de lavado del miocardio normal y patológico [68,69].

Si bien el RTG se concibió inicialmente para identificar las áreas de infarto de miocardio, mostrando una estrecha correlación con la necrosis miocárdica demostrada por la histopatología, posteriormente ha demostrado proporcionar información diagnóstica esencial también en el espectro clínico no isquémico. La presencia de RTG y su cuantificación se han descrito como predictores de resultados adversos y mortalidad en la enfermedad arterial coronaria; además, se ha demostrado la relación entre el grado de transmuralidad del RTG y la recuperación funcional después de la revascularización coronaria, lo que permite la evaluación de la viabilidad miocárdica mediante RMC para estratificar el riesgo de los pacientes y guiar la revascularización coronaria [70].

El RTG es útil cuando hay zonas localizadas de miocardio afectado, pero no es útil para evaluar la fibrosis difusa. Dado que la zona realzada se determina en función de la diferencia de intensidad de la señal en comparación con el miocardio normal, en presencia de fibrosis difusa no se observarán diferencias. Otras limitaciones del RTG son la necesidad de inyectar un agente de contraste y la dificultad para cuantificar de forma absoluta y precisa la carga de fibrosis y las zonas grises que presentan una intensidad de señal intermedia entre el tejido normal y el cicatrizado [71].

Debido a lo anterior, se han desarrollado diferentes técnicas que permiten una mejor caracterización tanto del miocardio como de la matriz extracelular que sufre cambios importantes en procesos patológicos como el IAM, miocardiopatías y etapas avanzadas de las enfermedades valvulares [72].

En prácticamente todas las cardiopatías existen cambios a nivel miocárdico que suponen importantes variables diagnósticas y pronósticas en el estudio de estas enfermedades. Un ejemplo de ello, es el incremento de agua libre en el miocardio enfermo, esto modifica sus propiedades de magnetización respecto al miocardio sano [73].

Las secuencias de T2 cuantifican el tiempo de relajación T2 que tiene correlación linear con la presencia de agua libre en el miocardio, esto hace visible el edema en estas secuencias como áreas de miocardio brillante. En el contexto de un IAM estas zonas brillantes de edema en el perímetro del territorio infartado se conocen como “miocardio en riesgo” [73].

Otras entidades como la miocarditis o el síndrome de Tako-Tsubo también muestran edema miocárdico que puede ser focal o difuso. Existen secuencias potenciadas en T2 que utilizan técnicas de inversión para anular la señal de la grasa y la sangre -que aparecerán negras-, estas secuencias se conocen como T2w STIR o secuencias de triple inversión-recuperación, son las más utilizadas actualmente para la detección de edema miocárdico [74].

La CRM nos permite, además de la cuantificación morfológica y funcional, la detección de fibrosis y edema miocárdico, cuantificar el tamaño en gramos y porcentaje de miocardio afectado durante un IAM. La estimación de la cantidad de miocardio infartado es imprescindible para evaluar la gravedad del infarto y tiene valor pronóstico a corto y largo plazo [75].

Si bien las secuencias con RTG y potenciadas en T2 para detección de edema tienen una importancia ya bien descrita en el contexto de un IAM, existen cambios histopatológicos que estas técnicas no describen; por ejemplo, la fibrosis difusa puede no ser detectada mediante estas técnicas; en el contexto de fibrosis difusa la presencia de RTG ha mostrado poca correlación con el volumen de colágeno calculado mediante biopsias endomiocárdicas [75].

Las secuencias de T1 miden el tiempo de relajación longitudinal que se determina por la rapidez con la que los protones reequilibran sus espines tras ser excitados por un pulso de radiofrecuencia. En 1970, Look y Locker propusieron métodos para medir los tiempos de relajación T1 adquiriendo datos sucesivamente tras la inversión de la magnetización [76].

Posteriormente, estos métodos se han perfeccionado y los tiempos de adquisición se han acortado. La secuencia de pulsos de recuperación de inversión Look-Locker modificada (MOLLI) permite la medición de los tiempos T1 en una sola respiración durante 17 latidos sucesivos y se ha convertido en el método de mapeo T1 más popular [77]. La principal diferencia entre el Look-Locker convencional y el MOLLI es que en este último las imágenes se adquieren en la misma fase cardíaca, lo que permite el mapeo.

Los métodos de mapeo T1 utilizados actualmente adquieren un conjunto de imágenes no segmentadas dentro de ciclos cardíacos separados de una sola respiración. Los valores de T1 nativo están influenciados principalmente por la intensidad de campo utilizado, con valores de T1 nativo más altos con resonadores de 3 Tesla respecto a los de 1.5 Tesla. Los valores T1 medidos también dependen de la secuencia utilizada, la fase cardíaca (diástole versus sístole) y la región de medición. Por lo tanto, los valores normales de T1 nativo deben ser específicos de la configuración local y deben reevaluarse cuando se cambia el método de adquisición [77].

El mapeo T1 se refiere a las ilustraciones por píxeles de los tiempos de relajación T1 absolutos expresados gráficamente en un mapa de colores. El mapeo T1 evita la influencia de la ventana y el anulado -como en el RTG- y permite la cuantificación directa de T1. Como tal, el mapeo T1 tiene el potencial de detectar alteraciones estructurales miocárdicas difusas no evaluables por otros medios no invasivos, incluido el RTG [78], (Figura 6).

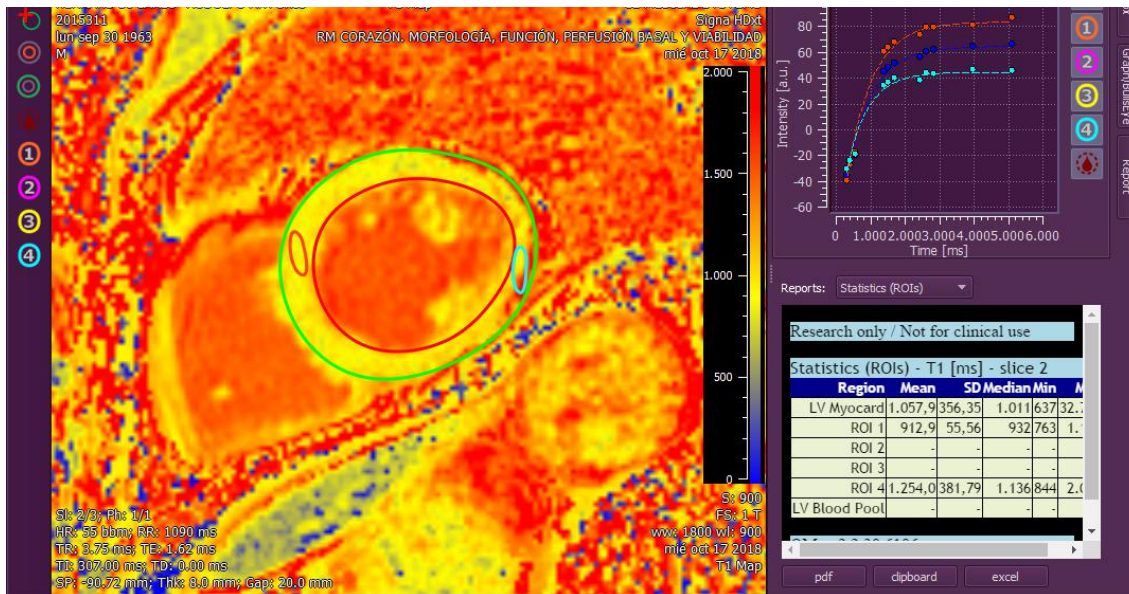


Figura 6. Imagen de mapeo T1 en un paciente con un infarto agudo de miocardio.

Los dos determinantes biológicos más importantes de un aumento del T1 nativo son el edema (aumento del agua tisular en, por ejemplo, el infarto agudo de la inflamación) y el aumento del espacio intersticial (por ejemplo, la fibrosis del infarto (cicatriz) o las cardiomiopatías, y en el depósito amiloide). Los dos determinantes más importantes de los valores T1 nativos bajos son la sobrecarga de lípidos (por ejemplo, la enfermedad de Anderson-Fabry, la metaplasia lipomatosa en el infarto de miocardio crónico) y la sobrecarga de hierro [78].

Los valores T1 nativos son una señal compuesta de miocitos y volumen extracelular (VEC) con el potencial de pseudonormalización de los valores anormales (por ejemplo, los valores T1 nativos bajos de la enfermedad de Anderson-Fabry anulados por la fibrosis inferolateral). El mapeo de T1 nativo es factible incluso en pacientes con insuficiencia renal grave en los que los agentes de contraste basados en gadolinio están contraindicados [78,79].

El mapeo T1 con contraste se utiliza principalmente para calcular el VEC en combinación con el mapeo T1 nativo. Los agentes de contraste estándar a base de gadolinio se distribuyen por el espacio extracelular y acortan los tiempos de relajación T1 del miocardio de forma proporcional a la concentración local de gadolinio. Por lo tanto, las zonas de fibrosis y cicatriz mostrarán tiempos de relajación T1 más cortos, en particular tras la administración de contraste. El hematocrito representa la fracción celular de la sangre [79,80].

La estimación del VEC (intersticio y matriz extracelular) requiere la medición del T1 miocárdico y sanguíneo antes y después de la administración de agentes de contraste, así como el valor del hematocrito del paciente según la siguiente fórmula:

$$\text{VEC} = (1 - \text{hematocrito}) \frac{\frac{1}{T1 \text{ post contraste mioc}} - \frac{1}{T1 \text{ nativo mioc}}}{\frac{1}{T1 \text{ post contraste sangre}} - \frac{1}{T1 \text{ nativo sangre}}}$$

El VEC es un marcador del remodelado del tejido miocárdico y proporciona una unidad de medida fisiológicamente intuitiva. Se han descrito valores normales de VEC de $25,3 \pm 3,5\%$ (1,5 Tesla) en individuos sanos. Aparte del amiloide, un aumento del VCE se debe con mayor frecuencia a un depósito excesivo de colágeno y, por tanto, es una medida más sólida de la fibrosis miocárdica. Los valores bajos del VEC se dan en los trombos y en la metaplasia grasa. El VEC puede calcularse para las regiones de interés del miocardio o visualizarse en mapas de VEC obtenidos con las secuencias de T1 (80).

La utilidad de cuantificar tanto los valores de T1 como de VEC está ampliamente demostrada en el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades (Figura 7).

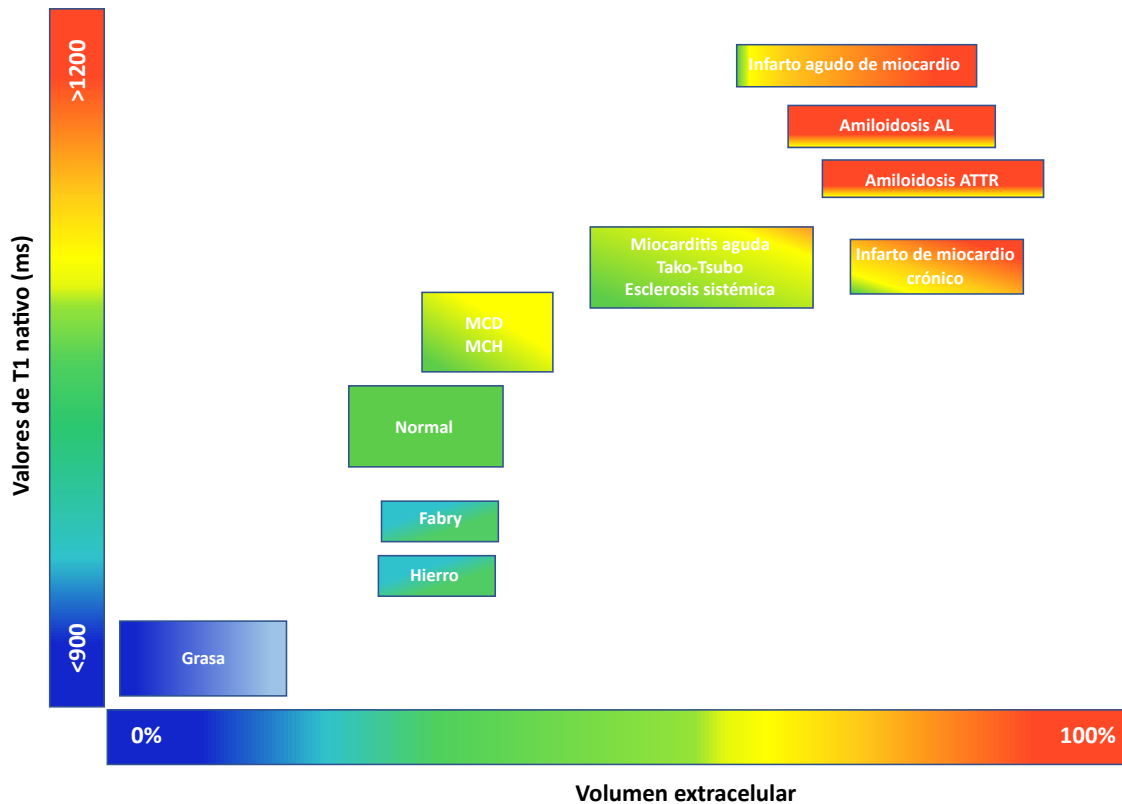


Figura 7. Valores de T1 y volumen extracelular (VEC) en enfermedades que afectan al corazón. Modificado de [75]

El cálculo del VEC tiene utilidad en el diagnóstico diferencial de enfermedades cardíacas con diferente etiología, incluidos los síndromes coronarios agudos. La isquemia desencadena el desarrollo del edema celular. El T1 nativo detecta de forma fiable las anomalías segmentarias causadas por el IAM con una alta sensibilidad y especificidad [80] (Figura 8).

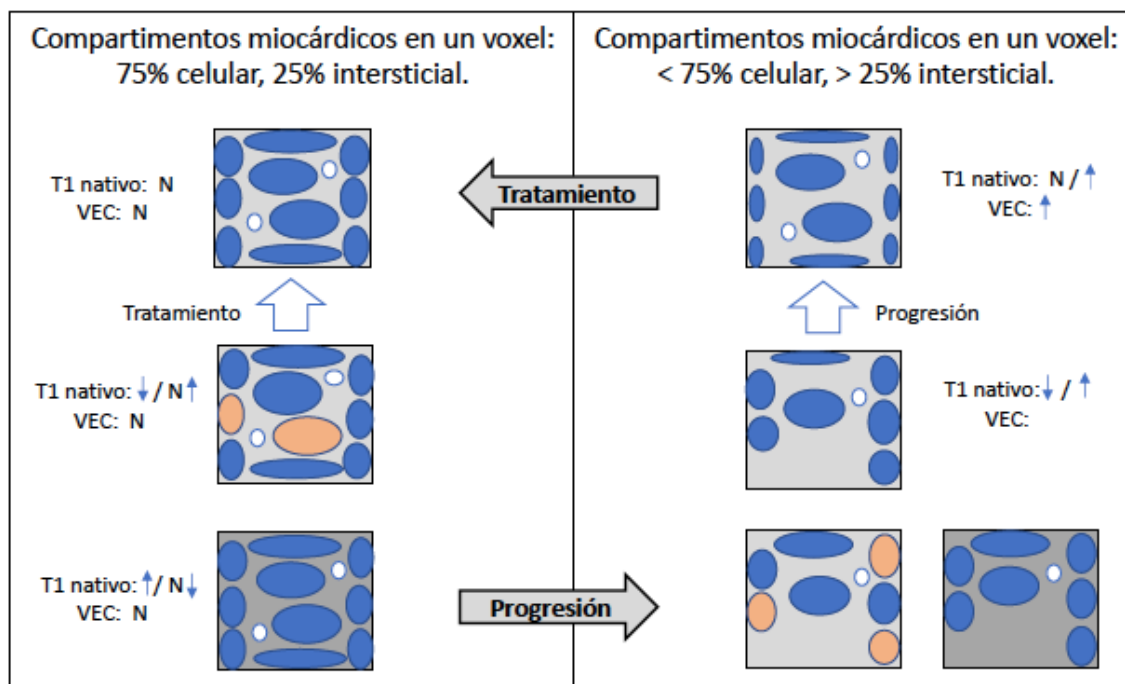


Figura 8. Efectos típicos de las alteraciones miocárdicas en los valores nativos de T1 y volumen extracelular (VEC). Modificado de [94].

N, normal; ↑, aumentado; ↓, disminuido.

El mapeo T1 detecta el edema miocárdico tanto en pacientes con IAMCEST como en pacientes con IAMSEST y es al menos tan sensible como el T2-STIR, particularmente en pacientes con infartos pequeños [79,80].

Aunque la distinción entre IAM y crónico puede ser difícil, los valores de T1 en el IAM son generalmente más altos que en el IM crónico y, por lo tanto, pueden permitir la distinción de un síndrome coronario agudo de una lesión crónica. En la práctica, la distinción entre IM agudo y crónico sigue basándose principalmente en la evaluación global del infarto, el edema (área de riesgo) y la zona de OMV [81].

Los valores de T1 sufren modificaciones desde el miocardio normal hasta aquel del territorio infartado y pueden utilizarse para definir la zona peri-infarto o miocardio en riesgo. Carrick et al. han demostrado que un territorio infartado

con valores de T1 nativo inferiores a la zona de riesgo circundante se correlaciona con OMV y esto, a su vez, se asocia con un peor pronóstico clínico [82].

Un estudio en 300 pacientes con IAMCEST tratado con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) demostró que el T1 nativo alejado del miocardio infartado predice de forma independiente la remodelación adversa del VI y los eventos cardíacos adversos 6 meses después del IAMCEST. Los valores de T1 nativo en el IM agudo son elevados y los valores del VEC se encuentran entre los más altos de todas las enfermedades cardíacas ($58,5 \pm 7,6$), muy probablemente debido a la alteración de la integridad de la membrana de los cardiomiocitos y la consiguiente expansión del volumen de distribución de agentes de contraste extracelulares [82] (Figura 9).

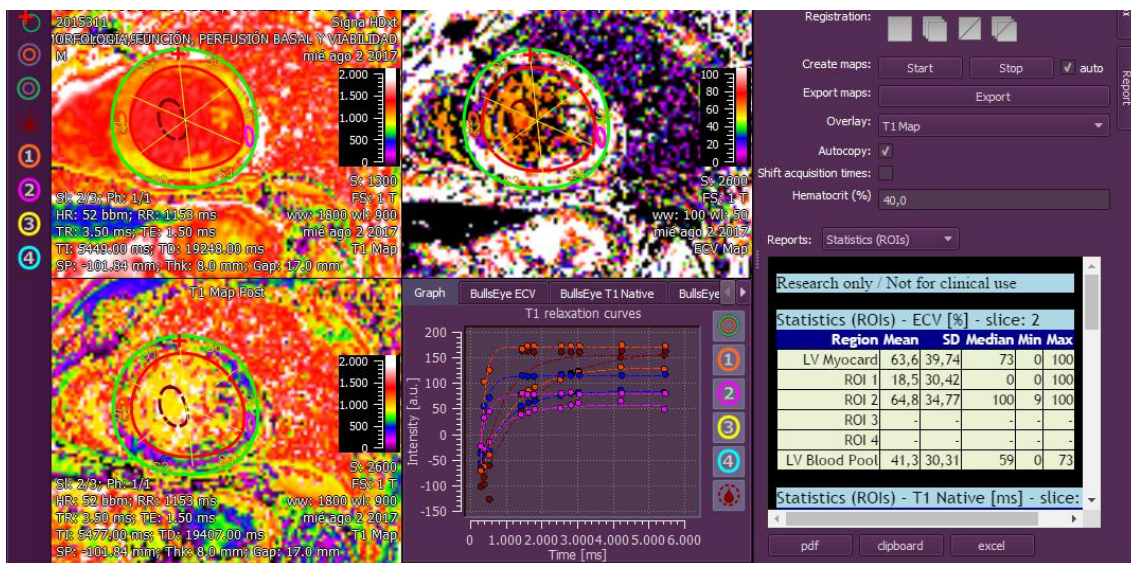


Figura 9. Imagen del cálculo del volumen extracelular en el infarto agudo de miocardio mediante mapeo T1.

En el IAM, el mapeo T1 permite también identificar complicaciones como la OMV en el núcleo del infarto (fenómeno de no-reflujo), esto provoca una pseudo-normalización de los valores de T1 en esta zona; debido a la

acumulación de metahemoglobina (efecto de acortamiento de T1), el T1 puede incluso disminuir en caso de hemorragia intramiocárdica.

Por su parte en el seguimiento de los pacientes con infarto crónico, el tejido necrótico y edematoso de un infarto agudo es sustituido por una zona más pequeña de colágeno extracelular aumentado. En consecuencia, los valores de T1 nativo son más bajos y menos extensos en el infarto crónico en comparación con la fase aguda. Se ha demostrado que el VEC del miocardio infartado crónico es notablemente elevado ($51 \pm 8\%$) en comparación con el miocardio normal, pero ligeramente inferior a aquel del miocardio infartado agudo [83].

El mapeo T1 permite asimismo visualizar áreas de metaplasia lipomatosa en el infarto crónico, cuya presencia altera las propiedades eléctricas del miocardio y podría desempeñar un papel en la arritmogénesis posterior al infarto. La grasa tiene valores de T1 muy bajos y la zona de sustitución grasa dentro del núcleo del infarto muestra, por tanto, una notable disminución del tiempo de T1 [84].

**MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN
DE ESTA TESIS**

MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

La obesidad es claramente un factor de riesgo para el desarrollo de la EAC, algunos estudios han reportado que la obesidad tiene una correlación inversa con la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, y la necesidad de repetir la revascularización.

Esta llamada “paradoja de la obesidad” parece tener su efecto principal en el corto plazo (1 año) tras sufrir un infarto agudo de miocardio. Este efecto protector podría estar en relación con la actividad paracrina del tejido adiposo funcional adyacente a las arterias coronarias. Además, los pacientes obesos con IAMCEST tratados mediante ICP primaria se asocian a una menor mortalidad, lo que se explica por la menor edad, la estabilidad hemodinámica al ingreso y el mejor uso del tratamiento médico. El tamaño de las arterias coronarias aumenta con el incremento del IMC, y el tamaño pequeño de los vasos es un factor de riesgo para un peor resultado tras la ICP y la CRVC [85-90].

La finalidad de realizar esta tesis es describir la asociación entre la obesidad y su impacto sobre la morfología y función cardíaca en el momento de sufrir un primer IAM, mediante la caracterización tisular que permiten distintas técnicas de imagen cardíaca.

Así mismo, a través de un seguimiento clínico y de técnicas de imagen, se pretende determinar la relación de la obesidad con la evolución clínica de los pacientes, así como la morfología y función cardíaca a corto y mediano plazo tras un IAM.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

1. Si la obesidad es una enfermedad sistémica con procesos hormonales e inflamatorios que afectan al corazón; entonces los pacientes obesos con un primer IAM tendrán mayores alteraciones en la morfología y función del corazón, -respecto a los no obesos- con impacto en el corto y mediano plazo.
2. Si los factores hormonales e inflamatorios de la obesidad producen cambios en la estructura miocárdica tras un IAM; entonces la caracterización tisular miocárdica mediante mapeo T1 con RMC mostrará mayor carga de VEC y por tanto fibrosis en los pacientes obesos respecto a los no obesos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con un primer episodio de IAM con base en su IMC.
2. Describir las características morfológicas y funcionales en el corazón de pacientes con un primer episodio de IAM, estudiados mediante ETT y RMC.
3. Describir la relación de biomarcadores serológicos tales como interleucinas (IL), mieloperoxidasa (MPO), colágeno, galectina 3, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y moléculas no codificantes denominadas microRNA.
4. Estimar el efecto del IAM en la morfología y función cardíaca (durante la hospitalización y en cualquier momento de la enfermedad) de los pacientes de acuerdo a su IMC, y su relación con los diversos parámetros de cuantificación mediante técnicas de imagen, así como su asociación con los biomarcadores circulantes.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: observacional y prospectivo de cohortes con tres brazos definidos por el IMC; pacientes con IMC <25 kg/m², pacientes con IMC 25,0-29,9 kg/m² e IMC >30 kg/m².

Ámbito

Nuestro grupo para el estudio de la obesidad y su asociación con las enfermedades cardiovasculares está formado por investigadores de la Universidad Complutense de Madrid y cardiólogos especialistas en técnicas de imagen cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos. En este grupo de trabajo se incluyeron de forma prospectiva pacientes ingresados por un primer episodio de infarto agudo de miocardio; la inclusión de pacientes se inició en marzo de 2016.

Población

Para la realización de esta tesis doctoral se incluyeron 41 pacientes consecutivos con diagnóstico de primer IAM recogidos entre marzo y diciembre de 2016. La información relativa a cada episodio de IAM se ha registrado en una base de datos, y posteriormente se ha incluido en una base de datos del programa de análisis estadístico.

Para cada episodio de IAM los datos recogidos en la base incluyen 29 variables epidemiológicas y clínicas, 41 ecocardiográficas, 30 de resonancia magnética y 32 variables de análisis sanguíneo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Primer episodio diagnosticado de IAM.

Criterios de exclusión y/o eliminación:

- Diagnóstico o tratamiento previo para cardiopatía isquémica (i.e. angina, enfermedad coronaria no significativa).
- Cirugía de revascularización coronaria durante el ingreso.
- Rechazo a participar en el estudio.
- Claustrofobia al momento de realizar RMC.
- Inclusión en otros protocolos de estudio relacionados con el tratamiento intervencionista del IAM.
- Pérdida del seguimiento.

47 pacientes consecutivos fueron reclutados, hubo 3 pérdidas en el seguimiento, 2 pacientes con claustrofobia al momento de la RMC y un paciente sometido a cirugía de revascularización durante el ingreso; al final del reclutamiento un total de 41 pacientes fueron incluidos en el estudio.

A efectos de estudio de los episodios de IAM se realizaron tres grupos:

- Grupo I, normopeso ($IMC < 25$), $n=9$ episodios de IAM.
- Grupo II, sobrepeso ($IMC 25-29,9$) $n=15$ episodios de IAM.
- Grupo III, obesidad ($IMC >30$) $n= 17$ episodios de IAM.

A todos los pacientes se les realizó análisis de sangre y un ETT en las primeras 24-48 h posteriores al ingreso; la RMC se realizó entre los 3 y 7 días posteriores al ingreso hospitalario.

Ecocardiograma transtorácico

A todos los pacientes se les realizó ETT dentro de las primeras 24-48 h posteriores al ingreso hospitalario. Todos los estudios fueron realizados con el equipo GE Vivid E95 con un transductor M5Sc-D (1.4 - 4.6 MHz) y las imágenes obtenidas se analizaron con el programa EchoPAC PC version 201 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten Norway).

Las imágenes del ETT fueron adquiridas de acuerdo con las guías de cuantificación de cavidades de las sociedades americana de ecocardiografía y europea de imagen cardiovascular [91]. Se obtuvieron los planos convencionales de ETT, tales como, el eje largo paraesternal, en el cual se midió el espesor de las paredes del VI para el cálculo de la masa ventricular y su clasificación. Además, se obtuvieron planos apicales de 2 cámaras (2C), 3 cámaras (3C) y 4 cámaras (4C) a través de los cuales se obtuvieron los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) del VI; el volumen auricular izquierdo y los parámetros de función ventricular derecha.

Además, mediante las técnicas de Doppler continuo y pulsado, así como Doppler color y tisular, se analizó la velocidad en los flujos transvalvulares y de los anillos de las válvulas aurículo-ventriculares; mediante estos parámetros se valoró la presencia de enfermedades valvulares y la función diastólica del VI.

La FEVI se calculó a partir de la cuantificación del VTD y VTS obtenidos en los planos apical de 4C y apical de 2C (Figura 10) utilizando la siguiente fórmula:

$$FEVI = (VTD - VTS) / VTD$$

De acuerdo a lo establecido con las guías de cuantificación de cavidades, se consideró FEVI normal $\geq 52\%$ en varones y $\geq 54\%$ en mujeres; para el *strain* longitudinal se consideró como punto de corte de normalidad -20% [91].

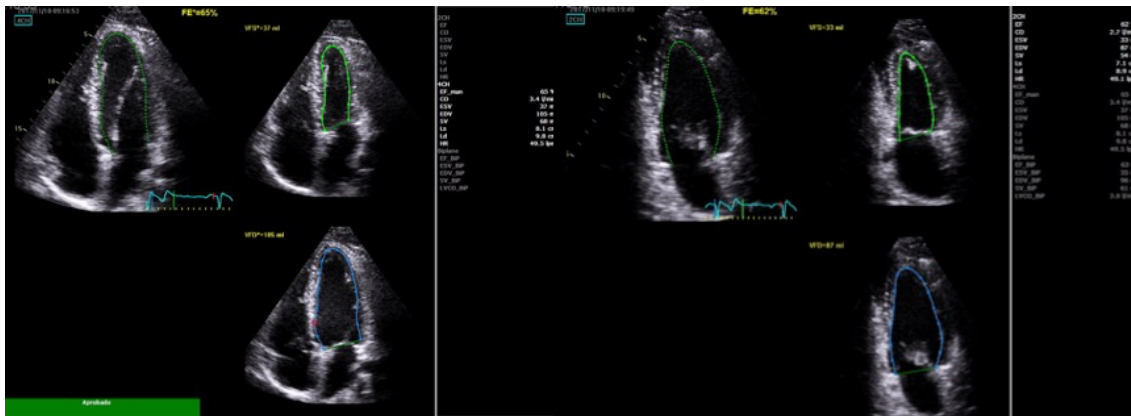


Figura 10. Cuantificación de la FEVI con método biplano.

Para el estudio en profundidad del estado de las fibras miocárdicas del VI, se realizó el cálculo del *strain* longitudinal global (SLG) mediante el *software* dedicado “*ecocardiografía speckle tracking*” (STE). Mediante la obtención de los planos apicales habituales de 2C, 3C y 4C, a través un proceso semiautomático de detección del borde endocárdico se realiza un seguimiento de puntos brillantes (*speckles*) a lo largo de la sístole cardíaca; de este proceso se obtiene una representación gráfica de la deformación longitudinal de las fibras ventriculares y un valor global que incluye las fibras epicárdicas, mesocárdicas y endocárdicas (Figuras 11 y 12).

Además de los parámetros convencionales de ETT y STE se cuantificaron también parámetros de función sistólica tales como tiempo pre-eyección (PET), tiempo total de eyección (TET), elastancia arterial (EES), elastancia ventricular (EA) y acoplamiento ventrículo-arterial (VAc).

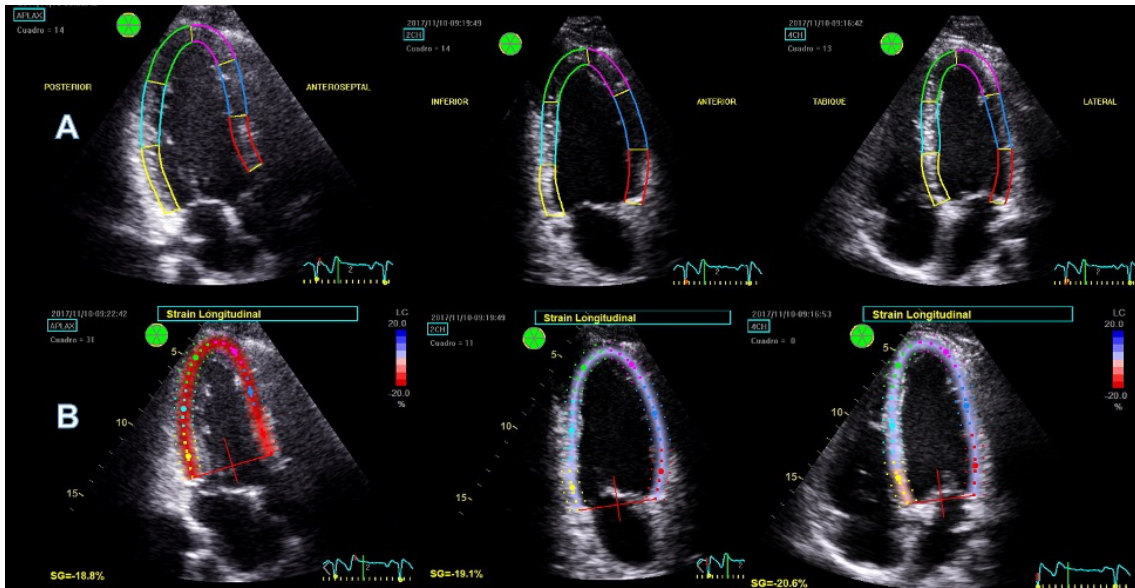


Figura 11. Cuantificación de SLG mediante STE.

A) Detección semiautomática de bordes. B) Seguimiento de “speckles” y obtención de SLG en los planos apicales 3C, 2C y 4C.

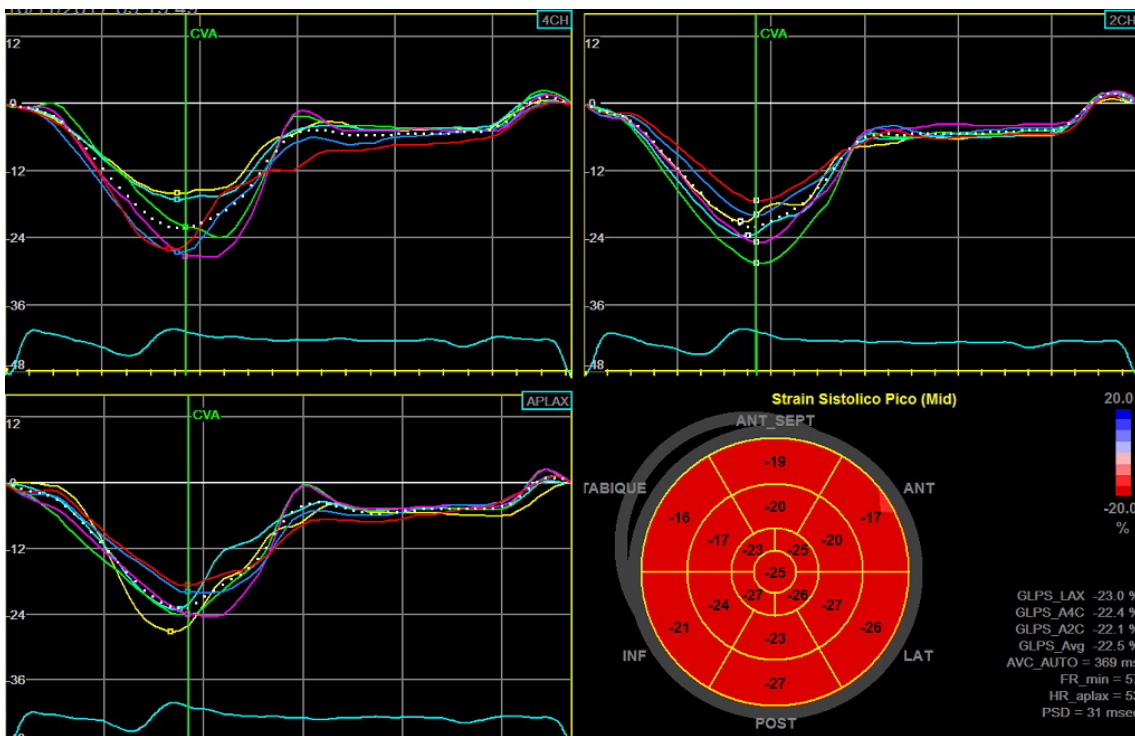
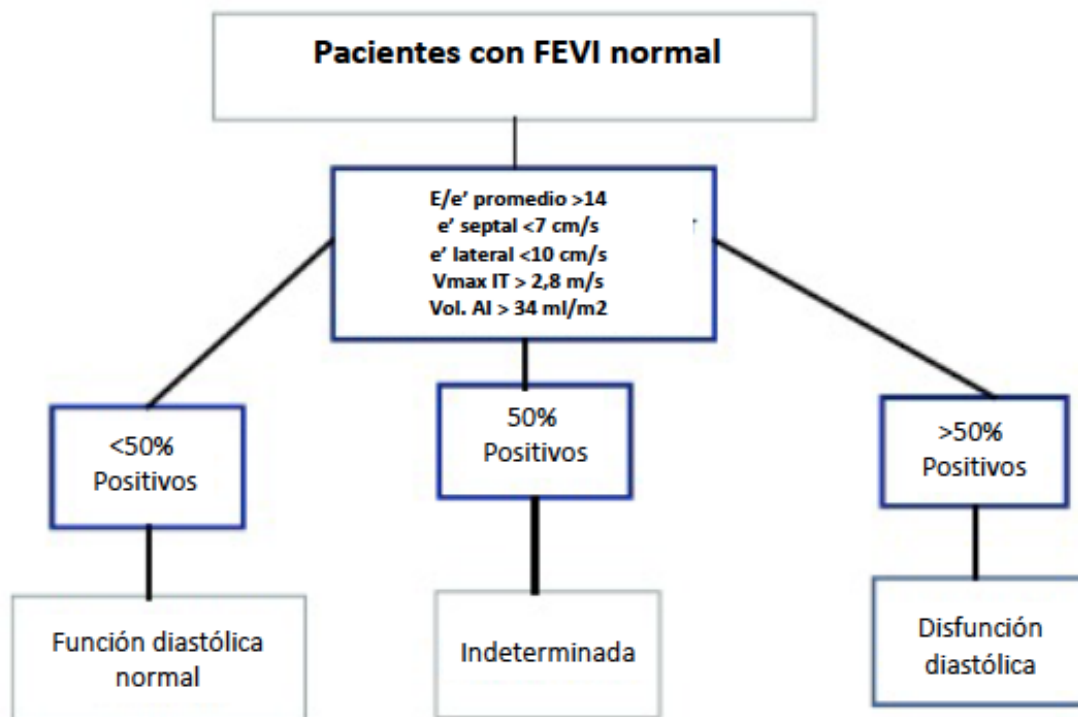


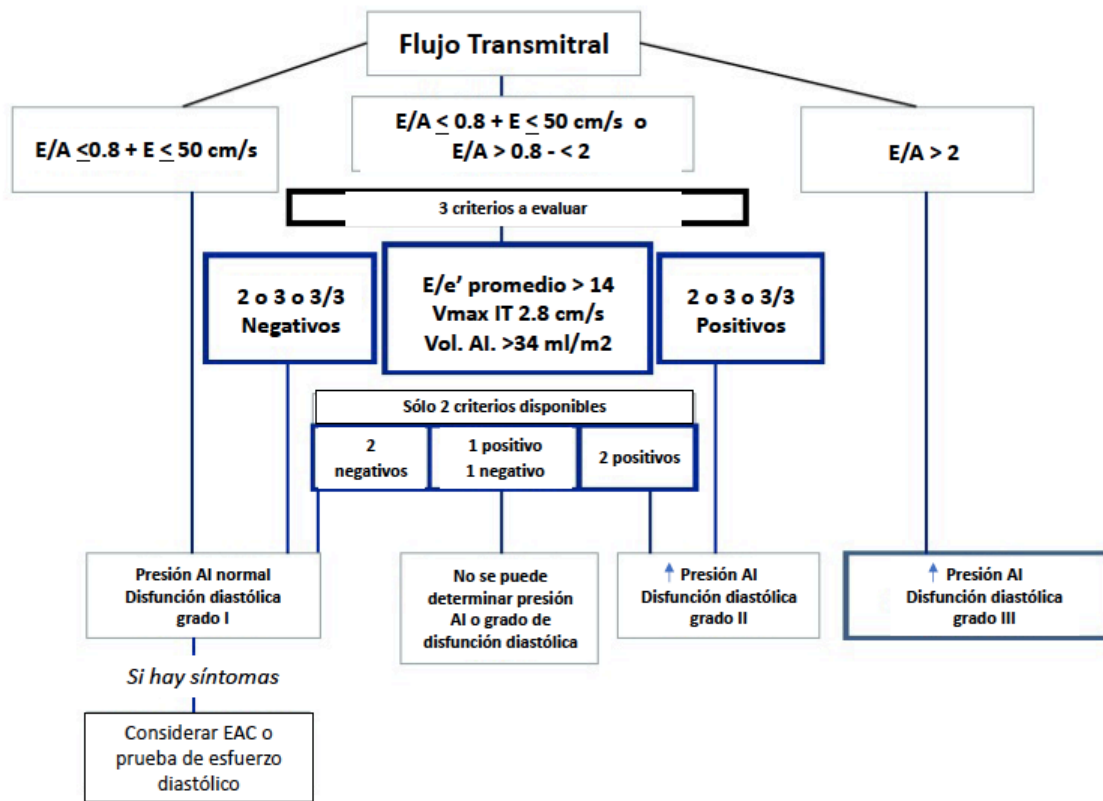
Figura 12. Curvas de SLG y mapa con valores por cada segmento miocárdico.

Para el estudio de la función diastólica se tomaron en consideración las definiciones establecidas por las guías de las sociedades Americana de ecocardiografía y Europea de imagen cardiovascular [92]. Se estableció el diagnóstico de disfunción diastólica en pacientes con FEVI normal, de acuerdo al siguiente diagrama de flujo:



**Modificado de [92].*

Para evaluar la función diastólica en pacientes con FEVI disminuida, así como la presencia de aumento de presiones de llenado telediastólico en el VI (aumento en la presión media capilar pulmonar (PCWP) la presión media de la aurícula izquierda, la presión pre-A del VI, la presión diastólica media del VI y la presión diastólica final del VI) se utilizó el siguiente diagrama de flujo:



*EAC, enfermedad arterial coronaria; $V_{max} IT$, velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide; Vol. AI, volumen de la aurícula izquierda. Modificado de [92]

Resonancia magnética Cardíaca

Todas las imágenes de RMC se realizaron en los 3-7 días siguientes a la intervención coronaria percutánea (ICP) en un escáner de 1,5 T, utilizando un protocolo habitual de adquisición. Para la cuantificación de parámetros de función sistólica como la FEVI y el SLG mediante “feature tracking” (FTMR) se realizaron las secuencias de precesión libre equilibrada en estado estacionario (SSFP) o de cine, en planos apicales de 2C, 3C y 4C (Figura 13).

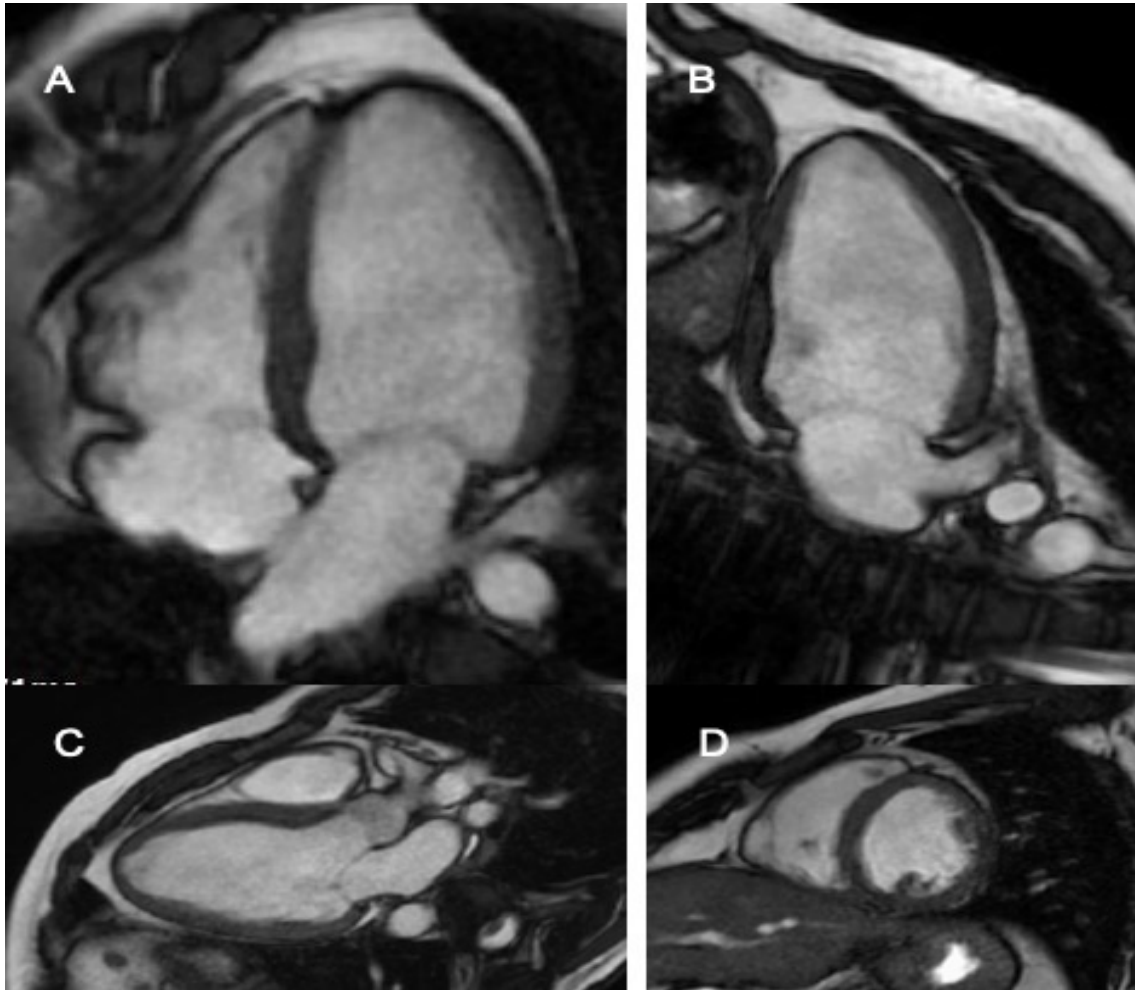


Figura 13. Secuencias de cine (SSFP) para cuantificación de FEVI y SLG.

A. Cine 4 cámaras. B. Cine 2 cámaras. C. Cine 3 cámaras. D. Cine eje corto.

Mediante el trazo manual de los bordes endocárdico y epicárdico en cada uno de los planos se obtienen los volúmenes y masa ventricular izquierda; una vez trazados los bordes en los planos apicales; mediante la aplicación de FTMR se obtienen las curvas de SLG. Se consideró -22% como punto de corte de normalidad del SLG a partir del valor obtenido previamente con nuestro resonador y programa de análisis en un grupo de 25 voluntarios sanos (Figura 14).

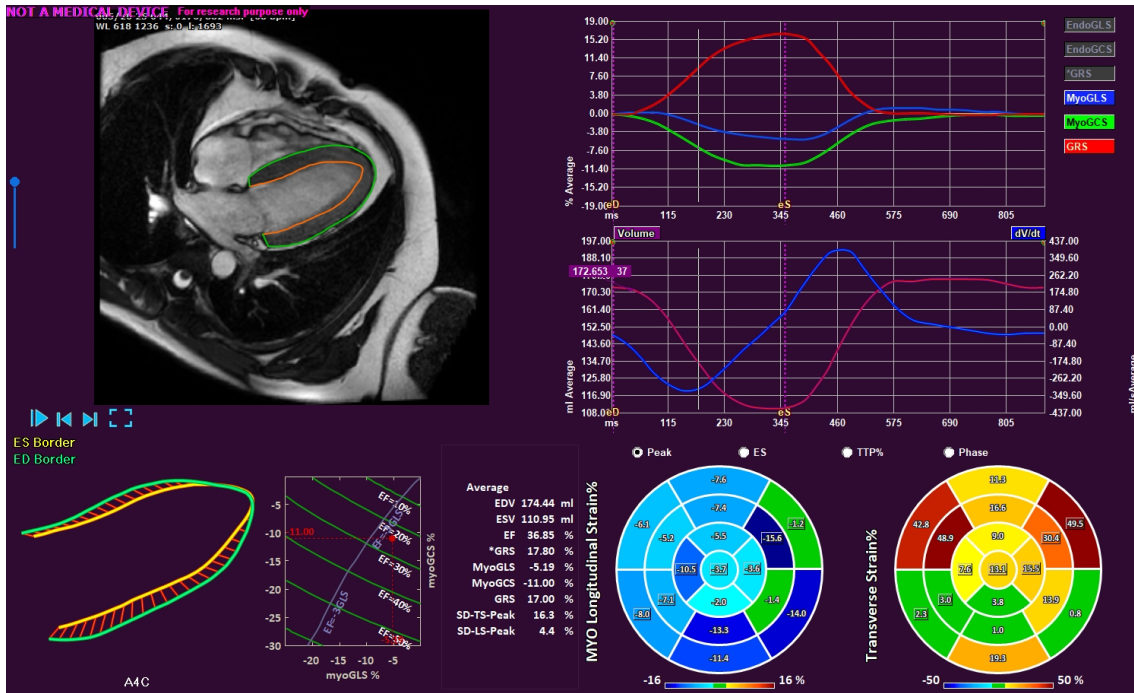


Figura 14. Cuantificación de SLG mediante “feature tracking”.

El RTG de gadolinio se cuantificó mediante secuencias potenciadas en T1 obtenidas 15 minutos después de la inyección del medio de contraste; se consideró que el RTG estaba presente si la intensidad de la señal era >5 desviaciones estándar por encima del miocardio remoto normal y si se observaba en 2 cortes consecutivos o 2 planos de imagen (Figura 15).

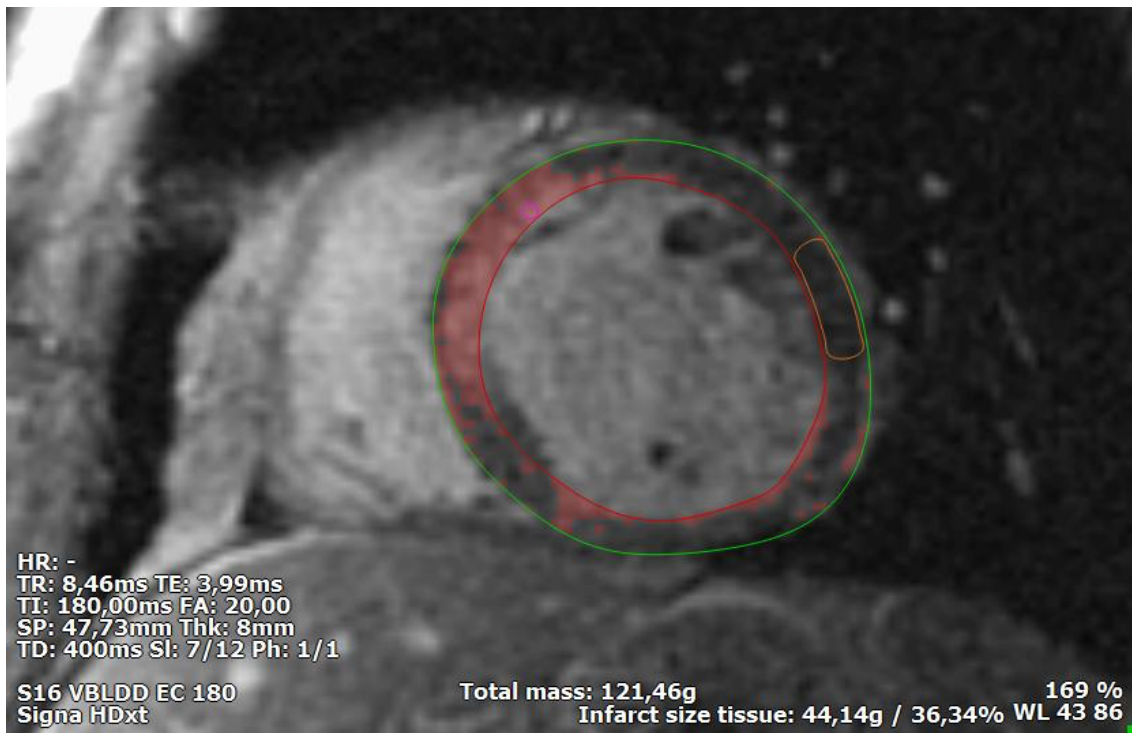


Figura 15. Cuantificación de la masa infartada mediante RTG.

Se incluyeron en el estudio secuencias potenciadas en T1 y T2 para detección de RTG y edema; además, para el análisis del mapeo T1 nativo se realizaron secuencias MOLLI pre-contraste y post-contraste para la identificación y cuantificación de volumen extracelular en el territorio afectado y en el territorio remoto al infarto.

Con base en publicaciones previas [93,94], se consideró como punto de corte de normalidad de tiempo T1 realizado en resonador de 1.5 Tesla, 996 ± 31 ms. El tiempo de relajación T1 miocárdico se midió colocando una región de interés (ROI) dentro del territorio infartado y otra ROI en el miocardio remoto contralateral al territorio afectado (Figura 16). Además de las mediciones de T1, se calculó la fracción de volumen extracelular mediante el programa dedicado.

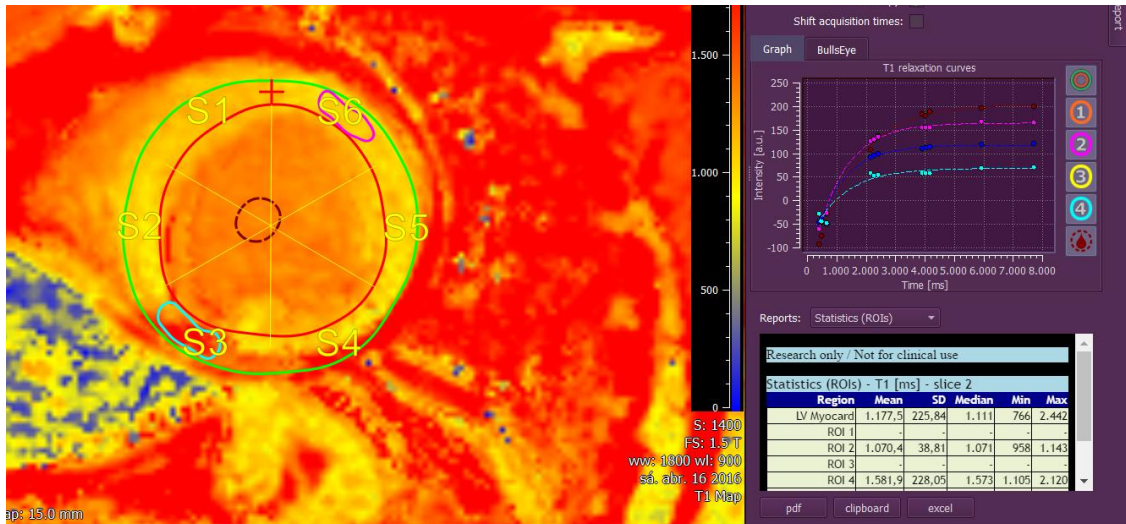


Figura 16. Valores de T1 y mapa de color en paciente con IAM.

**ROI en territorio infartado S3 (inferior) y en territorio remoto S6 (anterior).*

Para el análisis de las imágenes se utilizó el programa dedicado para T1 nativo y para volumen extracelular, Medis Suite versión 3.2. (Medis Medical Imaging Systems. Leiden, The Netherlands).

Biomarcadores y perfil metabólico

Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los pacientes en el momento de realizar el ETT; además de los análisis convencionales y debido a su asociación con procesos inflamatorios y de fibrosis, se recogieron muestras para la cuantificación de los siguientes parámetros:

- Interleucina 6 (IL-6)
- Interleucina 8 (IL-8)
- Galectina-3 (Gal-3)
- Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)
- Colágeno
- Mieloperoxidasa (MPO)
- Proteína de unión a ácidos grasos intestinales (iFABP)
- Antígeno CD14 soluble
- miRNAs: 144-5p, 34a-5p, 19a-3p, let7-f5p, 7-1-3p.

Se estudió también el perfil lipídico de los pacientes incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y LDL; parámetros de función renal, hemograma y marcadores de daño miocárdico tales como troponina I, creatin cinasa MB y proBNP fueron también incluidos en el análisis sanguíneo.

Consideraciones éticas

Los investigadores han cumplido en todo momento la Declaración de Helsinki de investigaciones en humanos, y el estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

Finalmente, la información recogida de los pacientes corresponde en todo momento a la práctica clínica habitual, y no se realiza ninguna prueba diagnóstica ni ningún tratamiento fuera de su indicación clínica.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el estudio y para la realización de las pruebas de imagen, incluida la RMC con uso de medio de contraste.

Con el fin de mantener el anonimato de los pacientes y de acuerdo a la ley de protección de datos, la base de datos está dissociada, por lo que los pacientes sólo se identifican por un código numérico.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se han presentado como media y desviación estándar (DE). En las variables dicotómicas, los grupos se han comparado con el test de la t de Student, o con el test U de Mann-Whitney cuando ha sido necesario. En caso de múltiples categorías, se empleó ANOVA o el test de Kruskal-Wallis. Asimismo, se han empleado la prueba de T de Student y el test de permutación de Fisher-Pitman para el análisis de datos apareados que comparan los valores basales y en el seguimiento de las diferentes variables estudiadas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y se compararon con el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher si ésta era necesaria.

Se utilizó un análisis de regresión lineal univariable para investigar las relaciones entre el IMC y los distintos parámetros de función sistólica y diastólica, así como con los marcadores serológicos evaluados.

Todos los test fueron bilaterales, y se consideraron como estadísticamente significativas aquellos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata Versión 14.1 (Stata Corp, Lakeway Dr College Station, TX, USA).

RESULTADOS

RESULTADOS

Características epidemiológicas y clínicas.

La edad media de nuestra población de estudio (n=41) fue de $57,5 \pm 10$ años. Del total de pacientes, 38 (93%) eran varones. 9 pacientes tenían IMC normal, 15 tenían IMC correspondiente a sobrepeso y 17 pacientes tenían IMC correspondiente a obesidad.

En cuanto a los FRCV, del total de la cohorte, 37% de los pacientes eran hipertensos y 22% diabéticos, 39% eran fumadores activos al momento del infarto y un 22% ex fumadores (Tabla 3).

Todos los pacientes ingresaron al hospital a través del “código infarto” y se realizó ACTP primaria en todos los casos. La arteria descendente anterior (DA) fue responsable del IAM en el 62% de los casos, la coronaria derecha (CD) en el 23% de los casos y la circunfleja en el 15% restante. Se colocaron *stents* farmacoactivos en el 82% de los vasos responsables tratados, con resultado angiográfico satisfactorio en todos los casos. Un 36% de los pacientes presentó enfermedad de más de un vaso y sólo en un 5% de los casos se trató otra arteria que no fuese la responsable del IAM, durante la misma intervención coronaria.

Prácticamente todos los pacientes (95% n=39) ingresaron al hospital en clase Killip I. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de daño miocárdico como troponina I o creatin-cinasa fracción MB. En la *Tabla 3* se recogen las principales características iniciales y se comparan los grupos.

Tabla 3. Características iniciales de los pacientes según su IMC.

	IMC < 25	IMC 25 – 29,9	IMC >30	p
Edad (años)	62±11	57±12	56±8	0,218
Hombres (n)	9	14	15	0,564
Peso (kg)	68±9	86±9	93±10	<0,001
IMC	23,8±1	27,9±1,3	32±1,7	<0,001
HTA (%)	11	33	53	0,107
DM (%)	11	20	29	0,567
DLP (%)	22	33	47	0,453
Tabaco (%)	44	60	18	0,349
IAMCEST (%)	56	60	82	0,273
DA (%)	75	67	53	0,691
CD (%)	25	20	24	0,904
CX (%)	0	13	23	0,596
PAS (mmHg)	137,0±16,6	126,1±25,2	132,6±19,9	0,293
PAD (mmHg)	76.4±12.1	72.7±11.8	75.5±9.5	0,481
Pico TnI	33±32	60±47	98±81	0,093
Pico CKMB	73,7±68,7	214,7±203,5	181,8±143,9	0,034
CT (mg/dL)	173,8±30,2	196,2±48,1	174,5±41,8	0,311
HDL (mg/dL)	42,3±8,7	39,8±7,9	39,0±6,9	0,638
LDL (mg/dL)	105,3±26,1	121,5±38,7	104,9±33,6	0,455
TGC (mg/dL)	106,4±56,2	182,0±146,1	151,8±69,4	0,151
Cr (mg/dL)	0,88±0,18	0,95±0,2	0,89±0,17	0,476
FG (ml/min)	81,9±10,7	92,2±33,3	87,2±13,4	0,737
Killip I(%)	100	100	88	0,817

* Datos expresados en media ± desviación estándar (DE) y número o porcentaje de pacientes. Cr, creatinina; CT, colesterol total; FG, filtrado glomerular; HDL high-density lipoprotein; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; LDL low-density lipoprotein; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; TGC, triglicéridos.

Hallazgos de las pruebas de imagen cardiaca.

Respecto a los parámetros morfológicos y de función ventricular obtenidos con ETT la media del diámetro telediastólico y volumen telediastólico fueron mayores en el grupo con IMC >30, aunque sin alcanzar la significación estadística.

La FEVI en la cohorte fue de $58\pm 8\%$, sin embargo, los pacientes del grupo con IMC >30 mostraron una FEVI inicial inferior ($55\pm 8\%$) respecto al resto de los pacientes con una tendencia a la significación estadística ($p= 0,072$). La media de SLG en la cohorte fue de $-18.4\pm 3.6\%$; nuevamente el grupo con IMC >30 mostró una tendencia a tener peor SLG con $-17.7\pm 3.5\%$ ($p= 0,078$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en parámetros de función sistólica tales como las elastancias arterial y ventricular, ni en el acoplamiento ventrículo arterial ($p= >0,05$). La función ventricular derecha no mostró diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función sistólica ($p= >0,05$).

La media de FEVI obtenida por RMC en el total de la muestra fue significativamente menor que la obtenida con ETT, 52.9 ± 10 vs $58\pm 8\%$ ($p= 0,012$); respecto al SLG obtenido por RMC también fue significativamente más bajo respecto al obtenido con ETT, -14.2 ± 4.3 vs $-18.4\pm 3.6\%$ ($p= <0,001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a la FEVI obtenida por RMC, sin embargo, nuevamente los pacientes con IMC >30 mostraron un valor más bajo $50.8\pm 10.5\%$ ($p= 0,061$); esto mismo se observó en el SLG ($p= 0,608$). En la tabla 4 se muestran los valores por grupos de los parámetros de función sistólica y diastólica obtenidos con ETT.

Tabla 4. Parámetros ecocardiográficos por grupos.

	IMC < 25	IMC 25 – 29.9	IMC >30	p
SIV (mm)	11,1±0,8	11,4±1,6	11,8±1,5	0,459
PP (mm)	10,7±0,8	11,1±1,2	10,5±1,0	0,222
DTD (mm)	43,2±3,9	48,9±3,4	49,2±4,1	0,001
VTD (ml/m ²)	45,3±9,1	48,5±10,2	53,8±9,2	0,097
Masa VI (g/m ²)	91,5±17,2	101,2±12,1	103±17,3	0,181
FEVI (%)	62,7±5,6	57,3±8,5	55,2±8	0,072
SLG VI (%)	-20,8±1,6	-17,8±4,1	-17,6±3,6	0,078
TET (ms)	297,8±25,4	296±28,7	271,2±30,8	0,029
EES	1,92±0,47	1,59±0,41	1,88±0,77	0,309
EA	1,42±0,48	1,49±0,45	1,79±0,9	0,324
VAc	1,14±0,32	1,39±0,27	1,49±0,51	0,111
TAPSE (mm)	19,4±4,9	22,1±4,2	21,9±3,6	0,277
S' VD. (cm/s)	10,9±1,5	12,5±2,2	13,3±2,7	0,055
PSAP (mmHg)	21,3±11,5	26,3±2,2	23,6±3,8	0,547
E/A	0,9±0,4	0,9±0,3	1,0±0,4	0,687
E/e' promedio	8,1±1,9	8,4±1,7	10,2±2,2	0,015
Vol. AI (ml/m ²)	24,4±7,1	25,8±6,8	25,5±5,3	0,865
FEAI (%)	55,5±10,2	50,4±9,3	47,9±17,5	0,402
SLG AI (%)	34,8±11,6	29,8±10,8	30,1±11,6	0,532
TAE (mm)	4,3±0,9	4,4±1,4	4,4±1,1	0,981

AI, aurícula izquierda; DTD, diámetro telediastólico; EA, elastancia ventricular; EES, elastancia arterial; FEAI, fracción de eyección de aurícula izquierda; PP, pared posterior; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; SIV, septo interventricular; SLG, strain longitudinal global; TAE, tejido adiposo epicárdico; TAPSE, excursión sistólica pico del anillo tricúspide; VAc, acoplamiento ventrículo arterial. VI, ventrículo izquierdo; VTD, volumen telediastólico.

Respecto a la función diastólica, sólo 3 pacientes del total de la cohorte cumplieron criterios de disfunción diastólica al ingreso, en todos los casos con parámetros de aumento de presiones de llenado telediastólico. No se observaron diferencias significativas ($p = >0,05$) en los valores de las ondas E y A, ni en la relación E/A del flujo transmitral de los diferentes grupos. En cuanto a las velocidades del anillo mitral obtenidas por Doppler tisular los pacientes con $IMC >30$ tuvieron un valor de E/e' promedio más alto respecto a los otros grupos ($p = 0,015$).

La aurícula izquierda no mostró diferencias significativas desde el punto de vista morfológico, ni en el área ni el volumen normalizado por la superficie corporal; desde el punto de vista funcional, los pacientes del grupo 3 tuvieron una fracción de vaciamiento (47.9%) más baja comparada con el resto de grupos ($p = 0,402$); respecto al SLG de la AI no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Las imágenes de RMC permitieron también realizar el análisis morfofuncional de las cavidades cardíacas. Respecto a los valores obtenidos por ETT, sólo el VTD cuantificado con RMC fue significativamente más alto ($65,1 \pm 15,8$ vs $49,4 \pm 10,2$; $p = <0,001$); el resto de parámetros no mostró diferencias significativas.

Además del análisis morfo-funcional, se realizó la cuantificación de parámetros como el RTG con las secuencias potenciadas en T1. Se observó la presencia de RTG en el 84% de los pacientes.

En el análisis por IMC se observó RTG en 75% de los pacientes con IMC normal; 77% de los pacientes del grupo entre 25-29,9 mostraron RTG y en el grupo de IMC >30 se observó en un 94% de los pacientes ($p= 0,375$).

Mediante la cuantificación del realce tardío se obtuvo el porcentaje y los gramos de masa ventricular infartada. La media de masa ventricular infartada del total de pacientes fue de $17,8\pm 16,4$ gramos y $13,4\pm 10,9\%$. Los pacientes del grupo de IMC >30 tuvieron un tamaño de la masa infartada más grande respecto al resto de los pacientes, $23,6\pm 12,6g$ y $20,9\pm 11,9\%$ respectivamente, pero sin significación estadística ($p= >0,05$) (Tabla 5).

El VEC observado en el miocardio del total de la muestra fue de $46,7\pm 13,2\%$. El análisis por grupos del VEC miocárdico promedio mostró diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con IMC normal tuvieron $34,7\pm 7,4\%$, para el grupo de IMC 25-29,9 fue de $47,5\pm 13,9\%$ y para el grupo de IMC >30 fue de $53,3\pm 10,5\%$ ($p= 0,003$). El VEC en los territorios infartados no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,165$); en el miocardio remoto al territorio afectado tampoco se documentaron diferencias significativas ($p= 0,389$).

El tiempo promedio de T1 en el miocardio total mostró diferencias estadísticamente significativas; se observó tiempo de T1 más largo en los pacientes con sobrepeso y obesidad ($p= 0,004$). En el territorio del infarto el tiempo de relajación T1 fue más largo en los pacientes con sobrepeso y obesidad, sin significación estadística ($p= 0,449$) (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros morfo-funcionales obtenidos con resonancia magnética cardiaca.

	IMC < 25	IMC 25 – 29.9	IMC >30	p
DTD (mm)	48,9±3,9	54,6±6,6	54,4±5,9	0,065
DTS (mm)	34,5±4,9	39,9±6,6	40,5±5,4	0,066
VTD (ml/m ²)	65,6±20,3	65,7±13,4	64,5±16,1	0,977
VTS (ml/m ²)	22,9±8,4	24,5±8,4	22,9±8,4	0,848
Masa VI (g/m ²)	113,9±25,7	121,8±36,9	137±31,8	0,267
FEVI (%)	59,6±6,1	51,3±10,5	50,8±10,2	0,061
SLG VI (%)	15,3±3,4	14,3±3,9	13,4±5,3	0,608
FEVD RMC (%)	67,6±4,4	65,7±7,1	63,1±8,1	0,309
RTG + (n/%)	(6/75)	(10/77)	(15/94)	0,354
Masa infarto (g)	9,1±6,8	22,1±18,7	23,6±12,6	0,057
Masa infarto (%)	8,9±6,9	19,8±16,2	20,9±11,9	0,099
VEC prom. (%)	34,7±7,4	47,5±13,9	53,3±10,5	0,003
VEC infarto (%)	47,4±13,4	62,9±26,6	63,7±15,9	0,165
VEC remoto(%)	19,6±8	22,9±12,4	26,1±8,4	0,389
T1 prom. (ms)	1068,9±115,7	1238,8±168,7	1252,8±79,1	0,004
T1 infarto (ms)	1200,9±144,2	1223,7±119,2	1289,8±124,2	0,449
T1 remoto (ms)	903,1±103	950±68,9	994±62,4	0,341
FEAI (%)	43,5±10,3	39,6±12,5	42,7±10,2	0,700
SLG AI (%)	21,1±8,3	22,1±8,2	21,6±6,8	0,957

AI, aurícula izquierda; DTD, diámetro telediastólico; DTS, diámetro telesistólico; FEAI, fracción de eyección de aurícula izquierda; RTG, realce tardío de gadolinio; SLG, strain longitudinal global; VEC, volumen extracelular; VI, ventrículo izquierdo; VTD, volumen telediastólico; VTS, volumen telesistólico.

Marcadores serológicos y miRNA.

En el análisis sanguíneo inicial se observó que los pacientes con IMC correspondiente a sobrepeso y obesidad (> 25) tuvieron valores más elevados de los marcadores de daño miocárdico, CKMB y troponina I, siendo estadísticamente significativo para la CKMB ($p= 0,034$) (Tabla 2). En cuanto al perfil lipídico no hubo diferencias significativas entre grupos.

Entre los marcadores de inflamación obtenidos (Tabla 6), se observaron resultados interesantes entre los grupos. Durante la fase aguda del IAM los pacientes con IMC normal (<25) mostraron un nivel de antígeno CD14 soluble significativamente mayor respecto al medido en pacientes con IMC >25 ; 4.7 ± 0.61 ; 4.0 ± 0.57 y 3.9 ± 0.4 *mg/ml* respectivamente ($p= 0,005$).

La proteína de unión a ácidos grasos intestinales (iFABP) fue significativamente más alta en los pacientes con IMC normal; $1659,2\pm 1146,4$; $1020,9\pm 823,1$ y $1009,3\pm 902,9$ *pg/ml* respectivamente ($p= 0,017$).

Los niveles de interleucina-8 (IL-8) fueron significativamente más altos en los pacientes con IMC >25 , particularmente en los pacientes con sobrepeso (IMC 25-29.9), $15,5\pm 8,6$; $44,5\pm 28,9$ y $38,3\pm 21,5$ *pg/ml* respectivamente ($p= 0,041$). La IL-6 también mostró niveles séricos mayores en los pacientes con sobrepeso y obesidad, pero sin alcanzar significación estadística ($p= 0,272$).

Los niveles séricos de colágeno también fueron significativamente más altos en los pacientes con sobrepeso y obesidad ($p= 0,034$) (Figura 17). Respecto a la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p= 0,736$).

Tabla 6. Marcadores serológicos y miRNAs en nuestra muestra.

	IMC < 25	IMC 25 – 29.9	IMC >30	p
CD14s (mcg/ml)	4.7±0.61	4,0±0,57	3,9±0,4	0,005
iFABP (pg/ml)	1659,2±1146,4	1020,9±823,1	1009,3±902,9	0,017
IL-8 (pg/ml)	15,5±8,6	44,5±28,9	38,3±21,5	0,041
IL-6 (pg/ml)	22,9±15,6	34,4±21,4	45,7±33,6	0,272
Colágeno (ng/ml)	37,5±15,9	59,9±24,3	54,2±14,5	0,034
Gal-3 (ng/ml)	11,4±4,4	23,1±16,2	23,2±8,3	0,002
NGAL (ng/ml)	208,8±28,4	221,4±43,9	217,9±50,1	0,736
MPO (ng/ml)	26,4±10,6	44,3±22,5	45,8±24,3	0,048
miRNA 144-5p	1,19±0,87	3,5±2,9	2,6±2,4	0,139
miRNA 34a5p	0,93±0,78	1,5±0,69	1,8±1,2	0,115
miRNA let7f-5p	1,1±0,78	2,1±1,11	2,3±0,98	0,027
miRNA 19a3p	1,12±0,73	1,7±0,79	1,77±0,53	0,082
miRNA 7-1-3p	1,14±0,88	1,76±1,66	1,7±1,5	0,653

Gal-3, galectina-3; iFABP, proteína de unión a ácidos grasos intestinales; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; miRNA, micro-RNA; MPO, mieloperoxidasa; NGAL, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos.

Entre los miRNAs obtenidos, únicamente el denominado let7f-5p fue significativamente más alto en los pacientes con IMC > 25 (p= 0,027); el resto de miRNAs mostraron una tendencia de mayores niveles circulantes, pero sin significación estadística (p= > 0,05), Figura 18.

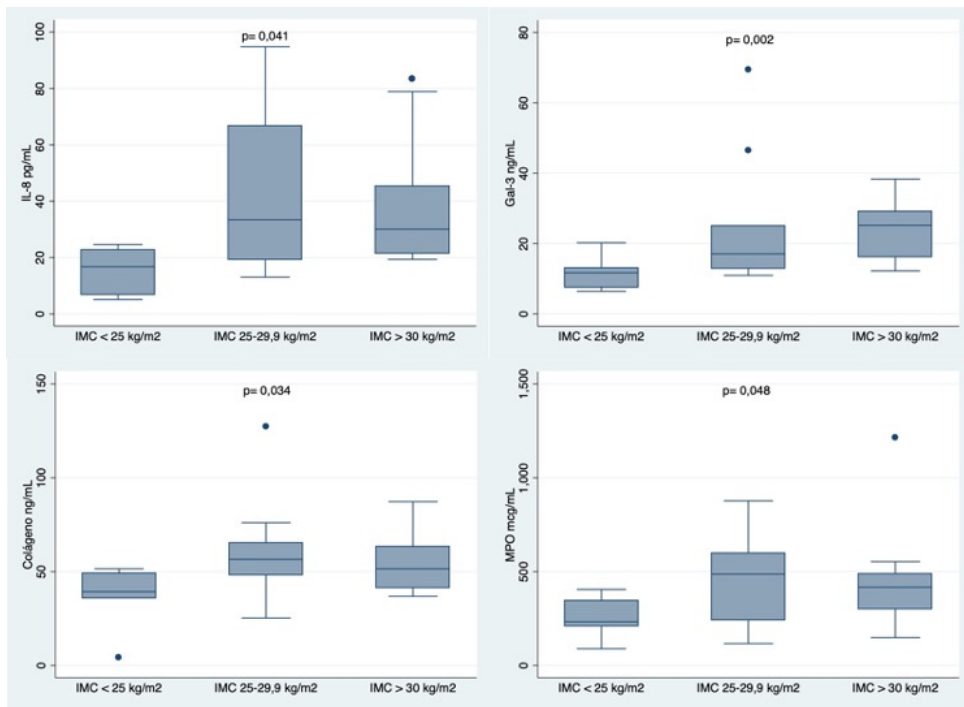


Figura 17. Marcadores serológicos de acuerdo a IMC.

Diagrama de caja que muestra las diferencias en los valores séricos de IL-8, galectina 3, colágeno y mieloperoxidasa entre los tres grupos del estudio.

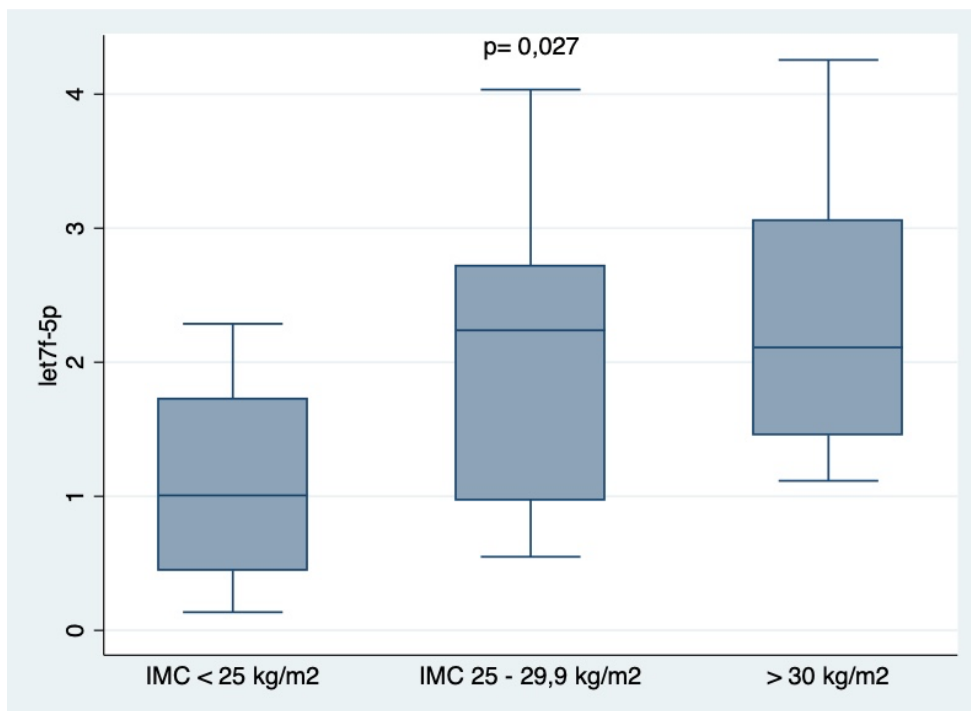


Figura 18. miRNA let7f-5p de acuerdo a IMC.

Diagrama de caja que muestra las diferencias en los valores del microRNA let7f-5p entre los tres grupos del estudio.

Es interesante resaltar que hubo una asociación con tendencia a la significación estadística entre los niveles circulantes de marcadores de inflamación y fibrosis miocárdica con la FEVI, Figura 19.

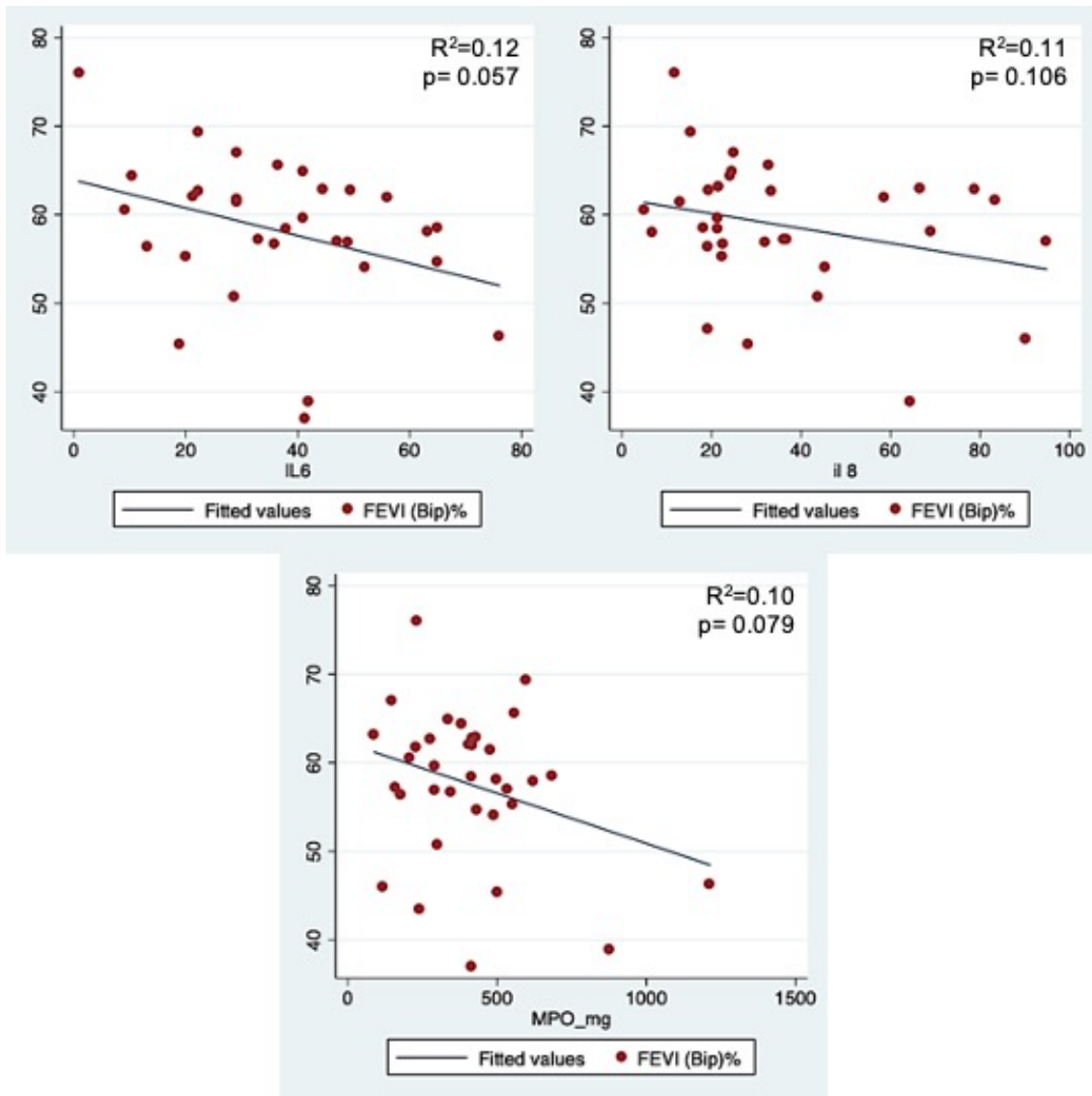


Figura 19. Relación entre los niveles circulantes de IL-6, IL-8 y MPO con la FEVI.

Relación del IMC con los parámetros de imagen y marcadores serológicos evaluados.

El análisis de regresión lineal mostró una correlación significativa negativa entre el IMC y los parámetros de función sistólica ecocardiográficos como FEVI y SLG, así como una correlación positiva entre IMC y relación E/e' en los pacientes. Además, se observó una correlación positiva del IMC con la masa infartada en gramos y el volumen extracelular obtenidos con RMC (Figura 20). Finalmente, este análisis mostró relación entre el IMC y la IL-6, la Gal-3, la MPO y el miRNA let7f5p (Figuras 20 y 21).

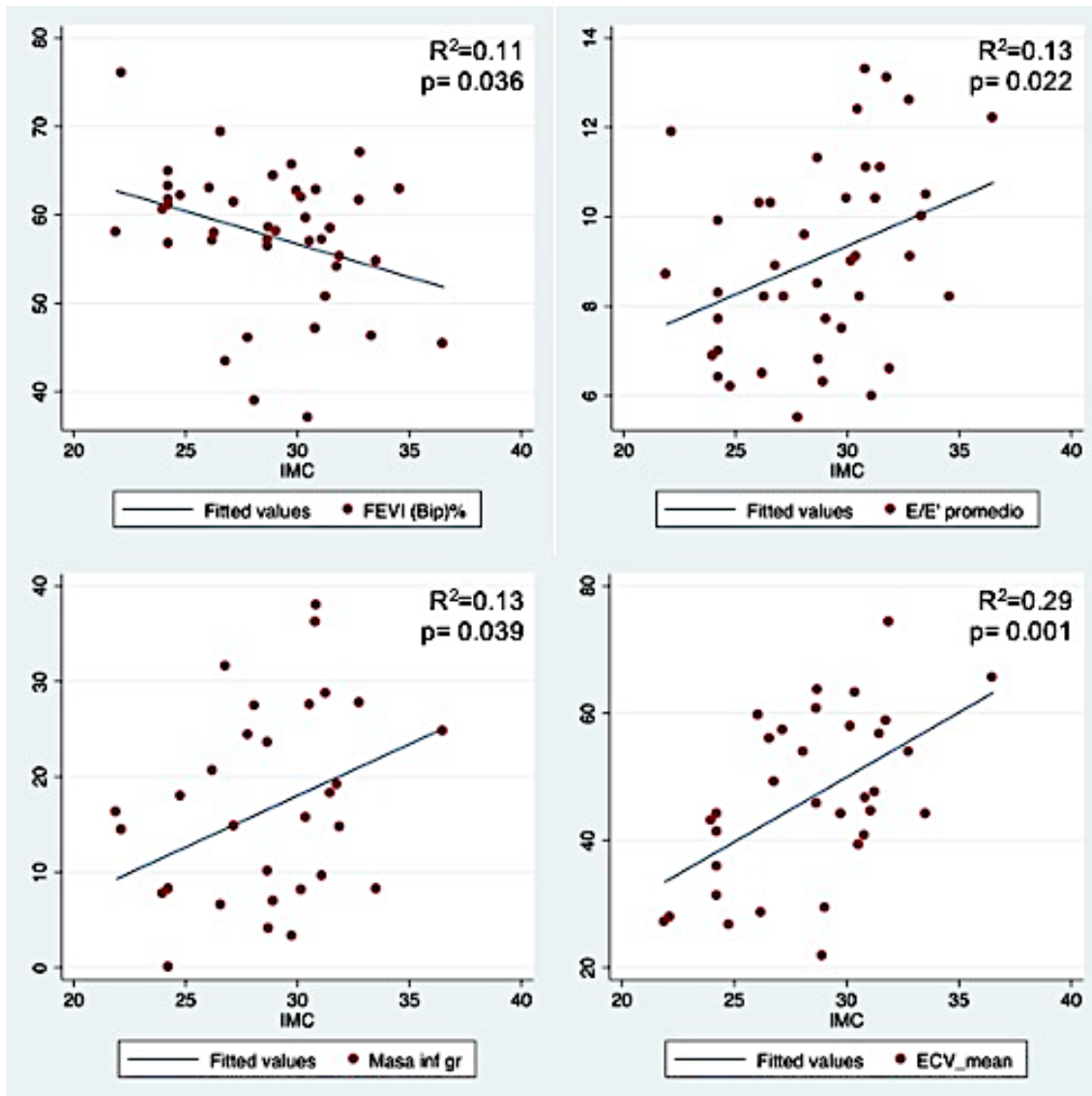


Figura 20. Resultados del análisis de regresión lineal entre el IMC y la FEVI, la relación E/e', la masa infartada en gramos y el volumen extracelular.

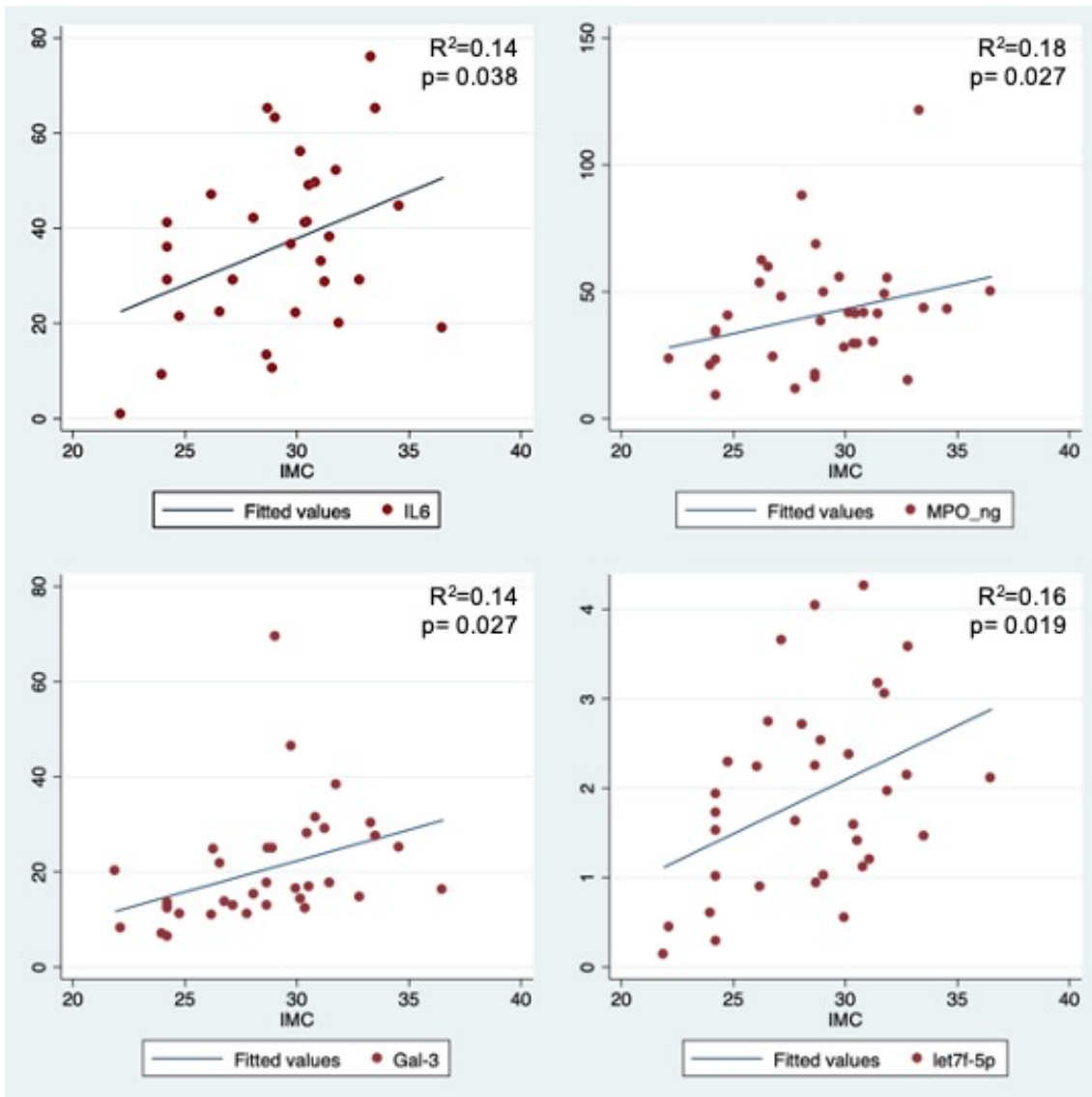


Figura 21. Resultados del análisis de regresión lineal entre el IMC y la IL-6, la MPO, la Gal-3 y el miRNA let7f5p.

Análisis de las diferencias entre pacientes con normopeso y aquellos con sobrepeso y obesidad.

Con base en los resultados obtenidos en el estudio inicial de los tres grupos y con la finalidad de comparar el comportamiento de los distintos parámetros de imagen y bioquímicos obtenidos entre pacientes normopeso y aquellos con sobrepeso y obesidad; consideramos relevante hacer un segundo análisis dividiendo a los pacientes en dos grupos:

- Pacientes con $IMC < 25$

- Pacientes con $IMC > 25$

Esta división entre grupos demostró diferencias significativas en parámetros morfológicos y funcionales (Tabla 7), así como en los marcadores serológicos.

En la comparación morfológica, se observó que los diámetros telediastólico y telesistólico fueron significativamente mayores en los pacientes con $IMC > 25$, $49,1 \pm 3,7$ vs $43,2 \pm 3,9$ mm ($p = < 0,001$) y $35,1 \pm 5,4$ vs $28,8 \pm 3,3$ mm ($p = 0,002$), respectivamente. La masa ventricular izquierda fue también mayor en los pacientes con $IMC > 25$; $102,2 \pm 2,6$ vs $91,5 \pm 5,7$ g/m² ($p = 0,068$).

La FEVI basal fue significativamente menor en los pacientes con $IMC > 25$ $56,2 \pm 8,1$ vs $62,7 \pm 5,6$ ($p = 0,029$); respecto a otros parámetros de función sistólica del ventrículo izquierdo, los pacientes con $IMC > 25$ tuvieron peor *strain* longitudinal global $-17,7 \pm 1,6$ vs $-20,8 \pm 1,6$ ($p = 0,024$) y acoplamiento ventrículo-arterial (V/Ac) $1,45 \pm 0,41$ vs $1,14 \pm 0,32$ ($p = 0,045$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función sistólica del ventrículo derecho.

En cuanto a la función diastólica no se observaron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros cuantificados; únicamente el valor de E/e' fue más alto en los pacientes con IMC > 25 $9,3 \pm 2,2$ vs $8,1 \pm 1,9$ ($p=0,021$).

En el análisis de los parámetros morfológicos y funcionales de la aurícula izquierda mostraron volúmenes más altos en los pacientes con IMC > 25; volumen máximo $49,4 \pm 16,8$ vs $41,3 \pm 12,7$ ($p=0,189$); volumen mínimo $24,8 \pm 10,5$ vs $18,2 \pm 8,3$ ($p=0,094$); fracción de vaciamiento auricular $49,1 \pm 2,5$ vs $55,5 \pm 10,2$ ($p= 0,211$); *strain* longitudinal auricular $29,9 \pm 11,1$ vs $34,8 \pm 11,6$ ($p=0,259$).

El análisis morfofuncional de los parámetros obtenidos por resonancia magnética mostró algunas diferencias significativas entre grupos. Los diámetros telediastólico y telesistólico fueron mayores en los pacientes con IMC > 25; $54,5 \pm 6,2$ vs $48,9 \pm 3,9$ ($p= 0,018$) y $40,1 \pm 5,9$ vs $34,5 \pm 4,9$ ($p= 0,019$). También los volúmenes telediastólico y telesistólico fueron significativamente mayores (Tabla 8).

Tabla 7. Parámetros ecocardiográficos iniciales de ambos grupos.

	IMC < 25	IMC > 25	p
SIV (mm)	11,1±0,8	11,6±1,6	0,343
PP (mm)	10,8±0,8	10,8±1,2	0,909
DTD (mm)	43,2±3,9	49,1±3,7	0,001
DTS (mm)	28,8±3,2	35,0±5,3	0,002
VTD (ml/m ²)	45,3±9,1	51,0±9,9	0,129
Masa VI (g/m ²)	91,5±17,2	102,2±14,6	0,068
FEVI (%)	62,7±5,6	56,2±8,1	0,029
SLG VI (%)	-20,8±1,6	-17,6±3,6	0,024
TET (ms)	297,8±25,4	282,8±31,9	0,204
EES	1,93±0,47	1,75±0,64	0,436
EA	1,42±0,48	1,65±0,73	0,386
VAc	1,14±0,32	1,45±0,41	0,045
TAPSE (mm)	19,4±4,9	21,9±3,8	0,108
S' VD. (cm/s)	10,9±1,5	12,9±2,5	0,027
PSAP (mmHg)	21,3±11,5	23,6±3,8	0,547
E/A	0,9±0,4	0,97±0,34	0,646
E/e' promedio	8,1±1,9	9,3±2,2	0,021
Vol. AI (ml/m ²)	24,4±7,1	25,7±5,9	0,597
FEAI (%)	55,5±10,2	49,1±14,2	0,211
SLG AI (%)	34,8±11,6	29,9±11,1	0,259
TAE (mm)	4,3±0,9	4,4±1,2	0,885

AI, aurícula izquierda; DTD, diámetro telediastólico; EA, elastancia ventricular; EES, elastancia arterial; FEAI, fracción de eyección de aurícula izquierda; PP, pared posterior; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; SIV, septo interventricular; SLG, strain longitudinal global; TAE, tejido adiposo epicárdico; TAPSE, excursión sistólica pico del anillo tricúspide; VAc, acoplamiento ventrículo arterial. VI, ventrículo izquierdo; VTD, volumen telediastólico.

Tabla 8. Parámetros de resonancia magnética cardiaca en ambos grupos..

	IMC < 25	IMC >25	p
DTD (mm)	48,9±3,9	54,5±6,1	0,018
DTS (mm)	34,5±4,9	40,1±5,9	0,019
VTD (ml/m ²)	73,4±9,5	84,9±16,7	0,071
VTS (ml/m ²)	29,5±8,4	42,7±15,6	0,027
Masa VI (g/m ²)	113,9±25,7	128,9±34,9	0,272
FEVI RMC (%)	59,6±6,1	51,0±10,2	0,031
SLG VI RMC (%)	15,3±3,4	13,8±4,5	0,408
RTG + (n/%)	(6/75)	(25/86)	0,446
Masa infarto (g)	9,1±6,8	22,9±15,3	0,021
Masa infarto (%)	8,9±6,9	20,4±13,7	0,031
VEC prom. (%)	34,7±7,4	50,5±12,4	0,002
VEC infarto (%)	47,4±13,4	63,3±21,2	0,046
VEC remoto (%)	19,6±8	24,6±10,4	0,253
T1 prom. (ms)	1068,9±115,7	1245,6±131,1	0,009
T1 infarto (ms)	1200,9±144,2	1258,0±175,7	0,412
T1 remoto (ms)	903,1±103	973,1±68,0	0,751
FEAI (%)	43,5±10,3	41,3±11,2	0,629
SLG AI (%)	21,1±8,3	21,8±7,4	0,816

AI, aurícula izquierda; DTD, diámetro telediastólico; DTS, diámetro telesistólico; FEAI, fracción de eyección de aurícula izquierda; RTG, realce tardío de gadolinio; SLG, strain longitudinal global; VEC, volumen extracelular; VI, ventrículo izquierdo; VTD, volumen telediastólico; VTS, volumen telesistólico.

De manera relevante, observamos que los pacientes con IMC > 25 tuvieron un mayor tamaño de masa miocárdica infartada y de volumen extracelular. La masa infartada en gramos fue $22,9 \pm 15,3$ vs $9,1 \pm 6,8$ g ($p= 0,021$) y en porcentaje $20,4 \pm 13,7$ vs $8,9 \pm 6,9\%$ ($p= 0,031$), Tabla 8.

Desde el punto de vista funcional y en concordancia con lo observado en los datos del ETT; la FEVI obtenida por CRM fue inferior respecto a los pacientes con IMC normal, $51,1 \pm 10,2$ vs $59,6 \pm 6,1$ ($p=0,031$). También el *strain* longitudinal global fue inferior -aunque no significativamente- en los pacientes con IMC > 25, $-13,8 \pm 4,6$ vs $-15,3 \pm 3,4$ ($p= 0,408$).

Los tiempos de T1 obtenidos fueron asimismo significativamente superiores en los pacientes con IMC > 25 ($1245,6 \pm 131,1$ vs $1068,9 \pm 115,7$; $p= 0,009$).

Respecto a los parámetros convencionales de análisis sanguíneo, tales como perfil de lípidos o función renal no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Finalmente, los marcadores bioquímicos estudiados también mostraron un comportamiento interesante al dividir los grupos en IMC > 25 e IMC < 25 (Tabla 9).

Como ya se había descrito previamente los pacientes con IMC normal tuvieron niveles más altos del antígeno de superficie CD14. Respecto a las interleucinas IL-6 e IL-8, los pacientes con IMC > 25 mostraron niveles más altos de ambas; IL-6 $39,7 \pm 17,3$ vs $22,9 \pm 15,6$ ($p= 0,038$) e IL-8 $41,3 \pm 25,0$ vs $15,5 \pm 8,6$ ($p= 0,019$). También la galectina-3, el colágeno y la mieloperoxidasa fueron significativamente más altas en los pacientes con IMC > 25. Respecto a la mieloperoxidasa es interesante destacar, que mostró una correlación

estadísticamente significativa con los tiempos de T1 obtenidos con CRM, ($r=0,124$; $p=0,047$).

Es reseñable que algunos de los miRNA medidos en ambos grupos mostraron una mayor expresión en los pacientes con $IMC > 25$. Los miRNA 144-5p y 34a5p mostraron una tendencia a la significación estadística, $p=0,059$ y $p=0,055$ respectivamente; los miRNA let7f-5p y 19a-3p tuvieron una expresión significativamente mayor en los pacientes con $IMC > 25$, $p=0,007$ y $p=0,025$ respectivamente.

El miRNA let7f-5p mostró correlación estadísticamente significativa con el tamaño del infarto ($r^2=0,10$; $p=0,047$) y con el VEC ($r=0,17$; $p=0,023$) cuantificados con CRM.

Por su parte el miRNA 19a-3p mostró también una correlación estadísticamente significativa con el tamaño del infarto ($r^2=0,12$; $p=0,046$) y con el volumen extracelular ($r=0,16$; $p=0,027$), cuantificados mediante CRM.

Tabla 9. Marcadores serológicos y miRNAs.

	IMC < 25	IMC >25	p
CD14s (mg/ml)	4,7±0,61	3,9±0,4	0,001
iFABP (pg/ml)	1659,2±1146,4	1014,6±849,7	0,093
IL-8 (pg/ml)	15,5±8,6	41,3±25,0	0,019
IL-6 (pg/ml)	22,9±15,6	39,7±17,3	0,038
Colágeno (ng/ml)	37,5±15,9	56,9±19,5	0,021
Gal-3 (ng/ml)	11,4±4,4	23,2±12,8	0,016
NGAL (ng/ml)	208,8±28,4	219,4±50,1	0,483
MPO (ng/ml)	26,4±10,6	44,7±22,9	0,049
miRNA 144-5p	1,19±0,87	2,9±2,6	0,059
miRNA 34a5p	0,93±0,78	1,70±0,97	0,055
miRNA let7f-5p	1,1±0,78	2,1±1,03	0,007
miRNA 19a3p	1,12±0,73	1,73±0,66	0,025
miRNA 7-1-3p	1,14±0,88	1,7±1,5	0,376

Gal-3, galectina-3; iFABP, proteína de unión a ácidos grasos intestinales; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; miRNA, micro-RNA; MPO, mieloperoxidasa; NGAL, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos.

Seguimiento.

Tras una media de 11 meses de seguimiento todos los pacientes fueron sometidos nuevamente a los análisis sanguíneos arriba descritos, así como a las pruebas de imagen cardiaca, ETT y CRM. A continuación, se describen los resultados encontrados entre los grupos de IMC < 25 e IMC > 25.

Los pacientes del grupo de IMC < 25 mostraron un ligero incremento en el peso $1,2\pm 4,1$ kg; en este sentido, los pacientes con IMC > 25 mostraron una disminución de peso $1,3\pm 7,3$ kg, en ningún caso hubo significación estadística para estos cambios ($p= 0,328$). Ambos grupos tuvieron descenso significativo en los niveles de colesterol total y colesterol LDL ($p= <0,05$), mientras que el colesterol HDL no tuvo diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Desde el punto de vista de la morfología cardiaca no se observaron cambios significativos entre grupos respecto a lo observado en el estudio inicial.

En cuanto a la función cardiaca, se observaron los siguientes datos; la FEVI mostró un incremento no significativo en ambos grupos; $62,7\pm 5,6$ vs $64,7\pm 5,4$ al año de seguimiento ($p= 0,422$) en los pacientes con IMC < 25, y $56,2\pm 8,1$ vs $57,4\pm 7,4$ al año de seguimiento ($p= 0,806$) para los pacientes con IMC > 25.

A pesar de la mejoría observada en la FEVI en ambos grupos, esta fue significativamente menor en los pacientes con IMC >25 tras un año de seguimiento, $64,7\pm 5,4\%$ vs $57,4\pm 7,4$ ($p= 0,009$) (Tabla 10).

El *strain* longitudinal también tuvo una discreta mejoría en ambos grupos, sin embargo, nuevamente el SLG de los pacientes con IMC > 25 fue significativamente más bajo tras un año de seguimiento; $-21\pm 2,2\%$ vs $-18,0\pm 3,8$ ($p= 0,033$).

Tabla 10. Parámetros de morfología y función con ETT 1-año de seguimiento.

	IMC < 25	IMC > 25	p
SIV (mm)	10,9±1,3	10,9±1,5	0,968
PP (mm)	9,9±1,3	9,8±1,0	0,803
DTD (mm)	44,6±3,2	50,3±6,4	0,014
VTD (ml/m ²)	43,2±11,1	52,1±10,8	0,039
Masa VI (g/m ²)	88,6±15,2	98,6±18,3	0,152
FEVI ETT (%)	64,7±5,4	57,4±7,4	0,009
SLG VI ETT (%)	-21,0±2,2	-18,0±3,8	0,033
TET (ms)	326,7±33,5	314,1±38,5	0,388
EES	1,63±0,35	1,46±0,31	0,186
EA	1,90±0,64	1,59±0,63	0,225
VAc	0,93±0,33	1,1±0,73	0,494
TAPSE (mm)	20,3±5,2	23,3±4,4	0,103
S' VD. (cm/s)	11,2±1,5	13,1±2,4	0,069
PSAP (mmHg)	21,4±6,4	26,9±13,2	0,340
E/A	1,1±0,4	1,0±0,5	0,884
E/e' promedio	8,1±2,6	8,9±2,8	0,500
Vol. AI (ml/m ²)	26,5±6,5	27,7±10,5	0,757
FEAI (%)	54,9±12,6	52,4±17,1	0,686
SLG AI (%)	28,7±5,7	30,0±10,7	0,717
TAE (mm)	4,3±1,7	4,8±1,9	0,502

AI, aurícula izquierda; DTD, diámetro telediastólico; EA, elastancia ventricular; EES, elastancia arterial; FEAI, fracción de eyección de aurícula izquierda; PP, pared posterior; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; SIV, septo interventricular; SLG, strain longitudinal global; TAE, tejido adiposo epicárdico; TAPSE, excursión sistólica pico del anillo tricúspide; VAc, acoplamiento ventrículo arterial. VI, ventrículo izquierdo; VTD, volumen telediastólico.

En cuanto al seguimiento con imágenes de resonancia magnética, destaca la concordancia con el ETT respecto a la fracción de eyección; los pacientes con IMC > 25 mostraron una FEVI significativamente más baja, $53,3 \pm 8,7$ vs $63,0 \pm 6,9$ ($p = 0,005$). También la cuantificación del SLG fue menor en los pacientes con IMC > 25, $-14,1 \pm 1,8$ vs $-16,5 \pm 1,0$ ($p = 0,442$).

La cuantificación de la masa infartada mediante CRM fue de $17,4 \pm 14,3$ g en los pacientes con IMC > 25 y de $8,6 \pm 3,1$ g en el grupo de IMC < 25 ($p = 0,068$). El volumen extracelular en la totalidad del miocardio y en el territorio del infarto fue mayor en los pacientes con IMC > 25 pero sin alcanzar significación estadística.

El tiempo de T1 nativo miocárdico fue mayor en los pacientes con IMC > 25 $1207,8 \pm 127,1$ vs $1161,3 \pm 83,9$ ms ($p = 0,319$) en el territorio del miocardio infartado fue significativamente mayor en los pacientes con IMC > 25, $1302,9 \pm 214,3$ vs $1165,3 \pm 128,6$ ms ($p = 0,041$).

La cuantificación de la función auricular con CRM mostró que los pacientes con IMC > 25 tuvieron peor fracción de vaciamiento auricular y *strain* auricular respecto a los pacientes con IMC < 25; $41,7 \pm 10,1$ vs $48,7 \pm 12,2\%$ ($p = 0,104$) y $22,4 \pm 7,1$ vs $24,1 \pm 5,1\%$ respectivamente ($p = 0,514$).

Tras un año de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de disfunción diastólica de ambos grupos.

En los análisis de seguimiento, los pacientes con IMC > 25 mostraron niveles de colesterol total y LDL más altos que los pacientes con IMC < 25; $153,6 \pm 38,3$ vs $129,0 \pm 32,3$ ($p = 0,094$) y $85,4 \pm 7,2$ vs $63,2 \pm 7,7$ ($p = 0,156$). No hubo diferencias significativas en el colesterol HDL.

En cuanto a los marcadores de inflamación y fibrosis, destaca que la galectina-3 en el análisis de seguimiento, se mantuvo significativamente más alta en los pacientes con IMC >25, $24,6 \pm 15,5$ vs $19,8 \pm 26,7$ ($p=0,046$).

La IL-8 también se mantuvo discretamente más alta en los pacientes con IMC >25, aunque sin significación estadística; $38,3 \pm 31,1$ vs $34,7 \pm 33,9$ ($p=0,850$).

Respecto a la IL-6, esta igualmente tuvo niveles más altos en los pacientes con IMC >25; también sin significación estadística, $50,7 \pm 10,0$ vs $41,1 \pm 16,5$ ($p=0,064$).

La mieloperoxidasa de igual forma tuvo niveles significativamente altos en el análisis de seguimiento en los pacientes con IMC >25 $81,6 \pm 60,8$ vs $57,5 \pm 40,6$ ($p=0,034$), Figura 22.

No se observaron diferencias significativas en el seguimiento de los marcadores NGAL, colágeno, iFABP y el NT-proBNP.

En términos de eventos cardiovasculares mayores y muerte, tras un año de seguimiento, sólo se documentó la muerte de un paciente que pertenecía al grupo de sobrepeso, el fallecimiento fue debido a causas no cardiovasculares (neoplasia). Respecto a episodios de angina/dolor torácico, se registraron 7 visitas a urgencias por este motivo; 4 pacientes con normopeso y 3 pacientes con sobrepeso; en ningún caso se documentó síndrome coronario agudo asociado y no se registró ingreso hospitalario. No hubo ingresos por insuficiencia cardíaca en ninguno de los grupos tras un año de seguimiento.

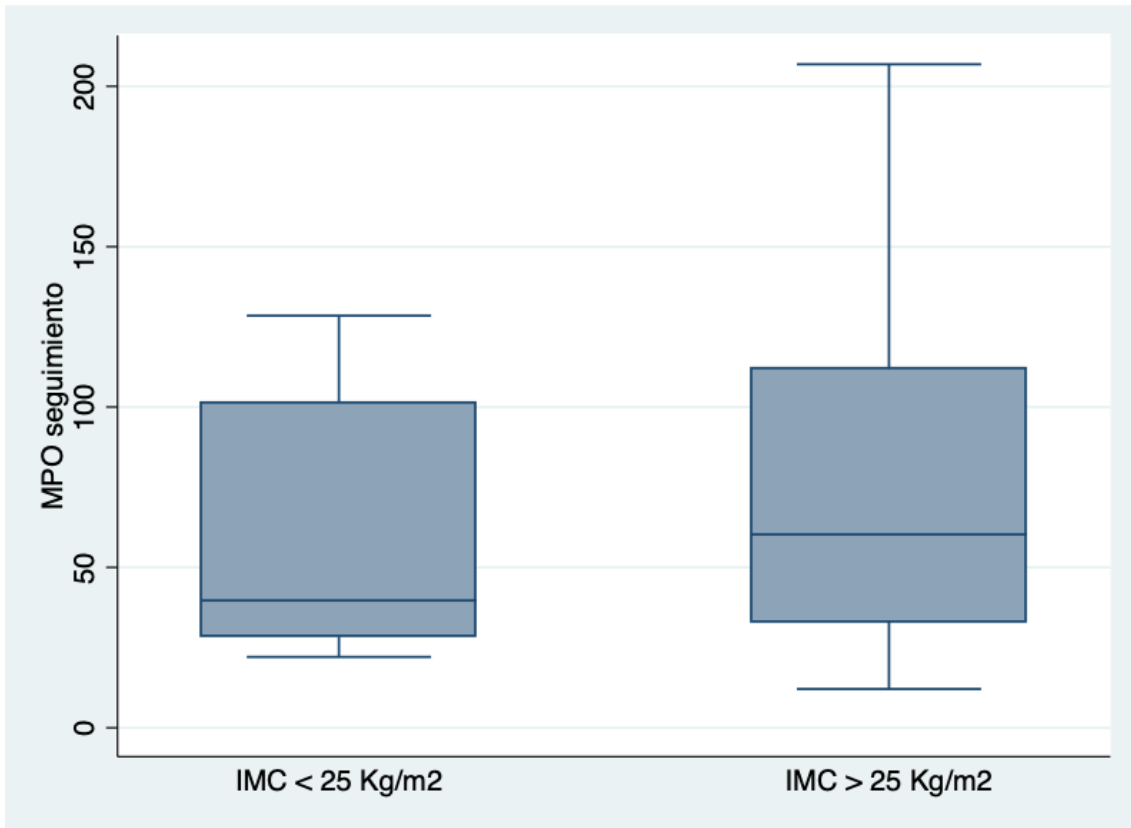


Figura 22. Niveles de mieloperoxidasa tras un año de seguimiento.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En este estudio, se documentan diferencias claras de la repercusión morfofuncional que tiene un primer IAM en pacientes con sobrepeso y obesidad respecto a pacientes con IMC normal.

Diversos estudios han demostrado que el sobrepeso y la obesidad se asocian a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca y la FA; de acuerdo a estos estudios, un IMC elevado es un factor de riesgo independiente para una mayor incidencia de IAM y cardiopatía isquémica [95]. El efecto potencial del sobrepeso y la obesidad en el contexto del IAM es controvertido.

El concepto "paradoja de la obesidad" ha sido descrito en pacientes con infarto IAM, esta teoría sugiere que los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen un menor riesgo de mortalidad a corto plazo tras el IAM que los pacientes de peso normal [96]. Bucholz et al, publicaron un registro de 124,981 pacientes de los cuales, el 41,5% se clasificó como peso normal, el 38,7% como sobrepeso, el 14,3% como obesidad y el 5,5% como obesidad mórbida.

Tras 17 años de seguimiento sobre un conjunto de pacientes con IAM, se estudió la muestra para evaluar la asociación del IMC con la esperanza de vida después del IAM. Se utilizó la esperanza de vida para analizar las diferencias en la supervivencia con el fin de cuantificar los efectos del IMC en la mortalidad tras el IAM. Además, se buscó cuantificar el perjuicio o el beneficio de la obesidad después del IAM mediante la estimación de los años de vida potenciales perdidos o ganados después del IAM asociados al exceso de peso. Se comparó el número de años de vida vividos tras un IAM por los pacientes

con sobrepeso u obesidad con el de los pacientes con peso normal, con el fin de evaluar los efectos del IMC a lo largo de toda la vida restante.

Los pacientes con peso normal tuvieron la mayor mortalidad en todos los puntos de seguimiento, seguidos por los obesos mórbidos, luego por los pacientes con sobrepeso y por último por los obesos. Las mayores diferencias de mortalidad se observaron tras 1 año de seguimiento [97].

En nuestro estudio hemos observamos una muy baja incidencia de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad, incluso menor que en los estudios mencionados arriba; esto supone, entre otras cosas, una importante limitación. Esto refleja, por un lado, el adecuado funcionamiento y resultados de los programas denominados “código infarto”, los cuales han permitido disminuir significativamente los tiempos de diagnóstico y tratamiento de reperfusión del IAM. Además, es evidente que el manejo intervencionista y farmacológico tanto del IAM como de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la enfermedad coronaria suponen un determinante pronóstico en estos pacientes, independientemente del IMC.

En el meta-análisis publicado por Wang et al [95], también se observó una asociación inversa entre el sobrepeso y la obesidad con la mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes normopeso. En este mismo estudio se describe que la obesidad, en comparación con el sobrepeso, no es un factor predictivo de un mayor o menor riesgo de muerte en pacientes tras un IAM. Es decir, según las evidencias disponibles, los pacientes obesos y con sobrepeso presentan el mismo riesgo de muerte. En nuestro estudio, el seguimiento a un año no muestra diferencias relevantes en términos de mortalidad o eventos cardiovasculares entre pacientes con sobrepeso y obesidad.

Algunos estudios han sugerido que la asociación entre las categorías de IMC y la mortalidad es más dependiente de la edad, por lo que esta es más pronunciada en los ancianos [98]. Esta hipótesis argumenta en contra de una relación intrínseca entre las categorías de IMC y la mortalidad. Es evidente que a mayor edad existe una mayor fragilidad y una menor reserva homeostática para superar eventos agudos como un IAM; además, estudios previos han sugerido que los pacientes obesos reciben tratamiento de forma más agresiva después del IAM debido a la mayor conciencia de los riesgos asociados a la obesidad. De hecho, los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen tasas más altas de revascularización a los 30 días post IAM y fueron más propensos a recibir terapias basadas en las guías de práctica clínica durante el ingreso hospitalario. En este mismo sentido, dado que los pacientes con un IMC elevado también presentan tasas más elevadas de factores de riesgo cardiovascular, también pueden recibir medidas de prevención secundaria más intensas tras el alta [99].

Tal como se describe en las series publicadas por Bucholz et al, existe una diferencia en la edad de los pacientes de los diferentes grupos, siendo los pacientes con sobrepeso y obesidad significativamente más jóvenes respecto a los pacientes con normopeso. Se ha observado que la relación entre el exceso de peso y la mortalidad tras un IAM varía según la edad. Los pacientes menores de 75 años con sobrepeso y obesidad tenían una mayor esperanza de vida en comparación con los pacientes con peso normal y obesidad mórbida, pero en los pacientes mayores 75 años, todas las categorías de exceso de peso se asociaban con un aumento de la esperanza de vida, incluida la obesidad mórbida [97].

También ha sido planteada la hipótesis de que la paradoja de la obesidad puede estar más relacionada con factores de confusión más presentes en pacientes de peso normal que con un beneficio real conferido por la obesidad. Los pacientes

con peso normal suelen tener prevalencia más alta de comorbilidades, como IC, EPOC, IRC, VIH, cáncer y demencia, y tenían más probabilidades de estar anémicos y niveles bajos de albúmina, lo que podría reflejar un mal estado nutricional [100].

En nuestro estudio, tal como se describe en otras series, los pacientes con sobrepeso y obesidad son más jóvenes respecto a los pacientes con normopeso, esta diferencia de edad no fue significativa y no se encontró asociación entre la edad y el tamaño del infarto ni con la FEVI al ingreso o durante el seguimiento. Es importante mencionar que la media de edad de nuestra cohorte (58 años) es muy inferior a la descrita en los estudios mencionados previamente, por lo que aspectos asociados a la edad avanzada como la fragilidad, caquexia o demencia no tuvieron ninguna repercusión en la evolución clínica de nuestros pacientes.

La evidencia publicada a la fecha permite concluir que existe un potencial efecto protector paradójico de la obesidad en pacientes con IAM principalmente en el corto plazo, es decir, tanto durante el ingreso hospitalario como el primer año posterior. Sin embargo, no hay evidencia clara respecto a la evolución a largo plazo. En este sentido, en el estudio de Herrmann et al., se documentó que, si bien la mortalidad global es menor en los pacientes con sobrepeso y obesidad; la muerte por causa cardíaca es mayor en estos pacientes respecto al grupo de peso normal; la mortalidad no cardíaca, se observó más en aquellos pacientes con valores de IMC más bajos debido a una mayor carga de comorbilidades [101].

Gran parte de los estudios publicados en relación al papel del peso corporal y el IMC enfocan sus esfuerzos en explicar la paradoja de la obesidad en términos de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores. Existe poca información respecto a los cambios estructurales y de la función ventricular en pacientes con un infarto agudo de miocardio con base en el IMC.

Varios estudios han estudiado los posibles efectos de la obesidad en el VI; se ha descrito que la mayoría de los sujetos obesos presentan una remodelación o hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. El aumento del grosor de la pared o de la masa en relación con el tamaño de la cavidad suele considerarse una secuela de la sobrecarga crónica de presión, más que de la sobrecarga de volumen. Además, se ha observado una geometría concéntrica del VI en pacientes obesos, incluso en ausencia de hipertensión arterial sistémica. Cualquiera que sea el mecanismo o los mecanismos, hay evidencia de que la mayoría de las personas obesas tienen una geometría concéntrica del ventrículo izquierdo, y no corazones dilatados con paredes delgadas [102].

Turkbey et al. reportaron en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA) que tanto la masa del VI como el volumen diastólico final se asociaron positivamente con las medidas de obesidad [103]. Nuestro grupo de pacientes muestra un comportamiento similar a lo descrito, el grupo con IMC >25 tiene una media de masa ventricular mayor al grupo de peso IMC < 25 y un 25% de ellos tenía hipertrofia concéntrica.

Los cambios en la morfología cardíaca y la función ventricular relacionados con la obesidad se han atribuido tradicionalmente a alteraciones hemodinámicas, sin embargo, recientes estudios experimentales sugieren que ciertas anomalías neuro-hormonales y metabólicas pueden contribuir a los cambios relacionados con la obesidad en la estructura y la función cardíacas [104].

Ya en el siglo XIX Laennec y Quain [105,106] describieron alteraciones miocárdicas relacionadas con la presencia de tejido adiposo intramiocárdico. Laennec intentó distinguir entre la grasa pericárdica y la degeneración grasa en la que "la sustancia muscular se transformaba en grasa mostrando una palidez amarillenta como las hojas muertas". Quain, a su vez, confirmó estos hallazgos

y amplió estas observaciones señalando que el miocardio de algunos individuos obesos era "pálido, blando y friable". En 1806, Corvisart describió tejido adiposo que rodeaba el corazón y sugirió que, en las personas obesas, "el corazón estaba oprimido por una grasa envolvente que a veces provocaba la muerte súbita". En 1847, William Harvey realizó una autopsia a un hombre gravemente obeso e informó que "el corazón era grande, grueso y fibroso, con una considerable cantidad de grasa adherida, tanto en su circunferencia como en su septo".

En las personas obesas, estas alteraciones pueden predisponer a la insuficiencia cardíaca, incluso en ausencia de comorbilidades como la HTA y la enfermedad arterial coronaria. Esta condición se conoce comúnmente como miocardiopatía por obesidad [104-106].

En nuestro estudio, los pacientes con IMC >25 kg/m² de superficie corporal mostraron diámetros y volúmenes telediastólicos del VI mayores, tanto al momento del ingreso, como al año de seguimiento. También se observaron valores más altos de masa ventricular izquierda en estos pacientes. En este sentido, hay un gran número de estudios [104] que comparan varios índices de masa del VI en pacientes obesos y de peso normal. Estos estudios han incluido sujetos de todos los grados de obesidad y en casi todos estos estudios, los índices de masa del VI eran mayores en los pacientes obesos que en los de peso normal, tal como lo observamos en nuestra serie de pacientes.

Los factores que influyen en la remodelación y la geometría del VI incluyen la gravedad y la duración de la obesidad, así como de las condiciones adversas de carga del VI -especialmente la HTA- y, posiblemente, las anomalías neurohormonales y metabólicas como el aumento del tono del sistema nervioso simpático, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, la resistencia a la leptina con hiperleptinemia, la deficiencia de adiponectina, la lipotoxicidad y la

lipoapoptosis [104]. También se han descrito correlaciones positivas entre los índices de peso corporal y el grosor de la pared del VI, el grosor relativo de la pared y la dimensión o el volumen de la cavidad ventricular en diástole; además, se ha descrito que, en los pacientes gravemente obesos con insuficiencia cardíaca, los índices de masa del VI, el diámetro telediastólico y el grosor de la pared del VI son significativamente mayores que en los pacientes gravemente obesos sin insuficiencia cardíaca [107,108].

Las alteraciones morfológicas descritas previamente, están presentes en los pacientes de nuestra cohorte con un IMC >25 kg/m²; pero además de las alteraciones en la estructura y dimensiones cardíacas; se ha demostrado un mediante estudios con Doppler tisular en el anillo mitral y deformación ventricular con “*speckle tracking*”, un deterioro de la función sistólica regional y global del VI en la obesidad, lo cual sugiere que esta se asocia a una disfunción sistólica subclínica del VI incluso cuando la FEVI es normal [109,110].

Si bien es sabido que la obesidad es un predictor independiente de la hipertrofia del VI, disfunción diastólica y de insuficiencia cardíaca; su asociación con la función sistólica es más compleja y no está claro hasta qué punto la obesidad se asocia con la disfunción sistólica del VI independientemente de otros factores de riesgo asociados. Blomstrand et al, describieron al sobrepeso y la obesidad como los principales factores de riesgo -independientes- de disfunción sistólica del VI medida mediante FEVI y SLG, en un estudio con 384 pacientes diabéticos [111]. En este estudio, se observó, al igual que en nuestra cohorte, el sobrepeso y la obesidad también se asociaron a un aumento de la masa del VI y de la relación E/é.

Russo et al, documentaron que la adiposidad abdominal, medida por el perímetro de la cintura, está asociada a una alteración del SLG, pero no a una

disminución de la FEVI. Esta alteración en el SLG igualmente fue evidente en nuestros pacientes con sobrepeso y obesidad, respecto al grupo de pacientes con normo-peso. Son diversos los factores que se han asociado al desarrollo de disfunción sistólica de pacientes obesos, entre ellos, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia, HTA y la microalbuminuria. Particularmente, destaca el papel de la hiperglucemia, que puede aumentar la glicación intra y extracelular de las proteínas que producen un exceso de estrés oxidativo, inflamación y daño miocárdico, aumentando la rigidez y reduciendo la contractilidad [112].

Numerosos estudios han documentado una fuerte asociación entre el sobrepeso y la obesidad con la aparición de alteraciones tales como la HTA y la resistencia a la insulina. La expansión y remodelación del tejido adiposo (TA) que ocurre en el sobrepeso y la obesidad, afecta de forma distinta a depósitos específicos de tejido adiposo y contribuye de forma significativa a la disfunción vascular y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares [113].

Los mamíferos poseen dos tipos principales de TA: blanco y marrón. El tejido adiposo blanco (TAB) representa la mayor proporción de TA de todo el cuerpo y puede encontrarse alrededor de los principales órganos y vasos sanguíneos de la cavidad abdominal y de forma subcutánea. El TA almacena el exceso de energía en forma de triglicéridos, y el aumento en la acumulación de TA, sobre todo en los depósitos viscerales, es un factor determinante del riesgo relativo de sufrir trastornos cardio-metabólicos. En este sentido, la distribución de la grasa dicta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, de modo que los individuos con mayor TA visceral y depósito de grasa ectópica tienen una mayor prevalencia de trastornos cardio-metabólicos, como hipertensión, dislipemia y resistencia a la insulina, en comparación con individuos igualmente obesos con menos TA visceral y relativamente más grasa subcutánea [113-115].

Además de la distribución del TA a nivel periférico y visceral; se ha descrito la presencia de TA perivascular (TAPV); este representa un depósito local especializado que rodea los vasos sanguíneos y que también proporciona protección mecánica, además de regular el tono de los vasos sanguíneos.

En el contexto de la obesidad y la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación aumentan en el PVAT, lo que da lugar a un aumento de las adipocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL-6 e IL-8), lo que conduce a la resistencia vascular a la insulina, la relajación alterada y la rigidez vascular [116].

En nuestra cohorte, los niveles circulantes de IL-6 e IL-8, obtenidos durante el ingreso por IAM, fueron más altos en aquellos pacientes con FEVI más baja. Además, hubo también una asociación significativa entre el IMC y los niveles circulantes de estas interleucinas. Algunos estudios se ha descrito que el sobrepeso y la obesidad, así como otras comorbilidades (HTA, DM, EPOC e IRC) tienen la capacidad de inducir un estado inflamatorio crónico. En la obesidad visceral, el tejido adiposo está infiltrado por macrófagos, que producen este estado inflamatorio sistémico debido a la secreción de este tipo de citocinas. La compleja interacción de las citocinas proinflamatorias con las células endoteliales produce especies reactivas de oxígeno, moléculas de adhesión a células vasculares y selectina-E; estas sustancias inducen una compleja respuesta bioquímica cuyo paso final es estimular la conversión de fibroblastos en miofibroblastos, que depositan colágeno en el espacio intersticial y producen, por tanto, fibrosis miocárdica [117,118].

Por último, las citocinas proinflamatorias están aumentadas en la HFpEF. Estudios histológicos del miocardio en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada (HFpEF), reveló un aumento de la fracción de volumen de

colágeno, así como una mayor expresión del colágeno tipo I y reticulación del colágeno; lo cual contribuyó a la aparición de disfunción diastólica del VI [119]. La deposición de colágeno en el miocardio, es el resultado de la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos debido al factor de crecimiento tumoral B liberado por los monocitos como parte de la inflamación microvascular. En la HFPEF, la disfunción y la remodelación miocárdicas están impulsadas por la inflamación endotelial y el estrés oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno desencadenan la autofagia, la apoptosis o la necrosis de los cardiomiocitos; esta última atrae a los leucocitos y los cardiomiocitos necróticos son sustituidos por tejido fibroso [119].

Los niveles circulantes de colágeno en nuestra cohorte fueron significativamente más altos en los pacientes con IMC >25 kg/m²; si bien no hubo correlación directa y significativa con el colágeno circulante y la función sistólica o diastólica del VI; si es posible establecer que como resultado de la isquemia miocárdica existe pérdida de cardiomiocitos debido a varias modalidades de muerte celular, como la autofagia exagerada, la apoptosis o la necrosis, todas ellas desencadenadas por el estrés oxidativo presente en el cardiomiocito. El estrés excesivo de la pared miocárdica debido a la pérdida de cardiomiocitos altera el equilibrio de la matriz extracelular entre la deposición y la degradación del colágeno. Estas alteraciones en la matriz extracelular contribuyen de forma importante a la dilatación del VI y al remodelado excéntrico del mismo con el consecuente deterioro de la función ventricular sistólica y diastólica [119,120].

En cuanto a las IL-6 e IL-8, algunos estudios han vinculado estas citocinas con el desarrollo de disfunción diastólica y HFpEF; particularmente en el trabajo de Collier et al [121], se describen diferentes perfiles fibro-inflamatorios en

pacientes con cardiopatía hipertensiva, dichos perfiles, fueron asociados con el posterior desarrollo de HFpEF.

La interleucina 6 ha sido considerada como un marcador de estrés hipóxico de los cardiomiocitos, vinculado a daño en los órganos diana y a una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos [121].

Melendez et al [122] describieron que las elevaciones patológicas de la IL-6 circulante dan lugar a una extensa fibrosis cardíaca. La familia de citocinas IL-6 tiene la capacidad de regular la función celular a través de un receptor de superficie celular compuesto por dos proteínas transmembrana, una subunidad de unión a ligando, designada como receptor de IL-6 y una glicoproteína transductora de señales (gp130). Además, documentaron también que la IL-6 indujo una significativa hipertrofia concéntrica del VI. Los cambios inducidos por la IL-6 en la estructura miocárdica se manifestaron funcionalmente como un ventrículo más rígido y más pequeño. El aumento de la rigidez fue probablemente el resultado de la marcada fibrosis miocárdica observada en su modelo experimental.

Por su parte, la IL-8 se mostró significativamente elevada en pacientes con HFpEF respecto a pacientes hipertensos asintomáticos. La IL-8 tiene diversos efectos biológicos, como el reclutamiento y la activación de monocitos y neutrófilos. En un estudio en el que se investigaron 10 biomarcadores inflamatorios, la IL-8 fue el único marcador asociado a eventos cardiovasculares de forma independiente [121, 128].

En el contexto del IAM, se produce una activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y el factor nuclear (NF)- κ B. Estas vías (NF- κ B en particular) impulsan la expresión de un amplio panel de genes pro-

inflamatorios que incluyen citocinas inflamatorias tales como IL-6 e IL-18, entre otras [123].

Tras un IM, el corazón inicia un proceso de reparación mediante la activación de una respuesta inflamatoria que busca, inicialmente, eliminar cardiomiocitos muertos de la zona infartada y activa los miofibroblastos reparadores, lo que en última instancia conduce a la formación de una cicatriz, compuesta predominantemente por colágeno reticulado. La reparación del miocardio infartado puede dividirse en tres fases distintas pero superpuestas: la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de maduración. Los cambios dinámicos en el perfil bioquímico y la composición de la matriz extracelular (MEC) desempeñan un papel fundamental en la regulación de los acontecimientos celulares clave en las tres fases de la reparación del infarto.

Durante la fase inflamatoria, la degradación temprana de la MEC genera fragmentos de MEC (matricinas) que sirven como señales de peligro que contribuyen a la activación de un proceso inflamatorio y reparador [124].

Los pasos moleculares dependientes de la matriz que regulan la respuesta reparadora tras un IAM son fundamentales para la protección del corazón infartado frente a la rotura cardíaca y la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. Además, tiene un gran impacto en el grado de remodelación adversa tras el infarto [124].

Existe evidencia clínica sólida, que sugiere una fuerte asociación entre la expansión de la MEC cardíaca y la evolución clínica adversa en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF_rEF), la gravedad de la fibrosis predice la muerte y los eventos cardíacos adversos. Por otro lado, los pacientes con HF_pEF suelen presentar una expansión de la red de MEC intersticial, asociada a la rarefacción microvascular coronaria y a la activación inflamatoria. En los sujetos con

HFpEF, la expansión de la MEC intersticial se asocia a un aumento de la mortalidad y de las tasas de hospitalización [125,126].

En nuestra cohorte, los pacientes con IMC >25 kg/m² mostraron niveles de volumen extracelular significativamente más altos y esto a su vez mostró una asociación con un mayor tamaño del infarto, menor FEVI y mayores valores de T1. Estos cambios en la MEC y las alteraciones en la estructura miocárdica que acompañan tanto la fase aguda del infarto como el proceso completo de reparación y remodelado del miocardio han sido descritas en diversos escenarios de cardiopatía.

Estudios sobre tejido miocárdico de pacientes con HFpEF revelaron alteraciones específicas de la estructura y la función miocárdicas que son relevantes para el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica del VI que se observan de forma característica en estos pacientes. Estas alteraciones estructurales consistían en hipertrofia de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial, mientras que los cambios funcionales incluían una relajación incompleta de las fibras miocárdicas y un aumento de la rigidez de los cardiomiocitos [127].

En el estudio de Paulus et al [127], se señala de forma interesante, el papel de las comorbilidades no cardíacas (sobrepeso/obesidad, DM, HTA, EPOC e IRC) en el desarrollo de HFpEF. Estas comorbilidades inducen un estado inflamatorio; en el caso de la obesidad, el tejido adiposo es infiltrado por macrófagos que producen un estado inflamatorio crónico debido a la secreción de citocinas inflamatorias particularmente la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Además del mencionado estado inflamatorio, estas comorbilidades conducen a disfunción miocárdica y remodelado mediante inflamación endotelial y estrés oxidativo [127]. En la HFpEF avanzada, la disfunción endotelial sistémica y coronaria también está presente y se atribuye a niveles plasmáticos altos de TNF- α e IL-6 [127].

En concordancia con los resultados vistos en nuestra cohorte; el estudio publicado por Mohebi et al [128], en el que pacientes (n= 1090) a quienes se realizó coronariografía por diversas indicaciones agudas y no agudas, como los síndromes coronarios agudos, la insuficiencia cardíaca, pruebas de esfuerzo anormales, el dolor torácico estable, claudicación y evaluación preoperatoria de rutina. En estos pacientes fueron divididos en 4 grupos; se observó, un aumento significativo del nivel del receptor de la IL-1a, la IL-6, el receptor de la IL-6, la IL-8, la IL-12, la IL-18 y el fibrinógeno, entre otros marcadores. En el grupo 4, de forma interesante, hubo mayor prevalencia de síndromes coronarios agudos (angina inestable o IAM) [128].

Diversos marcadores se asociaron a eventos cardiovasculares mayores (MACE); la interleucina (IL)-1 α , la IL-6, la IL-8, la IL-10, la IL-12, la molécula de adhesión-1, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la ferritina, la MPO, la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP)-1a, la MIP 3 y el factor estimulante de los macrófagos-1 se asociaron de forma independiente con los MACE e independientemente también del perfil lipídico de los pacientes y de otros factores de riesgo CV [128].

Respecto a la MPO, en nuestra serie de pacientes, esta mostró niveles séricos significativamente más altos en los pacientes con IMC >25 kg/m²; además, tuvo una correlación inversa y significativa con la FEVI.

Entre todos los biomarcadores inflamatorios, la MPO, es secretada por las células inflamatorias y cataliza diversas reacciones oxidativas; participa en casi todas las etapas de la aterosclerosis, desde la disfunción endotelial, la modificación oxidativa de las LDL y HDL, hasta la inestabilidad y vulnerabilidad de la placa [129].

En el estudio realizado por Zhang et al, 271 pacientes con IAM sin elevación del ST (IAMSEST), fueron seguidos durante un año. Se analizaron los niveles

de MPO, y se observó una correlación negativa entre la MPO y la FEVI; además se documentó asociación entre los niveles de MPO y la presencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE). De forma interesante, la MPO se comportó como un potente predictor pronóstico en pacientes mayores de 65 años [130]. Por otro lado, Zhang et al, añadieron la MPO a la escala GRACE de riesgo; se observó que los pacientes con mayor puntaje GRACE tuvieron niveles de MPO más altos; lo cual podría contribuir a la estratificación eficaz del riesgo en los pacientes con IAMSEST [130].

La MPO es un elemento clave del sistema inmunitario innato y es liberada principalmente por los neutrófilos. La MPO no sólo interviene en el proceso inflamatorio y de estrés oxidativo del IAMSEST. Estudios con tomografía de coherencia óptica han confirmado que la erosión de la placa, es un trombo blanco formado principalmente en las plaquetas y el fibrinógeno, lo cual, es una importante patogénesis del IAMSEST [131].

Kaya et al. mostraron que el nivel elevado de MPO en plasma es un predictor independiente de MACE en pacientes con IAMCEST; este estudio también mostró que el nivel elevado de MPO en plasma está positivamente correlacionado con el nivel de NT-proBNP y negativamente con la función sistólica del VI [132].

Hay evidencia de que los niveles elevados de MPO en plasma están asociados no sólo con la incidencia de la enfermedad arterial coronaria (EAC) sino también con la gravedad de la enfermedad. Un estudio de casos y controles en 874 pacientes con EAC confirmada angiográficamente mostró niveles elevados de MPO en pacientes con EAC y un aumento progresivo de los niveles de MPO a medida que evoluciona la EAC, el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el IAM [133].

Nuestra cohorte tiene un comportamiento similar a lo descrito en estudios previos. Es notable la correlación negativa de los niveles de MPO con la FEVI,

así como su correlación positiva con el IMC, el tamaño del infarto y el tiempo de T1 obtenidos con CRM. Es también de destacar que los niveles de MPO se mantienen altos en los pacientes con IMC >25 Kg/m², tras un año de seguimiento lo cual podría tener implicaciones pronósticas en la evolución clínica de estos pacientes.

Finalmente, debido a la creciente información relacionada con la implicación de los micro-RNA como biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de diversas enfermedades; decidimos estudiar en nuestra cohorte una serie de miRNAs y establecer su papel en el contexto del IAM.

Los miRNAs son ARN endógenos, no codificantes, de una sola cadena, que constan de 20 a 22 nucleótidos de longitud [134]. Estos pequeños miRNAs de una sola cadena se dirigen a uno o más RNA mensajeros (mRNA), y regulan la expresión del gen objetivo mediante la degradación, la inhibición de la traducción o la activación de la traducción de su mRNA objetivo. Hasta ahora, se han reconocido más de 1.880 miRNA humanos únicos, y la mayoría de ellos están dirigidos a suprimir la expresión de cientos de genes [134].

Fichtlscherer y sus colegas fueron los primeros en investigar los niveles de microARN circulantes en pacientes con EAC. Estudios recientes han demostrado que los miRNAs se secretan activamente en vesículas extracelulares, especialmente en el exosoma, lo que pone de manifiesto su efecto subyacente de actuar como moléculas de señalización paracrina [135, 149].

Por su parte Han et al, demostró que los pacientes con EAC tenían niveles plasmáticos más altos de miRNA34a, miRNA-21, miRNA-30a y miRNA-106b en comparación con los controles [136].

Otro miRNA, el miR-126-5p, parece desempeñar un papel importante en las vías de la aterosclerosis al regular la función de las células endoteliales y potenciar la regeneración endotelial [137].

En nuestro estudio, los miRNA let7f-5p y el miRNA 19a-3p mostraron una mayor expresión en sus niveles circulantes en los pacientes con IMC >25 Kg/m² y ambos tuvieron correlación significativa con el tamaño del infarto y con el volumen extracelular miocárdico durante la fase aguda del IAM.

La familia de miRNA let-7 fue descrita por primera vez en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Se ha descubierto que esta familia let-7, desempeña importantes funciones tanto en la biología como en las enfermedades cardiovasculares, donde los miembros de let-7 participan en la diferenciación cardiovascular de las células madre embrionarias [138]

Seeger et al. [139] informaron que el miRNA let-7 se regula al alza tras un infarto y que su inhibición protege la función cardíaca a través de la transición epitelial-mesenquimal de las células epicárdicas. En este estudio se demostró el patrón de expresión de varios miembros de la familia let-7, tras un IAM.

En la zona peri-infarto, let-7a, b y, en menor medida, let-7c alcanzaron su máxima expresión al séptimo día post-IAM, siendo let-7b el que se expresó con el mayor número de copias en comparación con los otros miembros de la familia. Para determinar el efecto de la regulación al alza de let-7 tras un IAM, se diseñaron anti-miembros modificados con ácido nucleico bloqueado (LNA) dirigidos a los miembros a, b y c de la familia let-7 (LNA-let-7).

La administración de LNA-let-7 en el día 0 y en el día 2 después de la IAM condujo a un descenso sostenido de let-7a, let-7-b, let-7c, let-7f, en la zona peri-IAM 28 días después del infarto. La inhibición de let-7 impidió el deterioro de la función cardíaca tras el IAM e incluso condujo a una ligera mejora de la FEVI

en el curso de la reparación miocárdica post IAM y a la reducción del índice de puntuación del movimiento de la pared (WMSI) en comparación con el grupo de control [139].

Tras una isquemia aguda, la formación de cicatrices, principalmente por parte de los miofibroblastos, es un mecanismo de reparación crucial para evitar la rotura de la pared ventricular. Los fibroblastos cardíacos son una población heterogénea con capacidad para influir en la homeostasis cardíaca y los estudios han demostrado una contribución crucial de los fibroblastos cardíacos a la reparación del tejido cardíaco [140,141].

Tolonen et al., demostraron que la inhibición de let-7c previene el deterioro de la función del VI tras un IAM. En este estudio se demostró que la inhibición de Let-7 aumentó la expresión de los genes pluripotenciales Sox2 y Oct4 en los fibroblastos cardíacos *in vitro*, y en el corazón de ratón adulto *in vivo*. Esta inhibición del miRNA Let-7 produjo una mejora de la función cardíaca y se asoció a la atenuación de la fibrosis y la apoptosis, y a alteraciones en las subpoblaciones de fibroblastos en el miocardio [142,143].

Por su parte, se ha descrito que la familia miR-19 está implicada en la regulación de la inflamación, la fibrosis tisular, el envejecimiento, el metabolismo y la tumor-génesis [144].

MiR-19a y miR-19b están altamente expresados en el corazón, promueven la proliferación e inhiben la apoptosis en los cardiomiocitos. En modelos celulares o de roedores de infarto de miocardio, obstrucción microvascular o hipertrofia cardíaca, miR-19b y miR-19a protegen a los cardiomiocitos contra la insuficiencia cardíaca inducida por la isquemia, la hipoxia o el estrés del retículo endoplásmico mediante la inhibición de la apoptosis o la activación de la autofagia [144].

La sobreexpresión de miR-19b contribuye a la arritmia cardíaca a través de la represión de la unión gap alfa 1 (GJA1), un regulador de la sincronía eléctrica

de los cardiomiocitos [145]. El nivel de miR-19b aumenta en la fase inicial de los pacientes y en el modelo de ratón de infarto de miocardio, luego se regula a la baja y vuelve a aumentar durante el proceso patológico [146].

Wang et al; en su estudio, mostraron que los niveles de expresión de miR-19b-3p, miR-134-5p y miR-186-5p circulantes fueron significativamente regulados al alza en la fase inicial del IAM. Además, los tres miRNAs se correlacionaron positivamente con la cTnI, y el miR-19b-3p circulante mostró la asociación más fuerte con la cTnI [146]. En este mismo sentido, se ha descubierto que miR-19b está regulado al alza en el plasma de pacientes con angina de pecho inestable, y puede desempeñar un papel antitrombótico al dirigirse al factor tisular [147].

Gou et al; demostraron el nivel de miR-19a-3p aumentó en el suero de pacientes con IAM en comparación con controles normales. Posteriormente como parte de un modelo experimental, estudiaron el efecto de la inhibición del miR-19a-3p en el corazón de ratones con IAM. La administración de antagomiR-19a-3p revirtió el daño de la contractilidad cardíaca causado por el IAM. Observaron que el acortamiento fraccional y la fracción de eyección del VI, se recuperaron tras la inhibición de miR-19a-3p. Los datos de Gou et al, sugieren que la inhibición de miR-19a-3p promueve la proliferación de las células endoteliales y la angiogénesis, y a su vez mejora la función cardíaca tras un IAM.

En conjunto, los datos existentes implican que los miRNA 19a-3p y let7f-5p puede desempeñar un papel fundamental en el curso del IAM; debido al carácter regulador en el desarrollo del corazón y en funciones fundamentales en el proceso fisiopatológico del sistema cardiovascular.

La lesión celular miocárdica inducida por el IAM, está causada por la necrosis y la apoptosis de los cardiomiocitos; esta, a su vez, se debe la inflamación excesiva que se produce principalmente en la zona isquémica, pero que afecta globalmente al miocardio ventricular. Dicha inflamación tiene un papel fundamental en el proceso fisiopatológico de remodelación del corazón tras el infarto de miocardio. Dado que la reducción de la apoptosis de los cardiomiocitos puede mejorar la función cardíaca y el proceso de remodelación cardíaca tras el infarto de miocardio, la inhibición de la función de determinados miRNA puede ser un enfoque terapéutico novedoso para la remodelación perjudicial del VI después del infarto.

Limitaciones.

En primer lugar, al tener un diseño de cohortes, este estudio presenta la limitación inherente a cualquier estudio observacional.

El tamaño de la muestra es pequeño y de un solo centro, y todos los pacientes fueron tratados con intervencionismo coronario percutáneo; por ello la representatividad de la misma podría no reflejar con precisión las características de la población general que sufre un IAM por primera vez.

Los marcadores de inflamación y miRNA estudiados, no están incluidos en protocolos de diagnóstico y tratamiento del IAM en las guías de práctica clínica correspondientes, por lo que son necesarios estudios más grandes que permitan confirmar el papel de estos marcadores en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del IAM.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio nos permiten hacer las siguientes conclusiones:

- El sobrepeso y la obesidad se asocian de forma significativa a un mayor volumen de masa ventricular infartada; esto es posible de cuantificar mediante el estudio de realce tardío de gadolinio con resonancia magnética. Este hallazgo fue consistente tanto en el momento agudo del infarto como en el seguimiento a un año.
- El sobrepeso y la obesidad se asocian de forma significativa con una peor función sistólica, en términos de fracción de eyección y *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo. Este hallazgo fue concordante entre ambos métodos de cuantificación utilizados (CRM y ETT).
- El sobrepeso y la obesidad se asocian con tiempos de T1 nativo más prolongados, en forma global, en el territorio del infarto y en el territorio remoto al infarto. Esta asociación se observa tanto en el momento del IAM como en el seguimiento a un año, lo cual, supone mayor presencia de fibrosis en el miocardio de pacientes con sobrepeso y obesidad.
- El sobrepeso y la obesidad se asocian con mayor volumen extracelular miocárdico cuantificado con resonancia magnética, y por tanto, mayor fibrosis miocárdica, respecto de pacientes con normo-peso.

- El sobrepeso y la obesidad se asocian con niveles séricos circulantes de citocinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8) y marcadores de fibrosis en el sistema cardiovascular, tales como la galectina-3 y la mieloperoxidasa, más altos respecto a pacientes normo-peso.
- El uso de técnicas avanzadas de imagen cardiovascular puede aportar información valiosa respecto a la caracterización tisular del miocardio afectado por un IAM y su potencial implicación en la función ventricular.
- La aplicación del protocolo de atención pre-hospitalaria y hospitalaria denominado “Código Infarto” y la estandarización mediante guías de diagnóstico y tratamiento del infarto agudo de miocardio, podría explicar la baja tasa de eventos cardiovasculares mayores en esta muestra.
- Si bien existe una baja tasa de eventos cardiovasculares mayores en esta muestra de paciente, independientemente de su peso; es posible concluir que en pacientes con sobrepeso y obesidad, hay alteraciones morfológicas y funcionales tras un primer infarto agudo de miocardio, cuyas implicaciones en la calidad de vida, clase funcional y aparición tardía de dichos eventos no está clara, por lo que el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, así como la realización de más estudios en este sentido, son necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tiffany M Powell-Wiley, Paul Poirier, Lora E Burke, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 25:143(21): e984-e1010.
2. Ania M. Jastreboff, Catherine M. Kotz, Scott Kahan, et al. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2019 Jan;27(1):7-9.
3. Rosario Scaglione, Christiano Argano, Tiziana Di Chiara, et al. Obesity and cardiovascular risk: the new public health problem of worldwide proportions. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2(2), 203–212.
4. Staplin N. Confounding is not the only bias influencing associations of adiposity with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2018;39:1521-22.
5. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. World Health Organization. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps: A Manual of Classification Relating to the Consequences of Disease. Geneva: WHO; 1980.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1998).
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377-96.
9. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity. Implications for prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67 (Suppl. 3), 563S–572S.
10. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.

11. Chrysi Koliaki, Stavros Liatis, Alexander Kokkinos. Obesity and Cardiovascular Disease: Revisiting an Old Relationship. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:98-107.
12. Mathew B, Francis L, Kaylar A, Cone J. Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008; 21:562-8.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
14. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:369-81.
15. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:1654-59.
16. Jiang C, Qu A, Matsubara T, et al. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 2011; 60:2484-95.
17. Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008; 9:R14.
18. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1023-33.
19. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26-year observation period: the Manitoba study. *Am J Cardiol* 1977; 39:452-8.

20. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 1998; 44(8), 1821–1825.
21. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322, 882–889.
22. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation.* 2018; 137:1391–1406.
23. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med.* 2018; 131:684–692.e12.
24. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162:2557-62.
25. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden cardiac death in the Framingham study. *Am Heart J* 1988; 115:869-75.
26. Klein S, Burke LE, Bray GA, 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: 2952-67.
27. 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; 155:310-5.
28. Golden P, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood–brain barrier leptin receptor: binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J. Clin. Invest.* 1997; 99, 14–18.

29. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334, 292–295.
30. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347, 305–313.
31. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6:800–807.
32. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27, 325–333.
33. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:1129–1142.
34. Licata G, Scaglione R, Avellone G et al. Haemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function. *Metabolism* 1995; 44(11), 1417–1421.
35. Wong CX, Brooks AG, Lau DH, et al. Factors associated with the epidemic of hospitalizations due to atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012; 110:1496–1499.
36. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011; 123:1501–1508.
37. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1:139–152.

38. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008; 29:2227–2233.
39. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10:90–100.
40. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:2022–2035.
41. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al; for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105:2712–2718.
42. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2002; 21:213–237.
43. Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2016; 14:432-41.
44. Guglielmi V, Sbraccia P. Epicardial adipose tissue: at the heart of the obesity complications. *Acta Diabetol* 2017; 54:805-12.
45. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al; BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1720–1728.
46. Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, et al; Million Women Study Collaborators. Coronary heart disease incidence in women by waist circumference within categories of body mass index. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20:759–762.

47. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, et al. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008; 117:1658–1667.
48. Reis JP, Allen N, Gunderson EP, et al. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:879–885.
49. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, Masuda S. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch*. 1997; 430:163–171.
50. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:707–717.
51. Abel, E.D.; Litwin, S.E.; Sweeney, G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol. Rev*. 2008, 88, 389–419.
52. Zhongxiu Chen, Chen Li, Ke Lin, et al. MicroRNAs in acute myocardial infarction: Evident value as novel biomarkers? *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 140-7.
53. Miyoshi, H.; Oishi, Y.; Mizuguchi, et al. Contribution of obesity to left atrial and left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: A two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2014, 8, 54–63.
54. Di Bello, V.; Fabiani, I.; Conte, L.; et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity* 2013, 21, 881–892.
55. Powell, B.D.; Redfield, M.M.; Bybee, K.A.; et al. Association of Obesity With Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Patients Without Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol*. 2006, 98, 116–120.

56. McManus, D.D.; Xanthakis, V.; Sullivan, L.M.; et al. Longitudinal Tracking of Left Atrial Diameter Over the Adult Life Course: Clinical Correlates in the Community. *Circ.* 2010, 121, 667–674.
57. Niti R. Aggarwal, Rachel M. Bond and Jennifer H. Mieres. The role of imaging in women with ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb; 41(2): 194–202.
58. Lim, S.P.; Arasaratnam, P.; Chow, et al. Obesity and the Challenges of Noninvasive Imaging for the Detection of Coronary Artery Disease. *Can. J. Cardiol.* 2015, 31, 223–226.
59. Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7:278–287.
60. Cecco, C.N.; Schoepf, U.J. Future of cardiac computed tomography. *World J. Radiol.* 2015, 7, 421–423.
61. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation.* 2007; 115:402–426.
62. Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13 874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14:456–463.
63. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*

2019 Dec 1;20(12):1321-1331. doi: 10.1093/ehjci/jez232. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Dec 1;20(12):1331.

64. Shah RV, Heydari B, Coelho-Filho O, et al. Vasodilator stress perfusion CMR imaging is feasible and prognostic in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:462–472.
65. Hamon M, Fau G, Née G, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010; 12:29.
66. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1747-1752.
67. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2: 835-842.
68. Gavara J, Marcos-Garces V, Lopez-Lereu MP, et al. Magnetic Resonance Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction at Any Time Post-Infarction for Prediction of Subsequent Events in a Large Multicenter STEMI Registry. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Jun 16. doi: 10.1002/jmri.27789. Online ahead of print.
69. Mandoli GE, D'Ascenzi F, Vinco G et al. Novel Approaches in Cardiac Imaging for Non-invasive Assessment of Left Heart Myocardial Fibrosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; Apr 15; 8:614235.
70. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. (2000) 343:1445–53.

71. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* (2009) 54:1770–7.
72. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or endsystolic volume index: prospective cohort study. *Heart.* 2008; 94:730-736.
73. Hendel RC, Patel MR, Kramer CR, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NA SCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1475-1497.
74. Parsai C, O’Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14:54.
75. Haaf, P., Garg, P., Messroghli, D.R. *et al.* Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; **18**, 89.
76. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum.* 1970; 41:250–1.
77. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, et al. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004; 52:141–6.
78. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart.* 2012; 98:1436–41.
79. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14:42.

80. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non-contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14:15.
81. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, et al. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J.* 2016; 37:1044–59.
82. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, et al. Pathophysiology of LV remodelling in survivors of STEMI: inflammation, remote myocardium, and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8:779–90.
83. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and subclinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012; 33:1268–78.
84. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation.* 1988; 77:589–606.
85. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-49.
86. Oliveira A, Ramos E, Lopes C, Barros H. Self-reporting weight and height: misclassification effect on the risk estimates for acute myocardial infarction. *Eur J Public Health* 2009; 19: 548-53.
87. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 2206-11.

88. Haridasan V, Rajesh KF, Sajeev CG, et al. Study on correlation of obesity with short-term prognosis in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2016; 68:306-10.
89. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007; 99:906–910.
90. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, et al. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation.* 1996; 93:652–655.
91. Roberto M Lang, Luigi P Badano, Victor Mor-Avi, 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 Jan; 28(1):1-39.e14.
92. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr; 29(4):277-314.
93. Granitz M, Motloch LJ, Granitz C, et al. Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers: Reference values and clinical implications. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Apr;131(7-8):143-155.
94. Ursula Reiter, Clemens Reiter, Corina Kräuter, et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol.* 2018 Dec; 109:235-247.
95. Wang L, Liu W, He X, et al. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond).* 2016 Feb;40(2):220-8.

96. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med.* 2012 Aug;125(8):796-803.
97. Bucholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, et al. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *Am Heart J.* 2016 Feb;172:173-81.
98. Iozzo P, Rossi G, Michelassi C, et al. Interpretation of the "obesity paradox": a 30-year study in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 112–116.
99. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, et al. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the "obesity paradox" in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol.* 2007 Nov 1;100(9):1331-5.
100. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol.* 2006 Oct 1;98(7):944-8.
101. Herrmann J, Gersh BJ, Goldfinger JZ, et al. Body mass index and acute and long-term outcomes after acute myocardial infarction (from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol.* 2014 Jul 1;114(1):9-16.
102. Litwin SE. Cardiac remodeling in obesity: time for a new paradigm. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Mar;3(3):275-7.
103. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:266–74.
104. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec;5(4):424-434.

105. Laennec RTH: De l'Auscultation Mediate ou 'Traite' du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur, Vol 2. Brosson and Chaude, Paris, 1819; p. 295.
106. Quain R. On fatty disease of the heart. *Med Clin Trans.* 1850;33:121–94.
107. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, et al. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res.* 2014 Oct;164(4):345-56.
108. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1997 Sep 15;80(6):736-40.
109. Barbosa MM, Beleigoli AM, de Fatima Diniz M, et al. Strain imaging and morbid obesity: insight into subclinical ventricular dysfunction. *Clin Cardiol* 2011;34:288-93.79.
110. Orhan AL, Uslu N, Davi SU, et al. Effects of isolated obesity on left and right ventricular function: a tissue Doppler and strain rate imaging study. *Echocardiography* 2010;22:236–43.
111. Blomstrand P, Sjöblom P, Nilsson M, et al. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 14;17(1):113.
112. Russo C, Sera F, Jin Z, et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:537-44.
113. de Almeida Melo D, Dos Santos AM, Furtado EVH, et al. Visceral adiposity indicators and cardiovascular risk in hemodialytic patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 24;65(6):811-820.

114. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):1-11.
115. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism.* 2013 Nov;62(11):1543-52.
116. Padilla J, Vieira-Potter VJ, Jia G, et al. Role of perivascular adipose tissue on vascular reactive oxygen species in type 2 diabetes: a give-and-take relationship. *Diabetes.* 2015 Jun;64(6):1904-6.
117. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
118. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail.* 2012 Nov;5(6):710-9.
119. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and crosslinking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:977–85.
120. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, et al. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev* 2004;9:33–42.
121. Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011 Oct;13(10):1087-95.

122. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*. 2010 Aug;56(2):225-31.
123. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):91-112.
124. Frangogiannis NG. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res*. 2019 Jun 21;125(1):117-146.
125. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Feb 10;131(6):550-9.
126. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71.
127. Lommi J, Pulkki K, Koskinen P, et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1997 Oct;18(10):1620-5.
128. Mohebi R, McCarthy CP, Gaggin HK, et al. Inflammatory Biomarkers and Risk of Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am Heart J*. 2022 Jun 23: S0002-8703(22)00128-4.

129. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):115-38.
130. Zhang N, Wang JX, Wu XY, et al. Correlation Analysis of Plasma Myeloperoxidase Level With Global Registry of Acute Coronary Events Score and Prognosis in Patients With Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 28;9:828174.
131. Trentini A, Rosta V, Spadaro S, et al. Development, optimization and validation of an absolute specific assay for active myeloperoxidase (MPO) and its application in a clinical context: role of MPO specific activity in coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* (2020) 58:1749–58.
132. Kaya MG, Yalcin R, Okyay K, et al. Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J.* (2012) 39:500–6.
133. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* (2008) 38:90–6.
134. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):281-97.
135. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2010;107:677e684.

136. Han H, Qu G, Han C, et al. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32 patient cohort. *Exp Mol Med*. 2015;47:e138.
137. Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2020 May-Jun;61(3):165-173.
138. Bao MH, Feng X, Zhang YW, et al. Let-7 in cardiovascular diseases, heart development and cardiovascular differentiation from stem cells. *Int J Mol Sci*. 2013 Nov 21;14(11):23086-102.
139. Seeger T, Xu QF, Muhly-Reinholz M, et al. Inhibition of let-7 augments the recruitment of epicardial cells and improves cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 May;94:145-152.
140. Y. Sun, M.F. Kiani, A.E. Postlethwaite, et al. Infarct scar as living tissue, *Basic Res. Cardiol*. 97 (2002) 343–347.
141. M. Ieda, T. Tsuchihashi, K.N. Ivey, et al. Cardiac fibroblasts regulate myocardial proliferation through beta1 integrin signaling, *Dev. Cell* 16 (2009) 233–244.
142. A.-M. Tolonen, J. Magga, Z. Szabó, et al. Inhibition of Let-7 microRNA attenuates myocardial remodeling and improves cardiac function postinfarction in mice. *Pharmacol Res Perspect* 2 (2014), e00056.

143. Lettre G, Jackson AU, Gieger C, et al. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat Genet.* 2008 May;40(5):584-91.
144. Li X, Teng C, Ma J, et al. miR-19 family: a promising biomarker and therapeutic target in heart, vessels and neurons. *Life Sci.* 2019; 232:116651.
145. Lin J, Xue A, Li L, et al. MicroRNA-19b Downregulates Gap Junction Protein Alpha1 and Synergizes with MicroRNA-1 in Viral Myocarditis. *Int J Mol Sci.* 2016 May 18;17(5):741.
146. K.J. Wang, X. Zhao, Y.Z. Liu, et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Cell. Physiol. Biochem.* 38 (2016) 1015–1029.
147. Li S, Ren J, Xu N, et al. MicroRNA-19b functions as potential anti-thrombotic protector in patients with unstable angina by targeting tissue factor. *J Mol Cell Cardiol* 2014;75:49-57.
148. Gao F, Kataoka M, Liu N, et al. Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myocardial infarction. *Nat Commun.* 2019 Apr 17;10(1):1802.
149. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One.* 2008;3(11):e3694.

150. Gou L, Xue C, Tang X, Fang Z. Inhibition of Exo-miR-19a-3p derived from cardiomyocytes promotes angiogenesis and improves heart function in mice with myocardial infarction via targeting HIF-1 α . *Aging* (Albany NY). 2020 Dec 11;12(23):23609-23618.

