



Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Hospital Dr. “Miguel Enríquez”
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos.

Tesis para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dr. Julio Oscar Cabrera Rego.

Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Investigador Agregado.

Tutor:

Dr. José Arcides Castillo Herrera.

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II grado en Cardiología. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. Profesor Consultante. Facultad de Ciencias Médicas “Cmdte. Manuel Fajardo” Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Asesor:

Dr. Antonio Castillo Guzmán.

Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Especialista de II Grado en Administración de Salud. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

La Habana, 2013

Dedicatoria:

A Yaumet, Camila y Diego, con todo mi amor

*A mis padres, por su apoyo incondicional en todo lo que
emprendo,*

A mis hermanas Vivian y Laura,

En fin, a toda la familia

A mi profesor y amigo, Juan Valiente Mustelier

Agradecimientos:

*Agradezco a los Profesores José Arcides Castillo y Antonio
Castillo Guzmán, por su apoyo y asesoría en la confección de
la tesis*

*A los Profesores Roberto Llerena, Vladimir Mendoza y Eduardo
Rivas, quienes contribuyeron con sus opiniones a enriquecer
la tesis*

*A las Profesoras Nurys Armas, Amalia Peix, Ángela Gala y Lic.
Beatriz Vega*

*Al Dr. Julio César, quien participó en cada uno de los estudios
que conformaron esta investigación*

*A todos los trabajadores del Hospital “Miguel Enríquez” y del
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular que, en mayor
o menor medida, contribuyeron a mi desarrollo profesional*

Cuadro de Abreviaturas.

ACN: Arterias Coronarias Normales.	IL: Interleucinas.
AI: Aurícula Izquierda.	IMC: Índice de Masa Corporal.
ApoA-1: Apolipoproteína A-1.	LDL-C: Lipoproteína de baja densidad.
ApoB: Apolipoproteína B.	PAS: Presión arterial sistólica.
ALAT: Alanina-aminotransferasa	PAD: Presión arterial diastólica.
ASAT: Aspartato-aminotransferasa	SCA: Síndrome Coronario Agudo.
CCin: Circunferencia de la cintura.	SM: Síndrome Metabólico.
CI: Coronariografía Invasiva.	SRF: Score de Riesgo de Framingham.
DM: Diabetes Mellitus.	TIA: Tabique Interauricular.
ECS: Enfermedad Coronaria Significativa.	TCM: Tomografía Computarizada Multicorte.
GE: Grasa Epicárdica.	VD: Ventrículo Derecho.
GIMC: Grosor íntima media carotideo.	VI: Ventrículo Izquierdo.
HDL-C: Lipoproteína de alta densidad.	VLPP: Velocidad local de propagación del pulso.
HTA: Hipertensión Arterial.	
ICCCV: Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.	

Síntesis.

Introducción: La grasa epicárdica, un promisorio marcador de riesgo cardiometabólico, nunca ha sido estudiada en Cuba. **Objetivos:** Establecer la validez de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, desde enero de 2009 hasta abril de 2012. Se incluyeron un total de 1000 pacientes divididos en cinco grupos de estudio (sospecha de enfermedad arterial coronaria significativa [n=250]; sospecha de insulinoresistencia [n=239]; diagnóstico de síndrome metabólico [n=115]; adultos asintomáticos de enfermedad coronaria [n=300] y niños y adolescentes de 9 a 16 años [n=96]). Se estudiaron variables clínicas, antropométricas, hemoquímicas, ultrasonográficas, ecocardiográficas, tomográficas y angiográficas. **Resultados:** El aumento del grosor de la grasa epicárdica mostró una asociación significativa con la enfermedad arterial coronaria. La grasa epicárdica mayor de 4.9 mm mostró un buen valor predictivo de insulinoresistencia. En pacientes con síndrome metabólico, la grasa epicárdica tuvo una asociación significativa e independiente con la aterosclerosis carotídea subclínica, el aumento de la razón ApoB/ApoA-1 y la calcificación arterial coronaria. La grasa epicárdica mayor de 5.2 mm identificó adultos asintomáticos con alto riesgo cardiovascular según la razón ApoB/ApoA-1 en pacientes con bajo riesgo según el SRF. La grasa epicárdica mayor de 2.7 mm detectó un subgrupo de niños y adolescentes obesos con mayor riesgo cardiovascular por incremento de la rigidez arterial. **Conclusiones:** La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica constituye un marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos.

Contenido.

Capítulo 1. Introducción.....	1
<i>1.1 Problema Científico.....</i>	<i>8</i>
<i>1.2 Hipótesis.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3 Objetivos.....</i>	<i>9</i>
<i>1.4 Novedad científica.....</i>	<i>10</i>
<i>1.5 Impacto social.....</i>	<i>11</i>
<i>1.6 Impacto económico.....</i>	<i>11</i>
Capítulo 2. Marco teórico.....	12
<i>2.1 Anatomía y patofisiología de la grasa epicárdica.....</i>	<i>12</i>
<i>2.2 Algunas consideraciones en relación con la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica.</i>	<i>17</i>
<i>2.3 Relación de la grasa epicárdica con la aterosclerosis subclínica.....</i>	<i>18</i>
<i>2.4 Relación de la grasa epicárdica con la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.....</i>	<i>19</i>
<i>2.5 Relación de la grasa epicárdica con la enfermedad arterial coronaria.....</i>	<i>21</i>
Capítulo 3. Material y Métodos.....	24
<i>3.1 Método de Investigación.....</i>	<i>24</i>
<i>3.2 Diseño metodológico y selección de la muestra por objetivos.....</i>	<i>25</i>
<i>3.3 Operacionalización de las variables.....</i>	<i>34</i>
<i>3.4 Técnicas y procedimientos para la adquisición de las variables en estudio.....</i>	<i>38</i>
<i>3.5 Análisis Estadístico.....</i>	<i>47</i>
<i>3.6 Consideraciones Éticas.....</i>	<i>51</i>
Capítulo 4. Resultados.....	53
<i>4.1 Grasa epicárdica y su asociación con la ECS.....</i>	<i>53</i>
<i>4.1.1 Características generales de la población en estudio.....</i>	<i>53</i>
<i>4.1.2 Variables clínicas, antropométricas y ecocardiográficas en relación con la presencia de ECS.....</i>	<i>53</i>

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

4.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinorresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.....	55
4.2.1 Características generales de la población en estudio.....	55
4.2.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinorresistencia entre varios parámetros clínicos, antropométricos y hemoquímicos.....	55
4.2.3 Correlación de la grasa epicárdica con la insulinorresistencia y el GIMC.....	56
4.3 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.....	56
4.3.1 Características generales de la población en estudio.....	56
4.3.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y número de componentes del SM.....	57
4.4 Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, el radio ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.....	58
4.4.1 Características generales de los pacientes en estudio.....	58
4.4.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica, el radio ApoB/ApoA-1 y el SRF.....	59
4.5 Grasa Epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.....	61
4.5.1 Características clínicas, antropométricas y hemoquímicas generales en niños obesos en comparación con controles.....	61
4.5.2 Grasa epicárdica, parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.....	61
Capítulo 5. Discusión.....	62
5.1 Grasa epicárdica y su asociación con la ECS.....	62
5.1.1 Características generales de la población en estudio.....	62
5.1.2 Variables clínicas, antropométricas y ecocardiográficas en relación con la ECS.....	64
5.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinorresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.....	71
5.2.1 Características generales de la población en estudio.....	71

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo
cardiometabólico en pacientes cubanos

5.2.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia entre varios parámetros clínicos, antropométricos y hemoquímicos.....	71
5.2.3 Correlación de la grasa epicárdica con la insulinoresistencia y el GIMC.....	73
5.3 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.....	75
5.3.1 Características generales de la población en estudio.....	75
5.3.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y número de componentes del SM.....	75
5.4 Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, el radio ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.....	79
5.4.1 Características generales de los pacientes en estudio.....	79
5.4.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica, el radio ApoB/ApoA-1 y el SRF.....	79
5.5 Grasa Epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.....	84
5.5.1 Características clínicas, antropométricas y hemoquímicas generales en niños obesos en comparación con controles.....	84
5.5.2 Grasa epicárdica, parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.....	86
5.6 Grasa Epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos. Comentario final.....	91
Capítulo 6. Conclusiones.....	93
Capítulo 7. Recomendaciones.....	94
Capítulo 8. Referencias Bibliográficas.....	95
8.1 Publicaciones del autor relacionadas con la investigación.....	123
8.2 Trabajos presentados en eventos por el autor relacionados con el tema de investigación.....	124
Capítulo 9. Anexos.....	125

Capítulo 1. Introducción.

Las enfermedades del corazón constituyen la primera causa de muerte en Cuba de manera consistente en los últimos años. En el 2010, la tasa de mortalidad por esta causa ascendió a 211.8 por cada 100.000 habitantes.¹ En los Estados Unidos, las enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para ambos sexos, mencionándose en el 56 % de los certificados de defunción de la totalidad de pacientes fallecidos durante el año 2005.² Sin embargo, alrededor de la mitad de las muertes de causa coronaria no son precedidas por síntomas o diagnóstico alguno. De hecho, la enfermedad arterial coronaria tiene un largo periodo de latencia asintomático, que provee la oportunidad de realizar intervenciones de prevención en estadios tempranos.³

Asociada a múltiples factores de riesgo cardiovascular y a la progresión de la enfermedad aterosclerótica, la diabetes mellitus (DM) ha estado también entre las 10 primeras causas de muerte durante las últimas décadas en Cuba, con un incremento en la tasa de prevalencia (40,4 x 1 000) y mortalidad (23,5 x 100 000) en el 2010, en comparación con años anteriores.¹

El síndrome de insulinoresistencia se asocia con un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y DM tipo 2, así como un alto riesgo aterosclerótico, que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con una alta morbilidad y mortalidad.⁴ La DM tipo 2 aparece en los pacientes formando parte de un síndrome más completo denominado síndrome metabólico (SM), el cual puede describirse como la agrupación, en un mismo sujeto, de alteraciones

metabólicas y vasculares o hemodinámicas que acompañan a la resistencia a la acción de la insulina.⁵

En estos pacientes, la aterosclerosis comienza aceleradamente desde los estadios prediabéticos, y progresa silenciosamente por décadas antes que ocurran eventos clínicos como el infarto del miocardio o el accidente cerebrovascular.⁶ De hecho, muchos pacientes presentan una enfermedad aterosclerótica avanzada cuando se realiza el diagnóstico de DM.⁷

El concepto de SM toma en consideración el papel esencial que juega la grasa visceral en el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. No obstante, el SM no es idóneo para evaluar el riesgo cardiovascular global, pues es considerado como otro factor de riesgo modificable.⁸

Con el objetivo de desarrollar un foro independiente que permita conocer las ventajas y desventajas y debatir sobre la pertinencia del concepto de SM, se creó una organización internacional académica independiente a finales de 2005, la “Presidencia Internacional sobre Riesgo Cardiometabólico”, que se reúne en forma regular y proporciona una plataforma para el debate no alineado de los conceptos de la obesidad abdominal, SM y el riesgo global de enfermedad cardiovascular.⁹ En este contexto, surge y se consolida el novedoso concepto de riesgo cardiometabólico global, como fenómeno que incluye la combinación entre los factores de riesgo tradicionales y la contribución adicional del SM, en la aparición de enfermedades cardiovasculares y DM tipo II.¹⁰

Con el objetivo de detectar aquellos individuos con mayores probabilidades de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares desde los periodos de latencia, se han empleado diversos modelos de estratificación de riesgo para evaluar la población general.

Sin lugar a dudas, el score de riesgo de Framingham (SRF) constituye una de las herramientas primarias recomendadas por las guías de prevención en la identificación de individuos de riesgo y determinar la agresividad de la terapia preventiva.¹¹ Sin embargo, estos algoritmos de riesgo pueden no incluir todos los factores relevantes para cada paciente en particular. Por ejemplo, el SRF no incluye variables como historia remota de tabaquismo, circunferencia abdominal, glucosa en ayunas y niveles de triglicéridos.¹² Estos algoritmos tampoco son capaces de cuantificar la aterosclerosis y ofrecen una probabilidad de eventos cardiovasculares en un periodo de tiempo fijo y relativamente corto (<10 años). A causa de estas limitaciones, diversos exámenes para la detección de aterosclerosis subclínica han sido recomendados con el objetivo de añadir información adicional para una estratificación de riesgo más exacta.¹³

Recientemente, se ha demostrado la superioridad de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica en la identificación de individuos de alto riesgo cardiovascular, en pacientes clasificados como bajo riesgo de acuerdo con el SRF.¹⁴

¿Porqué no utilizar parámetros más sencillos que la ecocardiografía en la evaluación de la grasa visceral, como la circunferencia de la cintura? Indudablemente, la circunferencia de la cintura es todavía el marcador más práctico y sencillo en la estimación del tejido adiposo visceral y la predicción de riesgo cardiometabólico. Sin embargo, dada la pobre sensibilidad y especificidad de la circunferencia de la cintura como medida de adiposidad visceral, la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica puede proveer una medida más sensible y específica del verdadero contenido adiposo visceral.¹⁵

La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica muestra una fuerte correlación con la acumulación grasa intra-abdominal medida por resonancia magnética, incluso superior a la

circunferencia de la cintura, demostrando ser un predictor independiente de adiposidad visceral.^{16,17} En este sentido, Malavazos y colaboradores confirmaron que el grosor de la grasa epicárdica medido sobre la pared libre del ventrículo derecho se correlacionó significativamente con el tejido adiposo visceral ($r=0.8$, $p<0.001$).¹⁸ Iacobellis y colaboradores demostraron también una excelente correlación del tejido adiposo epicárdico con la circunferencia de la cintura ($r=0.895$, $p=0.01$) y el tejido adiposo visceral abdominal determinado mediante resonancia magnética ($r=0.864$, $p=0.01$).¹³ Recientemente, Silaghi y colaboradores confirmaron estos hallazgos al demostrar una correlación significativa de la grasa epicárdica medida mediante ecocardiografía con la circunferencia de la cintura y el grosor del tejido adiposo visceral medido por ultrasonografía.¹⁹

La relación de la grasa epicárdica con el SM,^{17,20} la aterosclerosis subclínica,²¹⁻²³ la tolerancia a la glucosa,²⁴ la insulinoresistencia,²⁵ los niveles de presión arterial,²⁶ la esteatosis hepática²⁷ y diversos marcadores inflamatorios,¹⁸ hacen de su detección un indicador promisorio de riesgo cardiometabólico. Estos hallazgos, sumados a los diferentes valores de corte brindados en estudios anteriores (en grupos étnicos diferentes al hispano), para la predicción de SM, excesiva acumulación de grasa visceral, insulinoresistencia, aterosclerosis subclínica y enfermedad arterial coronaria significativa, sugieren que este marcador ecocardiográfico puede ser sumamente útil en la estratificación del riesgo cardiovascular durante la práctica clínica diaria, sobre todo porque su medición no constituye en sí una indicación *per se*, sino que puede ser adquirida durante cualquier examen ecocardiográfico indicado en pacientes de alto riesgo cardiovascular o por otras razones, ya que apenas consume tiempo y no añade costo adicional alguno.²⁸

Es la grasa epicárdica un marcador de riesgo modificable? Este tema se encuentra actualmente en debate, pero evidencias recientes indican una respuesta positiva. De hecho, bajo la evidencia de que la grasa epicárdica refleja estrechamente la adiposidad visceral, su medición ecocardiográfica se ha convertido en un objetivo terapéutico en individuos conducidos a cirugía bariátrica,²⁹ durante terapia de reemplazo hormonal³⁰ e intervenciones de pérdida de peso.³¹⁻³³ Resulta interesante señalar que, en un reciente estudio de Iacobellis y colaboradores,³¹ la disminución de la grasa epicárdica durante el programa de pérdida de peso fue mucho mayor y más rápida en comparación con la disminución del índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y el peso corporal total. Basados en estos resultados se podría asumir que la grasa epicárdica refleja una pérdida de grasa visceral más rápida y masiva después de una dieta con bajas calorías.

En un estudio de 145 pacientes conducidos a intervencionismo coronario percutáneo, el tratamiento con estatinas redujo significativamente la cantidad de grasa epicárdica medida por ecocardiografía (4.08 ± 1.37 vs 3.76 ± 1.29 mm, $p < 0.001$). Más interesante aún, la reducción de la grasa epicárdica fue más significativa en el grupo de pacientes bajo tratamiento con atorvastatina en comparación con aquellos que tomaron sinvastatina/ezetimibe.³⁴

Estos hallazgos podrían abrir nuevas perspectivas en el tratamiento de pacientes con riesgo cardiometabólico. De hecho, la grasa epicárdica medida mediante ecocardiografía podría convertirse en un nuevo objetivo terapéutico durante tratamientos farmacológicos que la modifiquen directa o indirectamente.

Sumados a estas evidencias, que han demostrado el prometedor rol de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico, algunos estudios han identificado diferencias

étnicas en la distribución de la grasa corporal. Por ejemplo, en el estudio multicéntrico CARDIA, se demostró que los hombres negros tienen menor tejido adiposo visceral que los blancos, después de ser corregido por la grasa corporal total. Sin embargo, no se encontraron diferencias para las mujeres.³⁵ Igualmente, Carroll y colaboradores encontraron que los hombres negros tienen menor cantidad de grasa visceral en comparación con los blancos, a pesar de tener una circunferencia abdominal e índice de masa corporal similares.³⁶ En un estudio que utilizó la resonancia magnética, los hombres blancos no hispanos tenían un 31 % mayor de volumen de grasa visceral abdominal en comparación con los afro-americanos.³⁷ Sin embargo, no existe un claro consenso en relación con estos hallazgos, dado que otros estudios clínicos han encontrado que, de manera similar a los hombres, las mujeres negras tienen también menos grasa visceral en comparación con las blancas.³⁸ En adición a las diferencias étnicas en la distribución de la grasa intra-abdominal, después de su ajuste por la edad y la obesidad corporal total, los negros no hispanos parecen tener también menor grasa epicárdica y pericárdica medidas mediante ecocardiografía bidimensional, en comparación con los blancos no hispanos (2.3 ± 1.3 vs 2.9 ± 1.0 , $p=0.019$; 3.8 ± 3.1 vs 5.2 ± 3.1 , $p=0.011$, respectivamente). La investigación demostró que la grasa epicárdica en los sujetos blancos no hispanos era un 69 % mayor que en los afroamericanos ($p < 0.001$).³⁹

Alexopoulos y colaboradores⁴⁰ incluyeron un total de 214 pacientes, con el objetivo de cuantificar el volumen del tejido adiposo epicárdico, en relación con la presencia de enfermedad coronaria significativa (ECS) por angiografía coronaria no invasiva mediante tomografía computarizada. Si bien los hispanos estuvieron presentes en sólo un 3% del total de pacientes, las diferencias en el volumen de grasa epicárdica fueron notables, siendo

menor en los hispanos incluso en comparación con los afro-americanos (caucásicos 96 ± 44 ml vs asiáticos 71 ± 32 ml vs afro-americanos 56 ± 28 ml vs hispanos 54 ± 17 ml, $p < 0.001$).

Otros estudios han señalado que, al parecer, no sólo existen diferencias étnicas en relación con la cantidad, sino también con la actividad metabólica de la grasa epicárdica y pericárdica. En este sentido, Divers y colaboradores encontraron diferencias étnicas significativas en relación con la asociación de la grasa pericárdica con la aterosclerosis coronaria ($p = 0.019$), la cual parece ser más fuerte en afro-americanos en comparación con europeo-americanos.⁴¹

La hipoadiponectinemia ha surgido recientemente como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, Hanley y colaboradores⁴² encontraron una asociación inversa más fuerte entre el tejido adiposo y los niveles de adiponectina en pacientes afro-americanos en comparación con hispanos.

Se han propuesto diversos argumentos basados en diferentes patrones alimentarios, actividad física, y una amplia gama de factores ambientales y psicosociales que pueden jugar un rol fundamental en las diferencias de la distribución de la grasa visceral encontradas en estos grupos étnicos.⁴³

La grasa epicárdica y su asociación con diferentes factores de riesgo cardiometabólico, nunca ha sido estudiada en Cuba. Atendiendo a estas posibles diferencias étnicas y a las ventajas inherentes a la ecocardiografía en la medición de la grasa epicárdica en amplios grupos poblacionales, resultaría novedoso e interesante determinar la posible asociación de la grasa epicárdica con la presencia de aterosclerosis subclínica, insulinoresistencia, síndrome metabólico y enfermedad coronaria significativa en pacientes cubanos. Para ello, el presente estudio intenta abarcar una amplia gama de pacientes, con el objetivo de evaluar

la asociación de la grasa epicárdica con el riesgo cardiometabólico desde sus estadios iniciales, comenzando por niños y adolescentes obesos, adultos asintomáticos, luego por aquellos con sospecha de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, hasta los pacientes con indicación de coronariografía invasiva por sospecha de enfermedad arterial coronaria significativa.

1.1 Problema científico: ¿Cuál es la validez de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos?

1.2 Hipótesis: La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica muestra una asociación significativa con la presencia de aterosclerosis subclínica desde edades tempranas de la vida hasta la adultez, además de la insulinoresistencia y la enfermedad coronaria significativa, independiente de otras variables confusoras. Su medición ecocardiográfica puede proveer una nueva herramienta con aceptable validez diagnóstica para la estratificación de riesgo cardiometabólico.

1.3 Objetivos.

Objetivo general: Establecer la validez de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos.

Objetivos específicos: Evaluar la asociación de la grasa epicárdica con:

- 1) La enfermedad coronaria significativa.
- 2) Marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.
- 3) La insulinoresistencia y aterosclerosis carotídea subclínica.
- 4) El riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, la razón ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en adultos asintomáticos.
- 5) Diversos parámetros de aterosclerosis subclínica y geometría ventricular en niños y adolescentes obesos.

1.4 Novedad científica.

Hasta donde conocemos, la grasa epicárdica no ha sido estudiada en pacientes de la región iberoamericana, incluyendo Cuba. Por tanto, esta investigación intenta demostrar si, a pesar de las posibles diferencias étnicas enunciadas, la grasa epicárdica muestra también una asociación significativa con una amplia gama de factores de riesgo cardiometabólicos en Cuba.

Constituye además el primer estudio en evaluar la posible asociación de la grasa epicárdica con: 1) la razón ApoB/ApoA-1, un importante marcador de riesgo cardiovascular emergente y 2) el grosor íntima-medio carotideo y la velocidad local de propagación del pulso carotideo en niños y adolescentes obesos. Es además el segundo estudio en investigar la posible asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y el score de riesgo de Framingham en pacientes adultos asintomáticos. Por último, los resultados obtenidos en la presente investigación van encaminados a establecer la evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como una herramienta promisoriosa con aceptable valor predictivo de insulinorresistencia y en la detección de individuos con un perfil más elevado de riesgo cardiometabólico.

1.5 Impacto social

Las posibilidades de adquirir un nuevo parámetro ecocardiográfico, aplicable a grupos poblacionales mayores en comparación con otras técnicas, con utilidad en la estratificación del riesgo cardiometabólico, permitiría una mejor identificación y reclasificación de los pacientes con riesgo cardiometabólico y, por tanto, de aquellos que podrían beneficiarse de una terapia preventiva más intensa.

1.6 Impacto económico.

La posibilidad que puede brindar este marcador ecocardiográfico en la detección de individuos de alto riesgo, permitiría la aplicación de terapias de prevención en estadios más tempranos. Ello disminuiría la futura aparición de enfermedades como la DM y la cardiopatía isquémica, consistentemente ubicadas dentro de las primeras diez causas de muerte en Cuba y a mediano y largo plazo, los recursos que invierte el país en el tratamiento de estas enfermedades.

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Anatomía y patofisiología de la grasa epicárdica.

La grasa epicárdica cubre aproximadamente el 80% de la superficie del corazón y representa aproximadamente un 20% de su masa total, con un peso promedio de 50 a 100 gramos en individuos sanos, 400 gramos en pacientes diabéticos, alcanzando los 800 a 900 gramos en algunos individuos,⁴⁴ presentando adipocitos de menor tamaño pero con una tasa más alta de absorción y secreción de ácidos grasos que cualquier otro depósito graso visceral.⁴⁵ Más aún, se han descrito algunas diferencias en el contenido proteico y en la composición de los ácidos grasos para la grasa epicárdica cuando ha sido comparada con la de otros modelos animales.⁴⁶ En humanos, el tejido adiposo epicárdico presenta mayores niveles de ácidos grasos saturados y menores de ácidos grasos insaturados en comparación con el tejido celular subcutáneo.⁴⁷ Se ha demostrado también que los niveles de expresión de diversas adipocinas en el tejido adiposo epicárdico, como el factor neurotrópico cerebral, las interleucinas (IL)-1 β , IL-6, IL-17, proteína quimiotáctica para monocitos-1, omentina y el factor de necrosis tumoral alfa, difieren de otros depósitos grasos.⁴⁶

Hasta la década pasada, se consideraba que la infiltración grasa del corazón (*lipomatosis o adipositas cordis*) raramente afectaba la función cardíaca. Sin embargo, las primeras asociaciones se enfocaron en algunas evidencias respecto a su arritmogenicidad y su relación con la muerte súbita, ya que la infiltración grasa podía producir atrofia o degeneración de las células miocárdicas adyacentes, afectar al sistema de conducción o separar las células miocárdicas, reduciendo por tanto el área de conexiones intercelulares. Igualmente, se describía su mayor asociación con la rotura de la pared ventricular durante

un infarto agudo del miocardio, así como la posible degeneración en células neoplásicas en corazones grasos.⁴⁸

Si bien no ha sido tan estudiada como el tejido adiposo abdominal visceral y subcutáneo, en los últimos años ha surgido un interés creciente, considerándose como un órgano endocrino secretor de hormonas y citocinas inflamatorias con un papel fundamental en la patogénesis de la aterosclerosis coronaria, sobre todo por su proximidad a la adventicia de las arterias coronarias y del miocardio subyacente.⁴⁹ En el adulto normal, la grasa epicárdica se concentra en los surcos atrioventriculares e interventriculares, a lo largo de las arterias coronarias mayores, sobre la pared libre del ventrículo derecho (VD), el atrio y sobre el ápex del ventrículo izquierdo (VI).⁵⁰

Resulta interesante señalar que, a pesar de su cuestionamiento, los estudios por imagen y autopsia han ayudado a definir y entender las diferencias entre grasa epicárdica y pericárdica.⁵¹ El tejido adiposo epicárdico es la grasa localizada entre el miocardio y el pericardio visceral (no existe ninguna fascia que la separe del miocardio ni de las arterias coronarias epicárdicas), mientras que el tejido adiposo pericárdico es el depósito graso situado por fuera del pericardio visceral, sobre la superficie externa del pericardio parietal.⁵² De hecho, la grasa epicárdica y pericárdica tienen orígenes embriológicos diferentes. La primera, se origina del mesodermo esplacnopléurico y la segunda, proviene del mesénquima torácico primitivo, del cual se forman el pericardio parietal y la pared torácica externa.²⁸

La circulación local es también diferente entre los dos depósitos grasos. La grasa epicárdica es irrigada por ramos de las arterias coronarias, compartiendo similar microcirculación con el miocardio, mientras que la grasa pericárdica es suplida por fuentes no coronarias, tales

como el ramo pericardiofrénico y la arteria mamaria interna.⁵³ Como resultado de estas diferencias anatómicas y embriológicas, la grasa epicárdica debería ser considerada como el verdadero depósito de grasa del corazón. No obstante, en los últimos dos o tres años han comenzado a publicarse algunos estudios con el uso de la Tomografía Computarizada Multicorte (TCM), que relacionan la grasa pericárdica con la presencia de enfermedad arterial coronaria, independientemente de los factores de riesgo convencionales, incluyendo el índice de masa corporal (IMC).^{54,55}

La polémica en estas diferencias conceptuales y sus resultados, radican precisamente en que la diferenciación mediante TCM entre el tejido adiposo epicárdico y el pericárdico es difícil y laboriosa, definiéndose en múltiples estudios como grasa pericárdica la medición errónea de ambos como un solo depósito de grasa. Quizás estos resultados dependen en mayor medida de la inclusión del tejido adiposo epicárdico dentro del concepto de grasa pericárdica.

La mayor evidencia acumulada informa que el tejido adiposo visceral, la grasa que rodea los órganos internos, parece predecir un perfil de riesgo metabólico y cardiovascular desfavorable en mayor grado que la adiposidad total. De tal manera, la adiposidad cardiaca se considera un marcador de riesgo cardiovascular rápidamente emergente.⁵⁶

La grasa epicárdica está compuesta principalmente por adipocitos y macrófagos, ambos con propiedades secretoras e importantes acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que han sido implicadas, entre otras, en la patogénesis del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.⁵⁷ Al no existir una fascia que separe el tejido adiposo epicárdico del miocardio y los vasos coronarios, ambas estructuras están en contacto íntimo. Por tanto, se ha postulado que la migración de células y la difusión de las moléculas secretadas entre

estas estructuras adyacentes pueden ocurrir,⁵⁸ sirviendo de argumento para explicar la relación causal entre la cantidad de grasa epicárdica y la presencia o no de aterosclerosis en las arterias coronarias.⁵⁹ En este sentido, se ha señalado la ausencia de aterosclerosis en segmentos arteriales coronarios con puente miocárdico. En esta entidad, el segmento arterial coronario comprometido se encuentra rodeado solo por miocardio y no por tejido graso.⁶⁰

A la grasa epicárdica se le ha atribuido un rol dicotómico (protector y desfavorable) debido a la diversidad de funciones que podría desempeñar bajo condiciones fisiológicas normales: 1) como “buffer”, absorbiendo ácidos grasos y protegiendo al corazón de niveles elevados de ácidos grasos libres; 2) como una fuente local e inmediata de energía en momentos de alta demanda y 3) como tejido graso que defiende el corazón contra la hipotermia.⁶¹ No obstante, a pesar de estas acciones beneficiosas, la grasa epicárdica puede liberar también sustancias que promueven cambios en el miocardio y daños en las arterias coronarias.⁶² Estudios biomoleculares en humanos han mostrado claramente la actividad metabólica del tejido graso epicárdico como una importante fuente de adipocinas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas (citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, visfatina, leptina, omentina, inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno y angiotensinas) y adipocinas (adiponectina y adrenomedulina) anti-inflamatorias, que podrían afectar significativamente la función cardíaca y su morfología.⁶³

Estos productos metabólicos, denominados adipocinas, desempeñan un papel importante en la homeostasis de la energía, el metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico, el control de la ingesta, la termogénesis, la viabilidad celular, la reproducción, la inmunidad, la función neuroendocrina y la estructura y la función del sistema cardiovascular.^{64,65}

La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina y tiene propiedades anti-aterogénicas, mientras que la adrenomedulina es un potente vasodilatador, con propiedades anti-inflamatorias y angiogénicas. La grasa epicárdica podría ejercer un efecto protector mediante la secreción de estas adipocinas en respuesta a insultos mecánicos o metabólicos, locales o sistémicos.⁶⁶

En esta línea de protección cardiovascular asociada a la adiponectina, se han publicado diversos trabajos que observan una estrecha correlación entre la concentración plasmática de esta hormona y el riesgo de sufrir cualquiera de las formas de presentación clínica de la cardiopatía isquémica, en particular el síndrome coronario agudo.^{67,68} Por otro lado, la concentración plasmática de adiponectina se reduce de forma aguda tras un infarto de miocardio⁶⁹ y se relaciona también con la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes con cardiopatía isquémica clínica.⁷⁰ La adiponectina es también capaz de limitar la progresión de la hipertrofia cardíaca y de ejercer un efecto protector contra el daño miocárdico inducido por los fenómenos de isquemia-reperfusión,⁷¹ así como de disminuir el riesgo de remodelado y disfunción cardíaca tras un infarto de miocardio en modelos experimentales de ratón.⁷²

Aunque la grasa epicárdica es una fuente importante de moléculas bioactivas, aún no está bien esclarecido si esta actividad se relaciona directamente con la cantidad de grasa acumulada, particularmente cuando se expresa como grosor. En este sentido, se ha evocado un mecanismo dependiente de masa para explicar los niveles más elevados de marcadores proinflamatorios en combinación con un mayor grosor de la grasa epicárdica.²⁸

2.2 Algunas consideraciones en relación con la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica.

La grasa epicárdica puede ser visualizada y medida con cualquier equipo de ecocardiografía que disponga de modo bidimensional, una modalidad propuesta y validada por primera vez por Iacobellis y colaboradores.^{16,17} En comparación con otras técnicas de imagen, posee múltiples ventajas que han impulsado su uso en el ámbito investigativo: 1) constituye una medición directa de la grasa visceral, a diferencia de medidas antropométricas como la circunferencia de la cintura, que incluye además la piel y capas musculares, evitando por tanto el posible efecto confusor de la grasa abdominal subcutánea;⁴⁹ 2) la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica es un método de cuantificación objetivo, no invasivo, con alta disponibilidad, y ciertamente menos costoso que la Resonancia Magnética o la Tomografía Computarizada;⁴⁵ 3) permite distinguir fácilmente entre la grasa epicárdica y la pericárdica, pues esta última puede ser identificada como el espacio hipoecoico anterior a la grasa epicárdica y el pericardio parietal; 4) el tiempo de adquisición es sumamente breve y, por tanto, puede ser medida durante exámenes ecocardiográficos que no fueron ordenados con ese propósito y 5) puede constituir un marcador terapéutico cuantitativo más seguro durante intervenciones que intenten modular o reducir la adiposidad visceral.²⁸

Además, la mayoría de los estudios clínicos realizados hasta el momento han reportado una excelente variabilidad interobservador e intraobservador para su medición, mostrando una buena reproducibilidad y confiabilidad.^{16,17,73-75} En este sentido, la concordancia de las mediciones promedio obtenidas en las vistas eje largo y eje corto paraesternal han mostrado ser excelentes.¹⁷

Existen algunos aspectos técnicos que son importantes tener en cuenta para una correcta medición de la grasa epicárdica. Cuando se realiza la medición justo a la derecha del plano valvular aórtico, la grasa epicárdica incrementa su tamaño de manera abrupta, en comparación con el grosor obtenido cuando se mide justo a nivel o a la izquierda del anillo valvular, por lo que se prefiere esta última variante para su adquisición.³² También se ha mencionado la necesidad lógica de medir la grasa epicárdica al final de la sístole, debido a que el espacio ecolúcido correspondiente a la grasa epicárdica se comprime durante la diástole y puede ser medido con más exactitud durante la telesístole, donde alcanza su máxima amplitud.²⁸

2.3 Relación de la grasa epicárdica con la aterosclerosis subclínica.

La relación de la grasa epicárdica con la presencia de aterosclerosis resulta de gran interés.²³ Numerosos estudios han reportado el vínculo existente entre el tejido adiposo epicárdico y estadios tempranos de aterosclerosis y vulnerabilidad de la placa de ateroma.^{40,76,77} La hipótesis del sistema de señalización vasocrino “de afuera hacia dentro”⁷⁸ podría explicar el transporte de todas las adipocinas liberadas desde el tejido adiposo periadventicial directamente dentro de la pared arterial.^{49,62} Citocinas como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-6 son producidas por el tejido adiposo y participan en el proceso aterogénico, induciendo disfunción endotelial.^{79,80} La leptina ejerce su efecto aterogénico como resultado de su acción en diversos tipos de células,⁸¹ mientras que la resistina afecta fundamentalmente la función endotelial.⁸² Igualmente, la visfatina posee propiedades proinflamatorias a través de las cuales produce disfunción endotelial⁸³ y contribuye probablemente a la desestabilización de las placas de ateroma.^{84,85}

El ratio leptina/adiponectina ha sido sugerido recientemente como un índice de aterosclerosis al mostrar una correlación significativa con el grosor íntima-media carotideo (GIMC).^{86,87} En un estudio de 2147 adultos jóvenes, los niveles de adiponectina han mostrado una correlación negativa con el GIMC y una correlación positiva con la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial y la elasticidad carotidea.⁸⁸

Iacobellis y colaboradores demostraron que la grasa epicárdica fue el mejor predictor independiente del GIMC en pacientes infectados por el VIH con síndrome metabólico asociado.^{21,22} En un reporte de 459 pacientes hipertensos, los sujetos con grasa epicárdica >7 mm eran más ancianos, con mayores cifras sisto-diastólicas, índice de masa del VI, GIMC y parámetros de rigidez arterial comparados con aquellos con grasa epicárdica <7 mm ($p<0.001$).⁷⁵

Por último, en pacientes asintomáticos, la grasa epicárdica ≥ 5.0 mm puede detectar sujetos con un riesgo más alto de presentar aterosclerosis carotidea, incluso en individuos clasificados como de bajo riesgo cardiovascular por el SRF.¹⁴

Numerosas investigaciones han demostrado también que el tejido adiposo epicárdico y pericárdico muestran una asociación significativa con la presencia de calcificación arterial coronaria, tanto en pacientes asintomáticos,^{14,89,90} como en aquellos con síndrome metabólico.⁹¹

2.4 Relación de la grasa epicárdica con la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.

La adiposidad visceral parece tener un papel fundamental en las complicaciones relacionadas con la obesidad. Sin embargo, métodos más simples como la circunferencia de la cintura (uno de los principales componentes del síndrome metabólico), son más inexactos en la estimación del tejido adiposo visceral en comparación con la medición

ecocardiográfica de la grasa epicárdica. Numerosos estudios han demostrado una correlación significativa entre diversos marcadores de obesidad visceral, como la circunferencia de la cintura, el índice de masa corporal y el tejido adiposo visceral con el grosor y volumen de la grasa epicárdica, ya sea mediante ecocardiografía o tomografía computarizada multicortes, en pacientes caucásicos y asiáticos.^{16,17,25,40,91-96}

La relación entre la grasa epicárdica y los niveles de insulina y adiponectina plasmáticas han sugerido que éste debe ser considerado un tejido adiposo altamente insulino resistente,²⁰ el cual se ha asociado inversamente con la sensibilidad a la insulina,^{25,95} con los niveles de insulina en ayunas,^{16,25,95,97} glucosa en ayunas^{24,25,91} y con marcadores subrogados de insulinoresistencia como el HOMA-IR.^{25,95} En pacientes europeos, la grasa epicárdica mayor de 9.5 mm ha demostrado un buen valor predictivo de insulino resistencia.¹⁷

Otros estudios han señalado que los niveles de adiponectina se encuentran típicamente reducidos en pacientes insulino resistentes⁹⁸ y son predictores de diabetes y esteatosis hepática.⁹⁹ De hecho, la esteatosis hepática, un importante factor de riesgo para el desarrollo de insulino resistencia, y los niveles séricos de alanino y aspartato amino transferasa, han mostrado una estrecha asociación con el grosor de la grasa epicárdica.^{95,97}

En pacientes con alteraciones en la tolerancia a la glucosa⁴¹ y con síndrome metabólico (SM),^{17,20,100} el grosor de la grasa epicárdica determinado mediante ecocardiografía ha mostrado también valores significativamente mayores. Basados en observaciones ecocardiográficas realizadas en pacientes europeos, valores de grasa epicárdica mayores de 9.5 mm y 7.5 mm han sido propuestos como predictores de SM en hombres y mujeres, respectivamente.¹⁷

En adición a las asociaciones mencionadas anteriormente entre la grasa epicárdica y la obesidad visceral, la glucosa e insulina en ayunas y la presencia de insulino resistencia, se ha encontrado también una importante relación del tejido adiposo epicárdico con otros marcadores diagnósticos de SM. En pacientes con grasa epicárdica mayor de 5.2 mm se ha encontrado una elevada presencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y disminución de los niveles de HDL-colesterol.¹⁰⁰ El grosor y volumen de la grasa epicárdica también ha mostrado una correlación significativa con los niveles de triglicéridos en pacientes obesos.^{91,95,100} Igualmente se ha demostrado una relación inversa entre los niveles de HDL-colesterol y la grasa epicárdica.^{16,91,100} Finalmente, el tejido adiposo epicárdico también ha sido relacionado con la presencia de hipertensión y las presiones sistólica y diastólica.^{16,26,75,99}

2.5 Relación de la grasa epicárdica con la enfermedad arterial coronaria.

En las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, la grasa epicárdica tiende a expandirse, convirtiéndose en un órgano hipóxico, disfuncionante, reclutando células fagocíticas.⁹⁹⁻¹⁰³ Recientemente, Bayes HE ha propuesto el término “adiposopatía” o “grasa enferma” para referirse a las anomalías anatómicas y funcionales del tejido adiposo que resultan de desarreglos endocrinos e inmunológicos que pueden contribuir directamente a la enfermedad cardiovascular por sus efectos sobre el miocardio y los vasos sanguíneos.¹⁰⁴

En la obesidad y la diabetes, hay un deterioro del buffer adipocitario, lo cual determina una menor captación de ácidos grasos libres por parte del adipocito, y por ende mayor cardiolipotoxicidad. Además, se activan transcritores de inflamación a nivel del adipocito como el factor nuclear kappa beta (NF_κB, del inglés *nuclear factor kappa beta*) que induce la producción de mediadores inflamatorios.¹⁰¹ Asimismo, la presencia de células inflamatorias

en el tejido adiposo epicárdico podría ocurrir en respuesta a la ruptura de la placa y conllevar a la amplificación de la inflamación vascular e inclusive a la inestabilidad de la placa, a través de procesos de apoptosis y neovascularización.¹⁰³

Los cambios en el tamaño de los adipocitos y el incremento en la infiltración de macrófagos y células T, reducen la producción de adipocinas protectoras, en favor de adipocinas con efectos dañinos como la leptina, resistina, IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral alfa.¹⁰⁵ De hecho, se ha observado que en pacientes con cardiopatía isquémica, la grasa epicárdica presenta más actividad proinflamatoria que la grasa subcutánea, con producción de más IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimiotáctica para monocitos-1, las cuales desempeñan un papel importante en el metabolismo energético, la función vascular y las respuestas inflamatorias e inmunitaria.¹⁷

Estas moléculas pueden alcanzar el tejido miocárdico y los vasos sanguíneos por difusión directa o viajando a través de la neovascularización adventicial, demostrándose recientemente que el tejido adiposo epicárdico puede contribuir parcialmente con los niveles de adiponectina en la circulación coronaria.²⁸ Por tanto, la inflamación puede propagarse a las paredes arteriales subyacentes y alterar el balance entre el óxido nítrico vascular, la endotelina-1 y la producción de aniones superóxido, que promueven finalmente la vasoconstricción.¹⁰⁶

En pacientes con ECS, se ha demostrado que los niveles intracoronarios de adiponectina y adrenomedulina son menores¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ y la presencia de IL-6, leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa y visfatina mayores,^{107,108,110} en comparación con aquellos con arterias coronarias normales. En un estudio de 66 pacientes blancos no diabéticos con indicación de cirugía cardiovascular, aquellos que tenían arterias coronarias normales mostraron mayores

niveles de adiponectina en comparación con los obesos sin enfermedad arterial coronaria ($p=0.05$), los que tenían enfermedad arterial coronaria sin obesidad ($p=0.007$) y los obesos con enfermedad arterial coronaria ($p<0.001$).¹¹¹

Recientes estudios en poblaciones asiáticas y europeas han demostrado una asociación significativa entre el grosor de la grasa epicárdica medido por ecocardiografía con la presencia de ECS.^{74,96,100} También se ha señalado que la grasa epicárdica muestra una correlación significativa con la extensión y severidad de la enfermedad arterial coronaria.^{96,100} Estos estudios^{74,96,100} han mostrado valores de corte de grasa epicárdica con aceptable valor predictivo de ECS. Por último, Iacobellis y colaboradores demostraron recientemente que la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica muestra una asociación significativa con la presencia de ECS, independiente de la obesidad corporal total. Estos hallazgos sugieren que la asociación de la grasa epicárdica con la enfermedad arterial coronaria responde a mecanismos locales e independientes de la concurrencia de la obesidad en muchos de estos pacientes.¹¹²

Capítulo 3. Material y Métodos.

3.1 Método de investigación.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) en el período comprendido entre enero de 2009 y abril de 2012. Se estudiaron cinco grupos de pacientes con características y criterios de selección diferentes, por lo que describiremos el diseño metodológico para cada uno de ellos por separado. La siguiente tabla muestra un breve resumen de los cinco estudios que conforman esta investigación.

Diseño de los estudios que conforman la tesis .

Principal variable en estudio	Tipo de pacientes	Periodo	Evaluaciones específicas	Evaluaciones comunes
Grasa Epicárdica	Sospecha de enfermedad coronaria significativa	Noviembre 2009 a Abril 2010	Enfermedad coronaria significativa	Variables clínicas y antropométricas.
Grasa Epicárdica	Sospecha de insulinoresistencia	Enero 2009 a Junio 2010	Insulinemia en ayunas, HOMA-IR, aterosclerosis carotídea	
Grasa Epicárdica	Síndrome Metabólico	Enero 2010 a Diciembre 2010	Aterosclerosis carotídea, calcificación arterial coronaria, Razón ApoB/ApoA-1	
Grasa Epicárdica	Adultos asintomáticos	Enero 2010 a Enero 2011	Score de Riesgo de Framingham, aterosclerosis carotídea, calcificación arterial coronaria, Razón ApoB/ApoA-1	
Grasa Epicárdica	Niños y adolescentes	Noviembre 2011 a Abril 2012	Geometría ventricular, aterosclerosis carotídea, rigidez arterial.	

3.2 Diseño metodológico y selección de la muestra por objetivos.

- **Grasa epicárdica y su asociación con la enfermedad coronaria significativa.**

Población en estudio: Estudio observacional de corte transversal donde se incluyeron pacientes con sospecha de ECS, atendidos en el Salón de Hemodinámica del ICCCV durante el período de Noviembre de 2009 a Abril de 2010. El universo en estudio estuvo constituido por todos aquellos pacientes ingresados con sospecha de ECS:

-Criterios de inclusión:

Pacientes con sospecha de ECS o con diagnóstico de Cardiopatía Isquémica con criterios para coronariografía invasiva (CI) electiva o en el contexto de un SCA con indicación de CI, ingresados en el ICCCV en el periodo señalado.

-Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes provenientes de otros centros para la realización de la CI.
- Antecedentes de miocardiopatía, cardiopatía congénita o enfermedad valvular severa asociada.
- Probabilidad clínica o antecedentes de derrame pericárdico.
- Antecedentes de Hipotiroidismo.
- Antecedentes de Infarto Agudo del Miocardio o CI previa por cualquier motivo.
- Ventana ecocardiográfica transtorácica inadecuada.

La muestra estuvo integrada por 250 pacientes ingresados en la Sala de Isquémicos del ICCCV con los criterios para coronariografía invasiva mencionados anteriormente, durante el periodo de estudio señalado.

Diseño del estudio:

El día posterior a la realización de la CI, se realizó un examen ecocardiográfico bidimensional, para determinar el grosor de la grasa epicárdica. Para evaluar la reproducibilidad de las mediciones de la grasa epicárdica, se seleccionaron 50 pacientes de manera aleatoria para el análisis por dos observadores independientes que no conocían los datos de cada uno de los sujetos.

Simultáneamente se recogieron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (tabaquismo, HTA, dislipidemia, DM, presencia de SCA), antropométricas (IMC y circunferencia de la cintura [CCin]) y angiográficas (número de vasos con ECS), las que fueron vaciadas en una planilla de recolección de datos confeccionada a tal efecto (Anexo 1).

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos de comparación:

- ECS: todos aquellos pacientes incluidos en el estudio con reducción angiográfica de la luz $\geq 50\%$ en alguna de las arterias coronarias epicárdicas mediante coronariografía invasiva.
- Arterias Coronarias Normales (ACN): todos aquellos pacientes incluidos en el estudio sin lesiones coronarias epicárdicas angiográficamente significativas.

- **Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.**

Población en estudio: Estudio observacional de corte transversal donde se incluyeron pacientes con sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, estudiados en el Instituto Nacional de Endocrinología y el ICCCV durante el periodo de Enero de 2009 a Junio de 2010. El universo de estudio estuvo constituido por pacientes con sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos:

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

Criterios de Inclusión:

- Sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (personas con uno o más de los siguientes factores de riesgo: 1) Índice de masa corporal [IMC] > 27 kg m²; 2) Familiares diabéticos de primer grado; 3) Antecedentes obstétricos de diabetes gestacional y/o macrosomía; 4) Antecedentes de alteraciones previas a la glucosa y 5) Personas hipertensas con niveles de triglicéridos > 150 mg/dl y HDL Colesterol < 35 mg/dl).

Criterios de Exclusión:

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida.
- Antecedentes de Insuficiencia renal crónica.
- En tratamiento actual o reciente con estatinas.

La muestra quedó conformada por un total de 239 pacientes que fueron estudiados en el Instituto Nacional de Endocrinología durante el periodo en estudio señalado.

Diseño del estudio: Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (antecedentes de tabaquismo, presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD]), antropométricas (IMC y CCin), hemoquímicas (Glicemia, Colesterol total, HDL-C (lipoproteína de alta densidad), LDL-C (lipoproteína de baja densidad), Triglicéridos, Ácido Úrico e Insulinemia en ayunas), ecocardiográficas (Grasa epicárdica) y ultrasonográficas (GIMC), las que fueron vaciadas en una planilla de recolección de datos confeccionada a tal efecto (Anexo 2).

Las variables clínicas, antropométricas y hemoquímicas de interés fueron adquiridas por un especialista en endocrinología en el Centro de Atención al Diabético perteneciente al Instituto Nacional de Endocrinología. Posteriormente, los pacientes fueron citados al Laboratorio de Ecocardiografía del ICCCV para la realización de un examen

ecocardiográfico transtorácico y ultrasonido carotídeo, ambos en un periodo no mayor de dos semanas posteriores al diagnóstico.

Los pacientes incluidos se dividieron en dos grupos de comparación:

- Insulinorresistentes: todos aquellos pacientes incluidos en el estudio clasificados como insulinorresistentes según $HOMA-IR > 2.6$.

- No insulinorresistentes: todos aquellos pacientes incluidos en el estudio clasificados como no insulinorresistentes según $HOMA-IR \leq 2.6$.

- **Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.**

Población en estudio: Estudio descriptivo de corte transversal donde se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de SM en el Instituto Nacional de Endocrinología de La Habana, estudiados en el ICCCV en el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2010. El universo en estudio estuvo conformado por todos aquellos pacientes con diagnóstico de SM:

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de SM según la clasificación del III Reporte del Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III) para el Programa Nacional de Educación y Control del Colesterol (NCEP),¹¹³ el cual exige el cumplimiento de al menos tres de los siguientes criterios: (1) Hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L), (2) HDL-C < 1.03 mmol/L para hombres y < 1.29 mmol/L para mujeres, (3) Glucemia en ayunas ≥ 6.1 mmol/L, (4) PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg, (5) circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.

Criterios de Exclusión:

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

- Historia previa o evidencia de enfermedad respiratoria, cardiovascular, hepática, renal, endocrina o cualquier otra enfermedad crónica excepto aquellas incluidas en la definición de SM: hipertensión, dislipidemia y DM.
- Pacientes en tratamiento con drogas para cualquiera de los componentes del SM.

La muestra quedó conformada por 115 pacientes provenientes del Instituto Nacional de Endocrinología de La Habana durante el periodo en estudio señalado.

Diseño del estudio: Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (antecedentes de tabaquismo, presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD]), antropométricas (IMC y CCin), hemoquímicas (Glucemia, Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos, Ácido Úrico, ApoB [apolipoproteína B], ApoA-1 [apolipoproteína A-1] y razón ApoB/ApoA-1), ecocardiográficas (Grasa epicárdica), ultrasonográficas (GIMC) y tomográficas (score de calcio coronario), las que fueron vaciadas en una planilla de recolección de datos confeccionada a tal efecto (Anexo 3). Una vez hecho el diagnóstico de SM, se recogieron las variables clínicas, antropométricas y hemoquímicas de interés. Posteriormente fueron citados al Laboratorio de Ecocardiografía para realización de un examen ecocardiográfico transtorácico y carotideo y al Departamento de Tomografía Computarizada para la determinación del score de calcio coronario, ambos en un periodo no mayor de un mes posterior al diagnóstico.

- **Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, la razón ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.**

Población en estudio: Estudio observacional de corte transversal que incluyó pacientes con edades entre 40 y 70 años, asintomáticos de enfermedad coronaria, provenientes de las

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

áreas de salud 2 y 3 del Policlínico “Héroes del Moncada” del municipio Plaza de la Revolución, en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) durante el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2010.

El universo en estudio estuvo constituido por pacientes asintomáticos con edades entre 40 y 70 años:

Criterios de inclusión:

- Edad entre 40 y 70 años para ambos sexos, residentes del área de salud seleccionada.

Criterios de exclusión:

- Discapacidad física o mental o enfermedades crónicas limitantes que impidieron una adecuada comunicación con los investigadores o el traslado a la institución responsable del estudio.
- Pacientes previamente diagnosticados o bajo tratamiento para enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica.
- Pacientes en tratamiento con estatinas durante el periodo en estudio.
- Pacientes que refirieron síntomas típicos de enfermedad arterial coronaria durante la entrevista.
- Pacientes que no desearon ser incluidos en el estudio o que no acudieron a la totalidad de los exámenes indicados.
- Lapso de tiempo mayor de tres meses entre la realización de la entrevista y los exámenes ecocardiográficos y/o tomográficos.

La muestra estuvo integrada por 300 pacientes provenientes de las áreas de salud 2 y 3 del Policlínico “Héroes del Moncada” durante el periodo en estudio señalado.

Diseño del estudio: Los pacientes fueron enrolados de manera consecutiva en la última fase del estudio “Apolipoproteínas y niveles de riesgo cardiovascular”, que incluyó un total de 1400 pacientes. Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, PAS y PAD, SRF), antropométricas (IMC y CCin), hemoquímicas (Glucemia, Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos, Ácido Úrico, ApoB, ApoA-1 y razón ApoB/ApoA-1), ultrasonográficas (GIMC, percentil carotideo, presencia de placa de ateroma), ecocardiográficas (grasa epicárdica) y tomográficas (score de calcio coronario), las que fueron vaciadas en una planilla de recolección de datos confeccionada a tal efecto (Anexo 4).

Las variables clínicas y antropométricas fueron recogidas por especialistas en Cardiología e Higiene y Epidemiología pertenecientes al Departamento de Prevención Cardiovascular del ICCCV. Posteriormente, estos sujetos fueron citados al Laboratorio Clínico del ICCCV para extracción de sangre y determinación de las variables hemoquímicas de interés. Al mismo tiempo, fueron citados al Laboratorio de Ecocardiografía para realización de un examen ecocardiográfico transtorácico y carotideo y al Departamento de Tomografía Computarizada para la determinación del score de calcio coronario.

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos de comparación:

- Aterosclerosis carotidea: todos aquellos pacientes incluidos en el estudio con GIM > 75 percentil y/o placa ateromatosa carotidea.
- Sin aterosclerosis carotidea: todos aquellos pacientes incluidos en el estudio con GIM < 75 percentil sin placa ateromatosa carotidea.

- **Grasa epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis carotídea en niños y adolescentes obesos.**

Población en estudio: Estudio observacional de corte transversal, donde se estudiaron niños y adolescentes de ambos sexos con edades entre 9 y 16 años en el ICCCV, durante el periodo de Noviembre de 2011 hasta Abril de 2012. El universo en estudio estuvo comprendido por niños y adolescentes con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edades entre 9 y 16 años.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes personales de DM, obesidad de causa secundaria o cualquier otra alteración endocrina con asociación demostrada con la aterosclerosis carotídea.

La muestra estuvo integrada por 96 niños y adolescentes estudiados en las consultas de Endocrinología Pediátrica del Hospital “Juan Manuel Márquez” y el Instituto Nacional de Endocrinología durante el periodo en estudio señalado.

Diseño del estudio: Las variables demográficas (edad y sexo), clínicas (antecedentes familiares de DM, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, PAS, PAD y frecuencia cardíaca), antropométricas (IMC y CCin) y hemoquímicas (glicemia, colesterol total, triglicéridos, creatinina, ácido úrico) fueron recogidas por especialistas en Endocrinología pertenecientes a las consultas de Endocrinología Pediátrica de los centros anteriormente mencionados. Se incluyeron además variables ultrasonográficas (GIMC y velocidad local de propagación del pulso [VLPP] carotídeo) y ecocardiográficas (tabique interventricular, pared posterior, volumen tele-diastólico y tele-sistólico del VI, índice de masa del VI, volumen de aurícula izquierda, grasa epicárdica), las que fueron adquiridas

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

en el Departamento de Ecocardiografía del ICCCV. Estas variables fueron vaciadas en una planilla de recolección de datos confeccionada a tal efecto (Anexo 5).

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos de comparación:

Obesos: Niños y adolescentes entre 9 y 16 años con $IMC > 97$ percentil (según las tablas de distribución por percentiles del IMC por edad y sexo para niños y adolescentes cubanos de 0-19 años).¹¹⁴

No obesos: Niños y adolescentes entre 9 y 16 años con $IMC < 97$ percentil.

3.3 Operacionalización de las variables.¹

Variables	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
<i>Clínicas</i>				
Edad (años)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según años cumplidos por fecha de nacimiento en carné de identidad	Media ± Desviación estándar
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según género de pertenencia	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes de tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según consumo actual de cigarrillos o en los últimos 12 meses	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes de Hipertensión Arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Valores de tensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg o historia de hipertensión arterial bajo tratamiento hipotensor	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes de Dislipidemia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	APP de cifras de colesterol $\geq 5,2$ mmol/l y/o triglicéridos $\geq 1,75$ mmol/l en los últimos 2 meses o que se encuentre bajo tratamiento hipolipemiente	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes de Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Si se recogió el antecedente de Diabetes Mellitus o se encontraba en tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina	Frecuencia absoluta Porcentaje
Presión arterial sistólica y diastólica (mmHg)	Cuantitativa continua	Ninguna	La primera y quinta fase de los sonidos de Korotkoff fueron usados para determinar la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.	Media ± Desviación estándar
Frecuencia cardiaca (lpm)	Cuantitativa continua	Ninguna	Registro de la frecuencia cardiaca obtenida por monitorización durante el examen ultrasonográfico de las carótidas	Media ± Desviación estándar
Score de riesgo de Framingham	Cualitativa nominal ordinal	Alto >20% Moderado 10-20%	Según escala de riesgo del estudio de Framingham para uso en la atención primaria.	Frecuencia absoluta Porcentaje

¹ A continuación se expone la operacionalización de todas las variables incluidas en los cinco estudios.

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo
cardiometabólico en pacientes cubanos

		Bajo <10%		
<u>Antropométricas</u>				
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según fórmula de Quetelet peso en Kg./talla (m) ²	Media ± Desviación estándar
Circunferencia de la cintura (cm).	Cuantitativa continua	Ninguna	Se midió el perímetro abdominal a nivel del punto medio entre el último arco costal y la cresta ilíaca anterosuperior	Media ± Desviación estándar
<u>Hemoquímicas</u>				
Glucemia (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según glicemia en ayunas.	Media ± Desviación estándar
Colesterol Total (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según Colesterol sérico	Media ± Desviación estándar
Triglicéridos (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según Triglicéridos sérico	Media ± Desviación estándar
HDL-C (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según HDL Colesterol sérico	Media ± Desviación estándar
LDL-C (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según LDL Colesterol sérico	Media ± Desviación estándar
ApoB (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según niveles séricos de apolipoproteína B	Media ± Desviación estándar
ApoA-1 (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según niveles séricos de apolipoproteína A1	Media ± Desviación estándar
Razón ApoB/ApoA-1 (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según valor de ApoB y ApoA1 determinados para cada paciente	Media ± Desviación estándar
ASAT (u/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según niveles séricos de ASAT	Media ± Desviación estándar
ALAT (u/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según niveles séricos de ALAT	Media ± Desviación estándar
Ácido Úrico (mmol/L)	Cuantitativa continua	Ninguna	Según niveles séricos de Ácido Úrico	Media ± Desviación estándar
<u>Parámetros ultrasonográficos</u>				

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo
cardiometabólico en pacientes cubanos

Grosor íntima-media carotideo (mm)	Cuantitativa continua	Ninguna	Se midieron ambas arterias carótidas comunes en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotideo a nivel de la pared posterior, desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen	Media ± Desviación estándar
Percentil carotideo	Cualitativa nominal dicotómica	≥ 75 percentil <75 percentil	Según los datos brindados por el estudio ARIC y el MESA, de acuerdo a la edad, sexo y raza	Frecuencia absoluta Porcentaje
Presencia de placas de ateroma	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Se definió la placa ateromatosa como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0.5 mm, o con un grosor un 50 % mayor que el GIM del territorio carotideo circundante, o un engrosamiento ≥1.5 mm medido desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen	Frecuencia absoluta Porcentaje
Velocidad local de propagación del pulso carotideo (m/segundo)	Cuantitativa continua	Ninguna	Mediante determinación automática por ultrasonido carotideo de la velocidad en que se propaga la onda del pulso carotideo.	Media ± Desviación estándar
<i>Tomografía Computarizada</i>				
Calcificación arterial coronaria (Unidades Agatston)	Cualitativa nominal ordinal	0-10 11-99 100-399 ≥400	Según puntaje de calcio coronario de acuerdo con el método de Agatston	Frecuencia absoluta Porcentaje
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>				
Grasa Epicárdica (mm)	Cuantitativa continua	Ninguna	Se definió como el espacio ecolúcido (con elementos ecorrefringentes en su interior indicativos de grasa) entre la línea ecodensa del pericardio parietal y el epicardio de la pared ventricular derecha	Media ± Desviación estándar
Volumen de	Cuantitativa	Ninguna	Según método de Simpson en	Media ±

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo
cardiometabólico en pacientes cubanos

aurícula izquierda (ml)	continua		2C y 4C apical	Desviación estándar
Masa del VI (g/m ²)	Cuantitativa continua	Ninguna	Masa del VI según método del elipsoide truncado	Media ± Desviación estándar
Volumen tele-sistólico del VI (ml)	Cuantitativa continua	Ninguna	Volumen del VI obtenido en 4C apical por el método de área-longitud en el período tele-sistólico sincronizado con EKG	Media ± Desviación estándar
Volumen tele-diastólico del VI (ml)	Cuantitativa continua	Ninguna	Volumen del VI obtenido en 4C apical por el método de área-longitud en el período tele-diastólico sincronizado con EKG	Media ± Desviación estándar
Tabique interventricular (mm)	Cuantitativa continua	Ninguna	Grosor del tabique interventricular medido en modo M durante la tele-diástole	Media ± Desviación estándar
Pared Posterior (mm)	Cuantitativa continua	Ninguna	Grosor de la pared posterior medida en modo M durante la tele-diástole	Media ± Desviación estándar
<u>Angiográficas</u>				
Enfermedad coronaria significativa.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según la presencia de reducción angiográfica de la luz $\geq 50\%$ en alguna de las arterias coronarias epicárdicas mediante coronariografía invasiva	Frecuencia absoluta Porcentaje
Número de vasos enfermos	Cualitativa nominal ordinal	1 vaso 2 vasos ≥ 3 vasos	Según número de vasos coronarios epicárdicos (incluyendo en cada uno sus ramas principales) con obstrucción $\geq 50\%$ del diámetro transversal del vaso afectado	Frecuencia absoluta Porcentaje

3.4 Técnicas y procedimientos para la adquisición de las variables en estudio.

Variables clínicas

- Determinación del score de riesgo de Framingham: Para determinar el índice de riesgo individual, se utilizó la técnica cuantitativa de estimación del riesgo cardiovascular global de Framingham para uso en la atención primaria.¹¹⁵ Este score de riesgo utiliza las siguientes variables: edad, sexo, colesterol total, C-HDL, presión sistólica, hipertensión arterial bajo tratamiento, tabaquismo y diabetes mellitus. Los sujetos con alto riesgo (>20 %) según el SRF fueron excluidos de los análisis, porque estos pacientes requieren un manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular sin necesidad de estratificación de riesgo adicional y no representan una porción significativa de nuestra población.
- La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro con columna de mercurio, después de 5 minutos de descanso con el sujeto sentado, colocándose el brazalete sobre la parte superior del brazo derecho, de manera que la parte inflable permaneciera sobre la arteria braquial y que la altura media del brazalete se encontrara a la altura del corazón. El borde inferior del brazalete se mantuvo por encima del doblez natural de la parte interna del codo, manteniendo la palma de la mano hacia arriba. A cada paciente se le realizaron dos tomas de presión arterial, mediando aproximadamente 10 minutos entre la primera y la segunda toma, promediándose ambos valores.
- El resto de las variables clínicas (Edad, Sexo, Antecedentes de tabaquismo, dislipidemia, DM y HTA) se recogieron durante la primera entrevista médica con el paciente.

Variables antropométricas

- Circunferencia de la cintura: con el paciente previamente desvestido, se midió el perímetro abdominal a nivel del punto medio entre el último arco costal y la cresta ilíaca anterosuperior.
- Índice de masa corporal: Para medir la talla se colocó al paciente descalzo con ropa ligera, con la cabeza en el plano de Frankfort, en un equipo pesa-tallímetro. El resultado se obtuvo en centímetros. El peso se calculó en el mismo equipo y se valoró en kilogramos. Se calculó según fórmula de Quetelet: peso en Kg./talla (m)².

Variables hemoquímicas.

En todos los participantes, la extracción (10 ml) se realizó por punción en la vena cubital y se depositó la sangre en un tubo con EDTA, un tubo con heparina y un tubo con gel seco para suero. Se incluyeron glucemia en ayunas, Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos, ApoB, ApoA-1 y razón ApoB/ApoA-1, aspartato-aminotransferasa (ASAT), alanino-aminotransferasa (ALAT) y Ácido Úrico. Para la determinación de la glucemia, colesterol total y triglicéridos se emplearon los reactivos RapiGluco-Test, Colestest y Monotriglitest respectivamente, producidos en el EPB “Carlos J. Finlay”, La Habana, Cuba. La glucemia fue procesada en un equipo Eppendorf mediante método enzimático colorimétrico y el colesterol, triglicéridos, ASAT, ALAT y Ácido Úrico en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan. Para las variables HDL-C, LDL-C, ApoB y ApoA-1 se emplearon los reactivos C HDL Inmuno FS, LDL-C Select FS, Apolipoprotein B FS y Apolipoprotein A1 FS respectivamente, mediante determinación cuantitativa *in vitro* en suero o plasma en equipos fotométricos (test inmunoturbidimétrico), fabricados por DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemania.

La insulina se determinó por método de radio inmuno ensayo (insulina por radioinmunoanálisis [Coat-A-CountInsulin (DPC)] en fase sólida por competencia) con una sensibilidad de 5uIU/ml y un rango de normalidad de 5-35 μ IU/ml con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 6.2 % y 7.1% respectivamente. En el caso del radioinmunoanálisis, el coeficiente de variación del control de calidad oscila habitualmente en el laboratorio del Centro de Atención al Diabético entre un 6 y 9 %, rango característico de este tipo de método inmunoradiológico.

El índice de resistencia a la insulina empleado fue el HOMA-IR, calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo homeostático (HOMA), de acuerdo con la fórmula: $RI = (\text{insulinemia ayuna } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glucemia ayuna (mmol/l)})/22,5$. El valor de referencia estandarizado en el laboratorio del Instituto Nacional de Endocrinología es 2.6, validados por Arranz y colaboradores,^{116,117} por lo que cifras superiores a la misma son indicadoras de insulinorresistencia.

Parámetros ecocardiográficos

- Grasa Epicárdica:

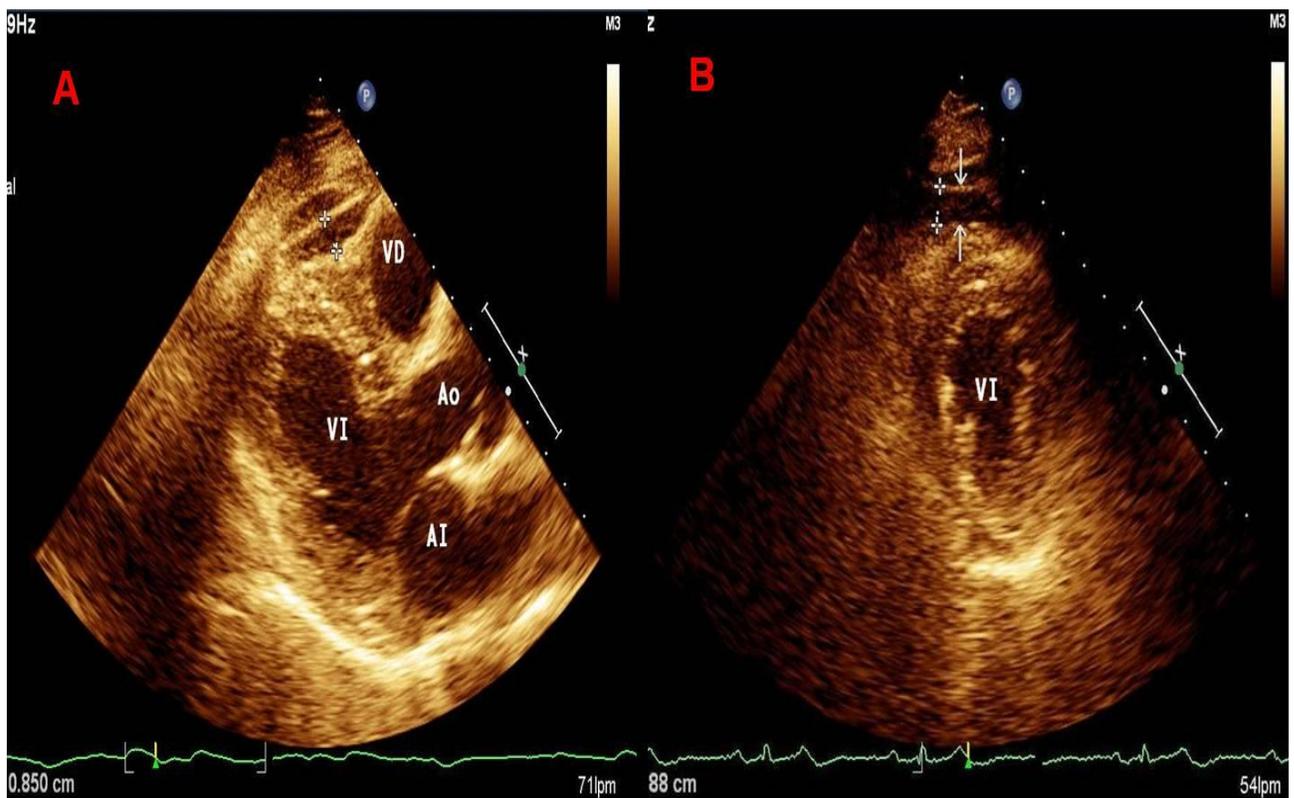
Los exámenes eco-cardiográficos se realizaron en un Equipo Philips iE33 2006, versión 2.0.1.420 con transductor S5-1 con arreglo de fase de 1,3- 3,6 MHz provisto de imagen armónica. El estudio fue supervisado por un observador con nivel III de experiencia de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, quien en ningún momento conoció los datos del paciente.

La grasa epicárdica fue determinada mediante medición en modo bidimensional en las vistas eje largo paraesternal tomando como referencia de corte el plano valvular aórtico (Figura 1 A) y el eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares (Figura 1 B). Para

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

la determinación de la grasa epicárdica anterior al VD se promediaron los valores obtenidos de las vistas eje largo y eje corto paraesternal. La grasa epicárdica fue medida en el período telesistólico del ciclo cardiaco. Se definió la grasa epicárdica como el espacio ecolúcido (con elementos ecorrefringentes en su interior indicativos de grasa) entre la línea ecodensa del pericardio parietal y el epicardio de la pared ventricular derecha. La grasa mediastinal que puede estar presente como un área ecolúcida por encima del pericardio parietal no fue incluida en la medición.

Figura 1. Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica.



A) Eje largo paraesternal. B) Eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares.

Grasa epicárdica (flechas) A) y B). AO: aorta; LV: ventrículo izquierdo; RV: ventrículo derecho; LA: atrio izquierdo; RA: atrio derecho.

- ***Masa del VI:***

Se calculó mediante la medición de las áreas epicárdica y endocárdica del VI en la vista eje corto paraesternal a nivel medio ventricular. Posteriormente, se procedió a medir el área del VI por el método del elipsoide truncado, descrito por Schiller.¹¹⁸ El equipo informa automáticamente la masa del VI en gramos.

- ***Volumen de la AI:***

Se promediaron los volúmenes de la AI obtenidos desde la vista 4 cámaras y 2 cámaras apical por el método de Simpson, en el periodo tele-sistólico del ciclo cardiaco sincronizado con el EKG.

- ***Volumen tele-sistólico y tele-diastólico del VI:***

Mediante la vista 4C apical, se calcularon los volúmenes ventriculares con el método de Área-Longitud en el periodo tele-diastólico y tele-sistólico del ciclo cardiaco sincronizado con el EKG.

- ***Grosor del TIV y la PP:***

Mediante la vista eje largo paraesternal se midió el grosor del TIV y la PP en modo M en el periodo tele-diastólico.

Parámetros ultrasonográficos

- ***Grosor íntima-media carotideo:*** Se colocó el paciente en decúbito supino con ligera laterización del cuello, ubicándose un transductor lineal con frecuencia de 7,5 MHZ en posición longitudinal con respecto a la arteria carótida común (posición laterosuperior del

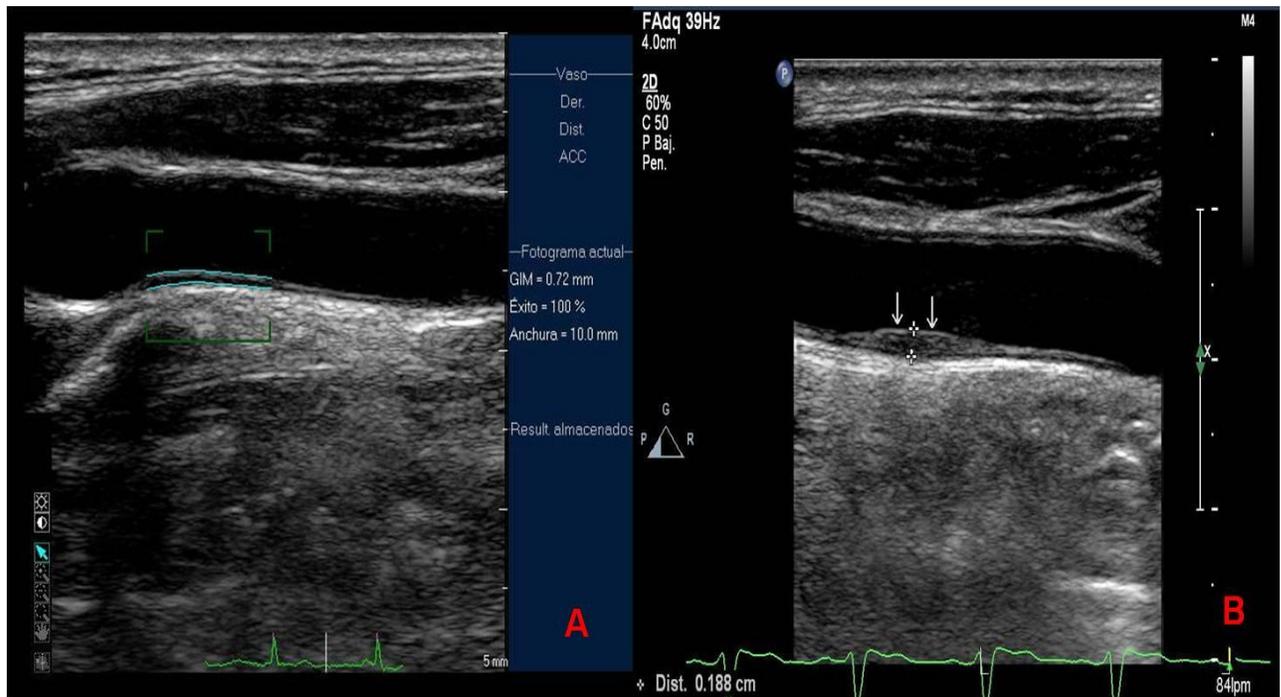
cuello por dentro del músculo esternocleidomastoideo), con la señal del electrocardiograma activada para obtener imágenes vasculares al final de la diástole, visualizándose con una profundidad de 4 cm.

Para la determinación del GIMC se examinó la arteria carótida común en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotideo. Se realizaron las mediciones a nivel de la pared posterior, mediante el software QLAB, que emplea un programa semiautomático de detección de bordes (Figura 2A). La medición del GIM se adquiere si la exactitud en la detección es mayor del 90 %.

Los percentiles carotideos de la arteria carótida común derecha e izquierda fueron determinados de acuerdo con la edad, sexo y etnia del paciente, según los datos brindados por el Bogalusa Heart Study¹¹⁹ y el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).¹²⁰ Al existir discrepancia entre los percentiles encontrados para ambas arterias carótidas, se adjudicó al paciente el percentil de mayor valor.

Placas de ateroma: Para determinar la presencia de placas ateromatosas se exploraron los siguientes segmentos: arteria carótida común, bulbo carotideo y su bifurcación, así como la emergencia de las arterias carótidas interna y externa de ambos lados. Se definió la placa ateromatosa como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0.5 mm, o con un grosor un 50 % mayor que el GIM del territorio carotideo circundante, o un engrosamiento ≥ 1.5 mm medido desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen (Figura 2B).¹²¹

Figura 2. Evaluación ecocardiográfica del GIMC y la presencia de placa aterosclerótica.



- **VLPP carotideo:**

Se utilizó el software e-Tracking provisto por el equipo de ultrasonidos Aloka, Alfa -10 (Mitaka Shi –Tokio, Japón). Siguiendo el mismo procedimiento para la determinación del GIMC, se examinó cada arteria carótida separadamente, seleccionando el nombre del vaso en el menú del equipo, habilitando la función echo-tracking del panel de control y deshabilitando la función de armónicos, dada la cercanía de las estructuras vasculares al transductor. Para el análisis se midió la tensión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro de mercurio, a la llegada del paciente, introduciéndose estos valores en el menú del programa.

Figura 3. Evaluación de la velocidad local de propagación del pulso carotideo.



A) Examen de los cambios de diámetro del vaso y determinación de la curva de presión con el sistema echo-tracking de alta definición.

B) Determinación automática de los diversos parámetros de rigidez aórtica.

El cursor de echo-tracking fue colocado en el centro de la imagen longitudinal de la arteria. Este sistema detecta el movimiento de la pared del vaso que produce el desplazamiento de la onda a través de dos cursores, uno colocado en la pared anterior y otro en la pared posterior de la arteria, obteniéndose el diámetro máximo y mínimo del vaso para un total de diez ciclos cardiacos (Figura 3A). Después de almacenada la información primaria en el equipo, el programa automáticamente determinó los valores de la velocidad de la onda del pulso. Se realizaron tres mediciones y se tomó el valor promedio (Figura 3B).

Puntaje de calcio coronario:

La captación de las imágenes fue realizada en un tomógrafo computarizado de 64 cortes (Somatom Sensation Cardiac, Siemens, Alemania), empleándose un protocolo de exploración espiral que utiliza la sincronización retrospectiva por electrocardiograma y un tiempo de rotación de 0.33 segundos para los estudios coronarios de cuantificación del calcio. Topograma: anteroposterior, desde la carina hasta el vértice del corazón.

Los parámetros de adquisición utilizados fueron: kilovoltios: 120; producto mAS efectivo: 190; ventana: mediastino; orden de imagen: cráneo-caudal; tiempo de rotación: 0.33segundos; colimación de corte: 1.2; ancho de corte: 3mm; avance/rotación: 4.8mm; factor pitch: 0.2; incremento de reconstrucción: 1.5mm; resolución temporal: 83ms; filtro: B 35fHeartvmedio; CTDIvol: 12.9mGy; dosis eficaz: hombre = 3.62 mSv y mujeres = 4.85 mSv.

Se realizaron reconstrucciones retrospectivas, sincronizadas con el electrocardiograma y al 55% del ciclo cardiaco en diástole. El umbral de detección de placa empleado fue 130 UH (Unidades Hounsfield). La medición del puntaje de calcio coronario se realizó empleando el método de Agatston.¹²²

Presencia de enfermedad coronaria significativa

Las coronariografías fueron realizadas en un angiógrafo Hicor de la Siemens, Alemania, mediante inyección manual selectiva de contraste en cada arteria coronaria cateterizada por punción percutánea de la arteria femoral o humeral. Se tomaron al menos 2 vistas ortogonales de cada arteria coronaria. La determinación de la severidad angiográfica de la lesión se realizó por estimación visual. Esta interpretación fue hecha mediante consenso por el equipo de hemodinamistas del ICCCV. Se consideró enfermedad coronaria significativa

a la presencia de una estenosis del diámetro de la luz vascular $\geq 50\%$ de una o más de las arterias coronarias epicárdicas. La extensión de la enfermedad coronaria significativa fue cuantificada de acuerdo con el número de vasos con estenosis $\geq 50\%$. Los hemodinamistas nunca conocieron las variables de adiposidad cardiaca por paciente antes de informar el resultado de la coronariografía, pues el examen ecocardiográfico se realizó siempre el día posterior.

3.5 Análisis Estadístico

Consideraciones generales:

En todos los estudios se incluyeron variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas se agruparon en números absolutos y porcentaje y las continuas en valores medios y desviación estándar.

Los datos de cada uno de los estudios fueron vaciados en bases de datos creadas en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2007. Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS versión 16.0 (SPSS Inc., Chicago, III, USA). La presentación de los resultados se realizó mediante tablas, gráficos y figuras representativas.

Consideraciones específicas:

- **Grasa epicárdica y su asociación con la enfermedad coronaria significativa.**

Para evaluar la reproducibilidad de las mediciones de la grasa epicárdica durante el primer sub-estudio, se calculó el coeficiente de correlación intra-observador e inter-observador, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. La variabilidad se determinó como la media y desviación estándar de las diferencias en las mediciones.

Para establecer la asociación entre la grasa epicárdica y la presencia de ECS, se establecieron dos grupos de comparación y se realizó un análisis univariado donde se empleó la prueba de χ^2 para las variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas, con una asociación significativa si $p < 0.05$.

Se realizó además un análisis multivariado, mediante regresión logística binaria para cada una de las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariado, con el objetivo de establecer su independencia del resto de las posibles variables confusoras incluidas en el estudio. Se incluyó además el cálculo del *Odds Ratio* con un intervalo de confianza del 95 %.

La comparación entre la grasa epicárdica y la presentación clínica de la cardiopatía isquémica se realizó mediante la t de Student y entre los valores medios de grasa epicárdica y el número de vasos enfermos mediante el test ANOVA. Estas comparaciones se ilustraron mediante diagramas de caja.

Por último, con el objetivo de establecer la sensibilidad y especificidad de diversos valores de corte de grasa epicárdica en la predicción de ECS, se determinó el cálculo del área bajo la curva ROC, con un intervalo de confianza del 95 %.

- **Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.**

Para establecer la asociación entre la grasa epicárdica y la insulinoresistencia, se establecieron dos grupos de comparación según valores de HOMA-IR y se realizó un análisis univariado donde se empleó la prueba de χ^2 para las variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas, con una asociación significativa si $p < 0.05$.

Se realizó además un análisis multivariado, mediante regresión logística binaria para cada una de las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariado, con el objetivo de establecer su

independencia del resto de las posibles variables confusoras incluidas en el estudio. Se incluyó además el cálculo del *Odds Ratio* con un intervalo de confianza del 95 %.

Para establecer la correlación de la grasa epicárdica con la insulinemia en ayunas y el GIMC según presencia o no de insulinorresistencia, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, con una asociación significativa entre las variables si $p < 0.05$.

Con el objetivo de establecer la sensibilidad y especificidad de diversos valores de corte de grasa epicárdica y CCin en la predicción de insulinorresistencia, se determinó el cálculo del área bajo la curva ROC, con un intervalo de confianza del 95 %. Para comparar las curvas ROC de la grasa epicárdica y la CCin, se utilizó la prueba de homogeneidad de curvas, mediante el test χ^2 , con el programa EPIDAT versión 3.1.

- **Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.**

Para establecer la asociación entre la grasa epicárdica y la aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con diagnóstico de SM, se establecieron dos grupos de comparación según GIMC > 75 percentil y/o placa ateromatosa y se realizó un análisis univariado donde se empleó la prueba de χ^2 para las variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas, con una asociación significativa si $p < 0.05$.

Se realizó además un análisis multivariado, mediante regresión logística binaria para cada una de las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariado, con el objetivo de establecer su independencia del resto de las posibles variables confusoras incluidas en el estudio. Se incluyó además el cálculo del *Odds Ratio* con un intervalo de confianza del 95 %.

Para establecer diferencias de los valores medios de grasa epicárdica con los cuartiles de calcificación arterial coronaria, la razón ApoB/ApoA-1 según sexo y el número de

componentes de SM, se empleó el test Anova. Estas comparaciones se ilustraron mediante diagramas de caja.

- **Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, la razón ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.**

Para establecer la asociación entre la grasa epicárdica y la aterosclerosis carotídea subclínica en adultos asintomáticos de enfermedad arterial coronaria, se establecieron dos grupos de comparación según GIMC > 75 percentil y/o placa ateromatosa y se realizó un análisis univariado donde se empleó la prueba de χ^2 para las variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas, con una asociación significativa si $p < 0.05$.

Se realizó además un análisis multivariado, mediante regresión logística binaria para cada una de las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariado, con el objetivo de establecer su independencia del resto de las posibles variables confusoras incluidas en el estudio. Se incluyó además el cálculo del *Odds Ratio* con un intervalo de confianza del 95 %.

Para establecer diferencias de los valores medios de grasa epicárdica con los cuartiles de calcificación arterial coronaria y la razón ApoB/ApoA-1 según sexo, se empleó el test Anova. Estas comparaciones se ilustraron mediante diagramas de caja.

- **Grasa epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis carotídea en niños y adolescentes obesos.**

Para comparar las características clínicas, antropométricas, hemoquímicas, ultrasonográficas y ecocardiográficas entre niños y adolescentes obesos respecto a controles, se realizó un análisis univariado donde se empleó la prueba de χ^2 para las

variables categóricas y la t de Student para las variables cuantitativas, con una asociación significativa si $p < 0.05$.

Similar análisis se realizó al dividir a los niños obesos en dos grupos según grosor de la grasa epicárdica mayor o menor de 2.7 mm. Se realizó además un análisis multivariado, mediante regresión logística binaria para cada una de las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariado, con el objetivo de establecer su independencia del resto de las posibles variables confusoras incluidas en el estudio. Se incluyó además el cálculo del *Odds Ratio* con un intervalo de confianza del 95 %.

Para establecer la correlación de la grasa epicárdica con diversas variables antropométricas, ultrasonográficas y ecocardiográficas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, con una asociación significativa entre las variables si $p < 0.05$.

3.6 Consideraciones éticas.

Los estudios se condujeron de acuerdo con las guías propuestas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del ICCCV. Antes de ser incluidos en el estudio todos los pacientes debieron aceptar su participación, después de que se les explicara brevemente, y de manera comprensiva, la naturaleza, extensión y posibles consecuencias del mismo (descripción de los objetivos del estudio; libertad de pedir información adicional en cualquier momento y el derecho a retirarse del estudio, en cualquier momento, sin presentar razones y sin comprometer el curso posterior del tratamiento). Para este propósito cada participante recibió un certificado de Consentimiento Informado del paciente (Anexo 6 para el estudio en pacientes con sospecha de ECS, Anexo 7 para el estudio en adultos asintomáticos, Anexo 8 para los pacientes con sospecha de insulinoresistencia, Anexo 9 para los pacientes con diagnóstico de SM y Anexo 10 para el

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

estudio en niños y adolescentes). La confirmación del consentimiento se realizó por medio de la firma del investigador y el paciente o familiar.

Se informó a todos los participantes que los hallazgos del estudio fueron almacenados en la computadora y que se manejaron como estrictamente confidenciales. Los pacientes fueron identificados a través de la documentación y evaluación por un número individual y su nombre. Los nombres fueron en todo momento mantenidos en secreto.

Capítulo 4. Resultados.

4.1 Grasa epicárdica y su asociación con la ECS.

4.1.1 Características generales del grupo de estudio.

Se estudiaron un total de 250 pacientes: 86 (34 %) mujeres y 164 (66 %) hombres, edad media (61.5 ± 8 vs 62 ± 10 respectivamente), 185 (74 %) con ECS; de ellos 107 (57.8 %) con diagnóstico clínico de SCA y 78 (42.2 %) con cardiopatía isquémica estable. La presencia de factores de riesgo clásicos como la HTA, la dislipidemia y la DM fueron mayores en las mujeres que fueron a CI en relación con los hombres, a diferencia del tabaquismo y el IMC, con un comportamiento bastante similar para ambos grupos. De igual manera, la media de CCin para las mujeres se encontró por encima de los valores considerados normales (88 cm) para este grupo (Tabla 1).

El rango de grasa epicárdica fue desde 1.5 mm hasta un máximo de 18 mm, con un grosor medio general en el grupo de estudio de 6.1 ± 2.8 mm. Los valores medios de grasa epicárdica fueron bastante similares para hombres y mujeres (5.85 ± 2.8 mm vs 6.25 ± 2.8 mm respectivamente), sin existir asociación significativa entre ellos ($p=0.283$).

El coeficiente de correlación intra-observador e inter-observador y la variabilidad de las mediciones del grosor de la grasa epicárdica fueron 0.94, 0.92 y 0.5 ± 0.4 mm, 0.6 ± 0.5 mm respectivamente, indicando buena reproducibilidad.

4.1.2 Variables clínicas, antropométricas y ecocardiográficas en relación con la presencia de ECS.

La presencia de factores de riesgo clásicos fue mayor en su totalidad para los pacientes con ECS. Así sucedió con las medias de edad, IMC y CCin, mostrando las dos primeras asociaciones significativas en el análisis univariado. Resultado similar se obtuvo para el

tabaquismo, la HTA y la dislipidemia, a diferencia de la DM, que no presentó asociación significativa, aunque sí mostró un ligero aumento en la probabilidad de ECS, como lo demuestra el *Odds Ratio* obtenido para esta variable (Tabla 2).

Por otro lado, la media de grasa epicárdica fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ECS. Los *Odds Ratio* mostraron valores con probabilidades mayores de 2 en relación con la presencia de ECS para la casi totalidad de las variables que mostraron asociación significativa.

En el análisis multivariado, solamente mostraron asociación significativa e independiente con la presencia de ECS el sexo masculino y la grasa epicárdica, por ese orden (Tabla 2).

Se encontró un ligero incremento no significativo en los valores medios de grasa epicárdica con el aumento del número de vasos enfermos (6.4 ± 2.6 mm vs 6.6 ± 2.8 mm vs 7.0 ± 3 mm para uno, dos y tres o más vasos respectivamente, $p=0.516$) (Gráfico 1). En relación con la forma de presentación de la enfermedad arterial coronaria como SCA o cardiopatía isquémica estable, si bien el grosor medio de grasa epicárdica fue mayor en el grupo de pacientes con SCA (6.45 ± 2.9 mm vs 5.91 ± 1.7 mm, respectivamente, $p=0.153$) no se demostró tampoco asociación significativa en relación con estas diferencias para ambos grupos (Gráfico 2).

El valor de corte de grasa epicárdica con mejor sensibilidad y especificidad en relación con la ECS fue 5.2 mm (65.4 % y 61.5 % respectivamente) con un VPP (0.63) y VPN (0.64). El área bajo la curva ROC para este valor de corte fue de 0.712 (IC 95 % 0.640-0.784) (Gráfico 3).

4.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.

4.2.1 Características generales de la población en estudio.

En la Tabla 3 se exponen las características generales de la muestra estudiada.

Se incluyeron un total de 239 pacientes con sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos: 143 (59.8 %) mujeres, edad media (54.7 ± 8.9 vs 55.5 ± 9.4 , para mujeres y hombres respectivamente), 79 (33.1 %) con presencia de insulinoresistencia y 84 (35.7 %) con $\text{GIMC} \geq 75$ percentil.

El rango de grasa epicárdica fue desde 1.0 mm hasta un máximo de 12.5 mm, con un grosor medio general en el grupo de estudio de 4.7 ± 2.1 mm.

Los valores medios de C-LDL y triglicéridos de la población en estudio, se encontraban por encima de los valores normales de referencia.

4.2.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia entre varios parámetros clínicos, antropométricos y hemoquímicos.

El IMC, la CCin, la glicemia, los triglicéridos, la grasa epicárdica y el GIMC mostraron, por ese orden, una asociación significativa con la presencia de insulinoresistencia en el análisis univariado. Finalmente, la glicemia, la grasa epicárdica y la CCin fueron las variables que mostraron una asociación significativa e independiente con la presencia de un $\text{HOMA-IR} > 2.6$ (Tabla 4). La grasa epicárdica ≥ 4.9 mm mostró una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 75 % en la detección de insulinoresistencia, con un área bajo la curva de 0.840 IC 95% (0.785-0.896) superior a la mostrada por la CCin (0.776 IC 95 % [0.710-0.841], $p=0.039$) (Gráfico 4).

4.2.3 Correlación de la grasa epicárdica con la insulinoresistencia y el GIMC.

La grasa epicárdica mostró una correlación positiva y significativa con los niveles de insulinemia en ayunas ($r=0.536$, $p<0.0001$) (Gráfico 5) y con el HOMA-IR ($r=0.512$, $p=0.001$). Se demostró además una correlación significativa entre la grasa epicárdica y el GIMC en los pacientes insulinoresistentes ($r=0.523$, $p<0.0001$) (Gráfico 6A), la cual fue superior en comparación con aquellos pacientes con valores de HOMA-IR <2.6 ($r=0.173$, $p=0.029$) (Gráfico 6B).

4.3 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.

4.3.1 Características generales de la población en estudio.

Las características generales de la población en estudio se muestran en la Tabla 5.

Se incluyeron un total de 115 pacientes con diagnóstico de SM: 76 (66.1 %) mujeres y 39 (33.9 %) hombres, edad media (56.9 ± 8.6 vs 56.7 ± 9.4 respectivamente), 24 (20.9 %) con presencia de placa ateromatosa carotídea y 40 (50.6 %) de los 79 pacientes que se realizaron score de calcio coronario, presentaron algún grado de calcificación arterial coronaria.

De manera general, los pacientes se caracterizaron por ser obesos y tener altos niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos. Los valores medios de grasa epicárdica fueron mayores en mujeres en relación con los hombres (5.7 ± 2.4 vs 5.2 ± 2.3 mm, respectivamente).

4.3.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y número de componentes del SM.

Los valores de PAD, IMC, CCin, colesterol total, LDL-C, triglicéridos y ApoB, si bien ligeramente superiores en el grupo de pacientes con GIMC >75 percentil, no mostraron asociación significativa con este marcador de aterosclerosis subclínica. La PAS tuvo un aumento no significativo en este grupo en comparación con aquellos con GIMC <75 percentil. Resultado similar se obtuvo para el sexo, que no presentó asociación significativa, aunque los hombres mostraron un ligero aumento en la probabilidad de aterosclerosis carotídea, como lo demuestra el *Odds Ratio* obtenido para esta variable.

La grasa epicárdica, el tabaquismo y la glicemia presentaron, por ese orden, un aumento significativo en el análisis univariado en el grupo con GIMC elevado. Finalmente, en el análisis multivariado, solamente presentaron asociación significativa e independiente con la presencia de un GIMC >75 percentil la grasa epicárdica y la glicemia (Tabla 6).

Los valores de grasa epicárdica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con presencia de placa ateromatosa carotídea en comparación con aquellos que no presentaron placa (6.39 ± 1.8 vs 5.14 ± 2.4 mm, $p=0.007$, respectivamente) (Gráfico 7).

En relación con el puntaje de calcio coronario, se demostró un aumento significativo en los valores medios de grasa epicárdica encontrados para cada uno de los cuartiles de calcificación arterial coronaria (5.1 ± 2.3 vs 5.9 ± 2.6 vs 6.6 ± 0.9 vs 7.9 ± 2.3 mm para puntajes de calcio de 0-10 UA, 11-99 UA, 100-399 UA y ≥ 400 UA, $p=0.042$, respectivamente) (Gráfico 8A).

Los valores medios de grasa epicárdica fueron también significativamente mayores para el sexo masculino y femenino en el grupo de pacientes con razón ApoB/ApoA-1 elevada (6.2

± 1.48 vs 4.6 ± 2.10 mm, $p=0.027$; 6.3 ± 1.78 vs 5.2 ± 2.23 mm, $p=0.037$, respectivamente) (Gráfico 8B).

Por último, se demostró un incremento proporcional y significativo del grosor de la grasa epicárdica con el incremento del número de componentes del SM (3 componentes [4.83 ± 2.2 mm] vs 4 componentes [5.79 ± 2.3 mm] vs 5 componentes [6.86 ± 3.4 mm], $p=0.018$) (Gráfico 9).

4.4 Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, el radio ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.

4.4.1 Características generales de los pacientes en estudio.

Se estudiaron un total de 300 pacientes: 190 (63.3 %) mujeres y 110 (33.7 %) hombres, edad media (55.9 ± 9.3 vs 55.2 ± 9.4 respectivamente), 146 (48.7 %) clasificados de bajo riesgo cardiovascular global según SRF, y 72 (24 %) con presencia de placa ateromatosa y/o GIMC >75 percentil.

La presencia de HTA, CCin aumentada, colesterol total, HDL-C y niveles de ApoA-1 fue significativamente mayor en las mujeres respecto a los hombres. Por otro lado, la razón ApoB/ApoA-1 fue significativamente menor en las mujeres respecto a los hombres. En relación con los marcadores de aterosclerosis subclínica, el GIMC fue significativamente menor en las mujeres, con una presencia similar de placas ateromatosas en ambos sexos. La presencia de calcificación arterial coronaria fue significativamente mayor en los hombres (Tabla 7).

En relación con los valores medios de grasa epicárdica, no hubo diferencias significativas entre ambos sexos.

4.4.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y el SRF.

En el análisis univariado y multivariado, la edad y la grasa epicárdica fueron las únicas variables que mostraron asociación significativa con la presencia de placa ateromatosa o $\text{GIMC} > 75$ percentil. La presencia de este marcador de aterosclerosis subclínica fue similar para ambos sexos.

En relación con las variables clínicas y antropométricas, los sujetos con evidencia ecocardiográfica de aterosclerosis carotídea tuvieron una mayor presencia de tabaquismo, HTA, DM y mayores valores de CCin respecto a aquellos con GIMC por debajo del 75 percentil o sin placa ateromatosa, aunque esta diferencia no fue significativa. Respecto a las variables hemoquímicas, se observó un comportamiento similar, con mayores valores de glicemia, colesterol total, triglicéridos y LDL-C en aquellos pacientes con GIMC aumentado.

La razón ApoB/ApoA-1 tampoco mostró una asociación significativa con este marcador de aterosclerosis subclínica (Tabla 8).

Los valores de grasa epicárdica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con presencia de placa ateromatosa carotídea en comparación con aquellos que no presentaron placa (5.34 ± 2.24 vs 4.48 ± 2.17 mm, $p=0.029$, respectivamente) (Gráfico 10).

La grasa epicárdica también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular según la razón ApoB/ApoA-1 para ambos sexos, en comparación con aquellos con riesgo moderado o bajo (5.1 ± 2.2 vs 4.4 ± 2.2 mm, $p=0.003$, respectivamente) (Gráfico 11).

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

En relación con el puntaje de calcio coronario, no hubo diferencias significativas entre los valores medios de grasa epicárdica encontrados para cada uno de los cuartiles de calcificación coronaria (4.44 ± 2.27 vs 5.17 ± 2.25 vs 4.73 ± 1.70 vs 5.50 ± 2.50 mm para puntajes de calcio de 0-10 UA, 11-99 UA, 100-399 UA y ≥ 400 UA, $p=0.206$, respectivamente) (Gráfico 12). Sin embargo, al analizar esta asociación de acuerdo con el sexo, los valores medios de grasa epicárdica mostraron diferencias significativas en relación con los cuartiles de calcificación coronaria en las mujeres, mostrando mayores niveles de grasa epicárdica a medida que el puntaje de calcio coronario era mayor (4.51 ± 2.27 vs 5.55 ± 2.40 vs 5.92 ± 1.55 vs 6.60 ± 1.21 mm, para puntajes de calcio de 0-10 UA, 11-99 UA, 100-399 UA y ≥ 400 UA, $p=0.043$, respectivamente). En los hombres, de manera similar al análisis general, no existieron diferencias (4.29 ± 2.27 vs 4.56 ± 1.93 vs 3.99 ± 1.35 vs 4.97 ± 2.90 mm para puntajes de calcio similares, $p=0.766$) (Gráfico 13).

Los valores de grasa epicárdica fueron también significativamente mayores en el grupo de pacientes clasificados de riesgo cardiovascular moderado según el SRF en comparación con aquellos con riesgo cardiovascular bajo (5.06 ± 2.4 vs 4.34 ± 2.1 mm, $p=0.007$, respectivamente) (Gráfico 14).

En el grupo de pacientes con bajo riesgo cardiovascular según el SRF, se encontró un porcentaje mayor (aunque no significativo) de placa ateromatosa carotídea o GIMC >75 percentil, cuando fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia de grasa epicárdica mayor o menor de 5.2 mm (31.4 % (16 de 51) vs 23.1 % (22 de 95), $p=0.189$, respectivamente). Por otro lado, la presencia de individuos con alto riesgo cardiovascular según la razón ApoB/ApoA-1 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con grasa epicárdica ≥ 5.2 mm (50.9 % (26 de 51) vs 23.1 % (22 de 95), $p=0.002$) (Gráfico 15).

4.5 Grasa Epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.

4.5.1 Características clínicas, antropométricas y hemoquímicas generales en niños obesos en comparación con controles.

Los antecedentes familiares de DM (39.4% vs 16.7%), el IMC (26.7 ± 4.3 vs 22.3 ± 6.1 Kg/m²), la CCin (87.6 ± 12.2 vs 71.5 ± 19.7 cm), la PAS (110 ± 11.4 vs 105 ± 11.4 mmHg), la insulinemia (15.1 ± 5.5 vs 7.0 ± 2.9 μUI/mL), el HOMA-IR (3.09 ± 2.5 vs 1.15 ± 0.6) y el ácido úrico (255 ± 65 vs 203 ± 34 mmol/L), fueron significativamente mayores en los niños y adolescentes obesos respecto a los controles (Tabla 9).

4.5.2 Grasa epicárdica, parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.

El TIV (0.81 ± 0.4 vs 0.72 ± 0.4 mm), el VtdVI (66.5 ± 11.8 vs 61.5 ± 10.2 ml), la masa del VI (118.3 ± 38.6 vs 96.4 ± 35.4 gramos), el volumen de la AI (35.7 ± 13.2 vs 28.9 ± 9.8 ml), el GIMC (0.48 ± 0.07 vs 0.44 ± 0.05 mm), la VLPP (3.7 ± 0.5 vs 3.2 ± 0.4 m/seg) y el grosor de la grasa epicárdica (2.76 ± 1.2 vs 1.36 ± 0.7 mm) fueron significativamente mayores en los niños y adolescentes obesos respecto a los controles (Tabla 10).

Por otro lado, la grasa epicárdica mostró una correlación positiva y significativa con el IMC, la CCin, la PAS, la insulinemia, el HOMA-IR, el GIMC, la VLPP, el volumen de AI y la masa del VI en la población en estudio (Tabla 11).

Al dividir los niños y adolescentes obesos en dos grupos según grasa epicárdica mayor o menor de 2.7 mm, encontramos un incremento significativo e independiente de la VLPP (3.9 ± 0.5 vs 3.5 ± 0.4 m/seg) y la CCin (96.0 ± 14.1 vs 83.3 ± 9.2 cm) en el grupo con grasa epicárdica ≥ 2.7 mm respecto a aquellos con grasa epicárdica < 2.7 mm (Tabla 12).

Capítulo 5. Discusión.

5.1 Grasa epicárdica y su asociación con la ECS.

5.1.1 Características generales del grupo de estudio.

La mayor presencia de factores de riesgo clásicos en mujeres respecto a hombres, incluyendo los antropométricos, probablemente responda a una mejor estratificación cuando se decidió llevar a pacientes del sexo femenino a la CI. Quizás estas exigencias respondan a que la sintomatología de la cardiopatía isquémica en la mujer tiende a ser menos típica y a que la aparición de la enfermedad tiende a ser más tardía y se asocia con un mayor número de factores de riesgo coronario, como la HTA y la DM¹²³ (de manera similar a este estudio), todo ello aunado al conocido sesgo por sexo en la intervención ante eventos coronarios agudos descrita también en estudios realizados en Cuba.¹²⁴

Los rangos en los valores del grosor de la grasa epicárdica encontrados en el grupo de estudio se incluyen entre los reportados en otras investigaciones relacionadas con la presencia de ECS, con valores medios muy similares al encontrado en esta investigación (alrededor de 6 mm en todos los reportes).^{74,96,100,112} Sin embargo, estos hallazgos resultan sumamente discutibles debido a la diferente metodología empleada para su medición ecocardiográfica.

En los múltiples reportes publicados por Iacobellis a partir del 2003 no se especifica durante que fase del ciclo cardiaco debía ser tomada la medición de la grasa epicárdica en modo M. Este hecho es incluso obviado por el autor en un artículo de revisión publicado en el 2007.¹²⁵ Dos años más tarde, Iacobellis menciona la necesidad lógica de medir la grasa epicárdica al final de la sístole, debido a que el espacio ecolúcido correspondiente a la grasa

epicárdica se comprime durante la diástole y puede ser medido con más exactitud durante la telesístole, donde alcanza su máxima amplitud.²⁸

Resulta crucial señalar entonces que la totalidad de las investigaciones realizadas hasta el momento en relación con la grasa epicárdica y la presencia de ECS, realizaron estas mediciones en el periodo telediastólico del ciclo cardíaco. Por tanto, a la luz de estos argumentos, esta similitud implica que los valores medios de grasa epicárdica encontrados en este estudio son comparativamente mucho menores atendiendo a que las investigaciones precedentes no realizaron las mediciones en el periodo telesistólico.

Al respecto es importante señalar que esta investigación es la primera totalmente realizada en pacientes cubanos. De manera similar a la circunferencia abdominal, recientemente se han postulado algunas diferencias étnicas en relación con el grosor de la grasa epicárdica.³⁹⁻

⁴³ Willens HJ y colaboradores³⁹ diseñaron un estudio que incluyó 50 pacientes afroamericanos y 106 pacientes blancos no hispanos con el objetivo de establecer diferencias en relación con la magnitud de los depósitos grasos viscerales intratorácicos. La investigación demostró que la grasa epicárdica en los sujetos blancos no hispanos era un 69 % mayor que en los afroamericanos ($p < 0.001$).

Probablemente, el comportamiento en pacientes hispanos en relación con menores valores de grasa epicárdica que los reportados hasta el momento sea similar o incluso menor al observado en sujetos afroamericanos. Sin embargo, debido a la falta de homogeneidad en las mediciones realizadas en las investigaciones precedentes, serán necesarios futuros estudios con muestras poblacionales más amplias que incluyan diversos grupos étnicos, para confirmar estas diferencias.

Por otra parte, al ser éste el primer estudio realizado en Cuba en relación con la grasa epicárdica, se decidió obtener la correlación intra e interobservador en las mediciones ecocardiográficas, con una buena reproducibilidad según nuestros resultados. Al respecto, resultados similares de reproducibilidad y confiabilidad han sido reportados en otros estudios.^{16,17,73-75}

5.1.2 Variables clínicas, antropométricas y ecocardiográficas en relación con la presencia de ECS.

A partir del año 2006 comenzaron a publicarse los primeros estudios que abordaron la relación entre la grasa epicárdica y la presencia de ECS, en comparación con variables clínicas y antropométricas.^{74,96,100,112,126} Esta investigación mostró una asociación significativa e independiente en el análisis multivariado entre la grasa epicárdica y la presencia de ECS, por encima de factores clínicos y antropométricos bien conocidos.

Numerosas investigaciones han sido diseñadas para evaluar el riesgo cardiovascular usando medidas antropométricas como el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y el índice cintura/cadera, al estimar de manera indirecta la cantidad de tejido adiposo abdominal. Sin lugar a dudas estas medidas se han relacionado de manera independiente con la presencia de ECS, una asociación que depende en gran medida de su relación con los depósitos grasos viscerales.^{127,128} Sin embargo, en la totalidad de investigaciones diseñadas hasta el momento en relación con la grasa epicárdica y la presencia angiográfica de ECS, no se ha demostrado asociación significativa entre estas variables antropométricas y la enfermedad arterial coronaria.^{74,96,100,112,126} En el presente estudio, la CCin y el IMC tampoco mostraron asociación significativa con la presencia de ECS. En el reporte de Jeong y colaboradores,⁷⁴ la CCin no mostró asociación significativa en el análisis univariado en

relación con la ECS. Resultado semejante mostró el IMC en el análisis multivariado ($p=0.335$). Eroglu y colaboradores,¹⁰⁰ de manera similar a este estudio, mostró valores medios de IMC (29.3 ± 4.7 vs 28.8 ± 4.5 Kg/m²) ($p=0.529$) y CCin (94.2 ± 11.7 vs 96.0 ± 11.4 cms) ($p=0.383$) similares para ambos grupos de pacientes según resultado de la CI, sin mostrar asociación significativa en relación con la ECS. Por otro lado, Marques y colaboradores,¹²⁹ al evaluar la relación entre la adiposidad visceral y la presencia de ECS por tomografía computarizada multicorte en 125 pacientes, mostraron pocas diferencias en los valores medios de IMC (28.8 ± 4 vs 29.08 ± 4.7 Kg/m²) y CCin (97 ± 11.1 vs 99 ± 12 cms) para ambos grupos, sin asociación significativa con la presencia de ECS ($p>0.05$).

Estos resultados y los encontrados en esta investigación por supuesto no invalidan estudios consagrados en relación con estas medidas antropométricas fácilmente obtenibles y sin costo alguno y probablemente estén en relación con una prevalencia similar de pacientes obesos para ambos grupos, pues se conoce que en estas investigaciones siempre existe algún grado de sesgo por indicación al tratarse invariablemente de pacientes de alto riesgo cardiovascular. A pesar de ello, la superioridad de la grasa epicárdica en comparación con estas variables antropométricas se debe fundamentalmente al hecho de que es un componente de la adiposidad visceral metabólicamente activo, con secreción de innumerables adipocitocinas bioactivas involucradas en el inicio y progresión de la inflamación vascular y la aterosclerosis. De hecho, en comparación con la grasa subcutánea, la grasa epicárdica secreta una mayor cantidad de citocinas inflamatorias como la MCP-1, IL-6, y TNF- α .⁵⁸ Este argumento se corrobora en un estudio de 66 pacientes que recibieron cirugía cardíaca con presencia o no de enfermedad arterial coronaria. La grasa

epicárdica secretó de manera significativa mayores cantidades de leptina, adipocina e IL-6 en comparación con el tejido adiposo subcutáneo torácico ($p < 0.001$).¹¹¹

En el primer estudio publicado en relación con este tema, Chaowalit y colaboradores¹²⁶ no mostraron asociación significativa entre la grasa epicárdica y la presencia de ECS ($p = 0.52$). Igualmente, tampoco se encontró una asociación significativa entre la grasa epicárdica y la extensión y severidad de la enfermedad coronaria, determinados por el número de segmentos con estenosis $\geq 20\%$ y $\geq 50\%$ ($p = 0.63$; $p = 0.84$ respectivamente). Este resultado se debió probablemente a la metodología usada en la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica, pues los valores medios de grasa epicárdica para ambos grupos, además de semejantes, han sido los de menor rango encontrados para cualquiera de los estudios realizados (2.17 ± 1.84 vs 2.45 ± 1.72 mm).

A pesar de que en esta investigación se demostró una asociación significativa e independiente en el análisis multivariado entre la grasa epicárdica y la presencia de ECS, no se encontró una relación entre el grosor de la grasa epicárdica y la extensión de la enfermedad coronaria (número de vasos enfermos) o la forma de presentación clínica.

Jeong y colaboradores⁷⁴ publicaron en el 2007 la primera investigación (203 pacientes asiáticos) en demostrar, de manera similar a este estudio, una asociación significativa en el análisis multivariado entre la grasa epicárdica y la enfermedad arterial coronaria (OR 10.53, IC [2.17-51.17], $p = 0.004$), además de la edad, la DM y el tabaquismo. La extensión y severidad de la enfermedad coronaria fueron determinadas por el score de Gensini, demostrándose una tendencia creciente en la puntuación a mayor severidad de la grasa epicárdica ($p = 0.014$). La proteína C reactiva también mostró asociación significativa con esta variable de adiposidad ($r = 0.182$, $p = 0.009$).

En el primer estudio realizado por Eroglu y colaboradores¹³⁰ en 28 pacientes europeos, la grasa epicárdica resultó ser el único predictor de ECS en el análisis multivariado, comparado incluso con variables mejor establecidas como el grosor íntima media carotídeo y la proteína C reactiva ($p=0.002$, IC [0.7-2.8]). De hecho, la relación entre la grasa epicárdica y la extensión, severidad y presentación clínica de la enfermedad coronaria probablemente esté relacionada con su asociación a este potente marcador inflamatorio. En este sentido, habría sido interesante evaluar en esta investigación los niveles de proteína C reactiva en relación con la grasa epicárdica y la presentación clínica de la cardiopatía isquémica.

En otro estudio publicado en el 2009,¹⁰⁰ Eroglu incluyó 150 pacientes, demostrando un grosor significativamente mayor en la grasa epicárdica de los pacientes con ECS en comparación con aquellos con ACN (6.9 ± 1.5 mm vs. 4.4 ± 0.8 mm; $p < 0.001$), además de la DM y la dislipidemia. Los valores de grasa epicárdica fueron también significativamente mayores en los pacientes con enfermedad multivaso en comparación con aquellos con enfermedad de un solo vaso (7.1 ± 1.4 mm vs. 5.7 ± 1.7 mm $p < 0.001$). De igual manera, el score de Gensini se asoció de manera significativa con la grasa epicárdica ($r = 0.600$, $p < 0.001$), así como los niveles de proteína C reactiva ($p=0.028$).

Ahn y colaboradores⁹⁶ investigaron 527 pacientes que fueron a su primera CI. La grasa epicárdica fue mayor en aquellos con ECS (4.0 vs 1.5 mm, $p<0.001$). A diferencia del presente estudio, demostraron mayor grosor de grasa epicárdica entre aquellos pacientes con enfermedad multivaso respecto a aquellos con enfermedad de un vaso y de estos en relación con los que no tenían enfermedad arterial coronaria (4 mm vs 3 mm vs 1.5 mm respectivamente, $p<0.001$). También fueron mayores los valores medios de grasa epicárdica

en los pacientes con SCA en comparación con aquellos con angor estable o dolor precordial atípico (4 mm vs 3 mm vs 1.5 mm respectivamente $p < 0.001$). Nuevamente en este reporte se asoció la grasa epicárdica con los niveles de proteína C reactiva ($p = 0.040$).

Por otro lado, Sade y colaboradores⁷³ enrolaron 68 mujeres con ACN por CI. Un 40 % de ellas tenían una reserva de flujo coronario disminuida, indicativa de disfunción microvascular. En el análisis multivariado la grasa epicárdica emergió como el único predictor independiente de disfunción microvascular ($p < 0.0001$), por encima de factores de riesgo clínicos, insulinoresistencia y niveles de proteína C reactiva. Más aún, Yun y colaboradores¹³¹ evaluaron a 153 pacientes que ingresaron para angiografía coronaria por dolor torácico, excluyendo del estudio a aquellos con infarto agudo de miocardio previo, insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatías. A estos pacientes se les realizó la medición del tejido adiposo epicárdico mediante ecocardiografía transtorácica, demostrando que los pacientes sin estenosis significativa presentaron un espesor de tejido adiposo epicárdico de $1,76 \pm 1,36$ mm vs $3,39 \pm 1,64$ mm en pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso y $4,12 \pm 2,03$ mm en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos ($p < 0,001$).

En el estudio más reciente que empleó el método ecocardiográfico, Iacobellis y colaboradores¹¹² demostraron que el grosor de la grasa epicárdica fue la variable con mayor correlación significativa con el grado de estenosis coronaria en individuos con ECS, independiente de otros parámetros antropométricos como la CCin y el IMC.

Con el advenimiento reciente y el mayor establecimiento de la TCM en la estratificación y diagnóstico del paciente con enfermedad arterial coronaria, otros estudios^{40,77,132} apoyan los

resultados encontrados hasta el momento entre la grasa epicárdica y la enfermedad coronaria determinada por CI.

En 214 pacientes con indicación de angiografía coronaria no invasiva por tomografía computarizada se demostró que el volumen de la grasa epicárdica se incrementaba de manera significativa a medida que así lo hacía la estenosis luminal ($p<0.001$). Más importante aún, los hallazgos relacionados con la grasa epicárdica y la naturaleza de la placa ateromatosa constituyen una pieza fundamental en la explicación (además de los hallazgos relacionados con la proteína C reactiva) de la asociación determinada en varios estudios entre esta variable de adiposidad y la presentación aguda o estable de la enfermedad coronaria. El volumen de grasa epicárdica fue mayor en pacientes con placas mixtas y no calcificadas que en aquellos sin placas o con placas calcificadas ($p<0.001$).⁴⁰

En esta investigación, el valor de corte de grasa epicárdica con mejor sensibilidad y especificidad (5.2 mm) mostró resultados modestos en correspondencia con el área bajo la curva ROC. Aunque con ligeras diferencias, este resultado es menor al señalado en otros trabajos.^{74,96,100} La grasa epicárdica es una importante fuente de adiponectinas, y la hipoadiponectinemia ha surgido recientemente como un importante factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. En relación con este tema, Hanley y colaboradores⁴² encontraron que la asociación inversa entre la cantidad de tejido adiposo visceral y los niveles de adiponectina era más fuerte en Afroamericanos en comparación con pacientes Hispánicos. Estos hallazgos podrían suponer la hipótesis de posibles diferencias étnicas en relación con la influencia de la grasa epicárdica sobre la enfermedad arterial coronaria.

No obstante, se debe señalar nuevamente que los valores de corte referidos por estos estudios se obtuvieron con medidas ecocardiográficas en tele-diástole y no en tele-sístole. Además, fueron bastante polémicos en cuanto al diseño estadístico usado para determinarlos.

Jeong y colaboradores⁷⁴ dividieron los valores de grasa epicárdica en cuatro cuartiles, tomando el último cuartil (7.6 mm) para la comparación con el resto de las variables en estudio, sin hallar la sensibilidad y especificidad para este valor de corte. Por otro lado, Ahn y colaboradores⁹⁶ comienzan el análisis comparativo para la grasa epicárdica tomando como valor de corte 3 mm, sin explicar mediante qué método estadístico se obtuvo ese valor. Solamente muestran el valor predictivo adicional para la grasa epicárdica según este valor de corte, en relación con la presencia de ECS, cuando es adicionada al conjunto de factores de riesgo clásicos, mejorando el área bajo la curva ROC de 0.739 a 0.783. Por otra parte, Eroglu y colaboradores¹⁰⁰ obtuvieron mejores resultados en relación con los de este estudio al mostrar que el tejido adiposo epicárdico ≥ 5.2 mm tenía un 85 % de sensibilidad y 81 % de especificidad (área bajo la curva ROC 0.914, $p < 0.001$ para predecir ECS. De igual manera, Sade y colaboradores⁷³ encontraron un 85 % de sensibilidad y 75 % de especificidad (área bajo la curva 0.845) para valores de grasa epicárdica ≥ 4.5 mm en la predicción de disminución de la reserva de flujo coronario en mujeres angiográficamente normales.

En resumen, a pesar de los modestos valores de sensibilidad y especificidad obtenidos para la grasa epicárdica en la predicción de ECS, se puede afirmar que, en pacientes cubanos, el grosor de la grasa epicárdica determinado mediante ecocardiografía muestra también una

asociación significativa e independiente con la ECS. Por tanto, el incremento de este depósito graso visceral se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular más elevado.

5.2 Grasa epicárdica y su asociación con la insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.

5.2.1 Características generales de la población en estudio.

En este estudio encontramos un predominio del sexo femenino y edades predominantes de debut entre los 40 y 60 años, lo que coincide con lo reportado en la literatura, donde siempre se destaca una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres y un aumento proporcional del riesgo cardiovascular y de disglucemias con la edad.¹³³ En relación con la elevada presencia de hipertrigliceridemia, estudios realizados en Cuba indican que este parece ser uno de los principales factores de riesgo cardiometabólico presentes en nuestro medio.¹³⁴

El rango y valor medio de grasa epicárdica encontrado en la población en estudio es inferior a los reportados por otros autores en relación con este tema.^{17,24,25} En las primeras evaluaciones ecocardiográficas, Iacobellis y colaboradores¹⁷ reportaron el mayor rango de grasa epicárdica encontrado hasta el momento, variando desde un mínimo de 1 mm hasta valores máximos de 23 mm. En otro análisis realizado por el mismo autor en 30 sujetos obesos el rango fue de 4 a 17.4 mm, con valores medios de 9.8 y 7.4 mm, para hombres y mujeres, respectivamente.²⁵

5.2.2 Grasa epicárdica y su asociación con la presencia de insulinoresistencia entre varios parámetros clínicos, antropométricos y hemoquímicos.

Recientemente, se ha demostrado el papel de las adipocinas como reguladores de la sensibilidad a la insulina. De ellos, el factor de necrosis tumoral α , la interleucina-6 y la

leptina han sido señalados como los miembros más prominentes de esta familia de citocinas proinflamatorias producidos por la grasa epicárdica en su contribución con la presencia de insulinoresistencia.¹³⁵ Igualmente, se ha descrito que los niveles de adiponectinas se encuentran típicamente reducidos en los pacientes con insulinoresistencia⁹⁸ y que esta disminución se comporta como un predictor de diabetes y esteatosis hepática.⁹⁹

Iacobellis y colaboradores²⁵ fueron los primeros en demostrar, en un estudio que incluyó un total de 30 pacientes obesos, una correlación significativa entre el grosor de la grasa epicárdica y los niveles de insulina en ayunas ($r = 0.59$; $p = 0.01$) y a los 120 minutos ($r = 0.45$; $p = 0.03$). En otro estudio posterior,¹⁷ este autor reportó un incremento proporcional y significativo del grosor de la grasa epicárdica en pacientes sensibles, resistentes y altamente resistentes a la insulina (5.4 mm vs. 9.5 mm vs. 11.0 mm, $p < 0.001$).

Aydin y colaboradores¹³⁶ estudiaron 50 pacientes con síndrome metabólico con el objetivo de demostrar la asociación entre la función endotelial y la grasa epicárdica. Ellos demostraron una correlación significativa de la grasa epicárdica con la glicemia en ayunas ($r=0.307$; $p=0.020$), la insulina en ayunas ($r=0.376$; $p=0.002$) y el HOMA-IR ($r=0.370$; $p=0.002$).

Por otro lado, Lo y colaboradores¹³⁷ demostraron en 78 pacientes VIH-positivos y 32 controles negativos, que el volumen de la grasa epicárdica mostró una asociación significativa con la glucosa ($p<0.0001$) e insulina en ayunas ($p=0.001$), una relación que se mantuvo significativa después de controlar variables como la edad, el IMC, la adiponectina, el tejido adiposo visceral y la terapia antirretroviral.

La sensibilidad y especificidad de la grasa epicárdica en la predicción de insulinoresistencia reportada por algunos autores son similares a las encontradas en esta

investigación, sin embargo, el valor de corte de grasa epicárdica encontrado en este estudio es menor a los reportados por otros.^{17,138} Iacobellis y colaboradores demostraron que la grasa epicárdica mayor de 9.5 mm en hombres y 7.5 mm en mujeres tenían una sensibilidad del 85.0 % y 82.0 % y especificidad de 63.0 % y 62.0 %, respectivamente, en la predicción de resistencia a la insulina (área bajo la curva de 0.792, IC 95 % [0.725-0.848]). En ese estudio, el rango de grasa epicárdica fue desde 1.1 mm hasta 22.6 mm.¹⁷ Por otro lado, en un estudio realizado en niños obesos (edad media 10.2±2.5 años), la grasa epicárdica mayor de 4.1 mm mostró un área bajo la curva de 0.750±0.06, p=0.001 con una sensibilidad del 90 % y especificidad de 61 % en la predicción de insulinoresistencia.¹³⁸

5.2.3 Correlación de la grasa epicárdica con la insulinoresistencia y el GIM carotideo.

Iacobellis fue también el primer autor que demostró una correlación significativa entre la grasa epicárdica y el GIMC. En un estudio²¹ que incluyó un total de 60 pacientes portadores de VIH y lipodistrofia secundaria a antiretrovirales, el grupo de pacientes con síndrome metabólico y lipodistrofia mostró valores significativamente mayores de grasa epicárdica y GIMC en comparación con aquellos sin lipodistrofia (8.0 vs 6.5 mm, p < 0.01 y 0.71 vs 0.66 mm, p < 0.01, respectivamente). En este estudio,²¹ la grasa epicárdica mostró además una correlación significativa con los niveles de insulina en ayunas (r=0.65; p < 0.01).

Abaci y colaboradores¹³⁸ demostraron en niños obesos una correlación significativa entre la grasa epicárdica y el GIMC (r=0.343, p=0.02). En otro estudio que incluyó un total de 459 pacientes hipertensos, la grasa epicárdica >7 mm se asoció significativamente con un mayor GIMC y con parámetros de rigidez arterial en comparación con aquellos con grosor ≤7 mm.⁷⁵

Por otra parte, la grasa pericárdica evaluada mediante tomografía computarizada multicorte también ha mostrado una correlación positiva significativa con el GIM medido en la arteria carótida común ($r=0.27$, $P < .0001$) y en la arteria carótida interna ($r=0.17$, $P < .0001$).¹³⁹

Diversos reportes han mostrado que el radio leptina/adiponectina (ambas adipocinas relacionadas con la insulinoresistencia) se asocia significativamente con el GIMC⁸⁶⁻⁸⁸ y otros marcadores ultrasonográficos de aterosclerosis como la dilatación mediada por flujo y la distensibilidad carotídea.⁸⁸ Igualmente, algunas investigaciones han reportado que los niveles incrementados de insulina son predictores de cambios aterogénicos en estadios más tempranos que la propia hiperglicemia.⁶ Recientemente, múltiples estudios han demostrado la asociación entre el GIMC y la presencia de insulinoresistencia,¹⁴⁰⁻¹⁴² una relación basada en la presencia de estrés oxidativo como mecanismo patogénico que relaciona la resistencia a la insulina con la disfunción de las células β y las alteraciones dependientes del endotelio que finalmente conducen a la diabetes manifiesta y la enfermedad cardiovascular.¹⁴

Basados en estas evidencias, se puede deducir que el incremento significativo de la grasa epicárdica en los pacientes con insulinoresistencia y su correlación con la insulina en ayunas y el HOMA-IR, podrían explicar la correlación superior encontrada entre la grasa epicárdica y el GIMC en el grupo de pacientes con resistencia a la insulina.

5.3 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.

5.3.1 Características generales de la población en estudio.

Los pacientes con SM tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y un incremento marcado del GIMC, con una prevalencia de aterosclerosis subclínica superior en comparación con controles.¹⁴³ Ko y colaboradores¹⁴⁴ pesquisaron 122 adultos obesos con antecedentes de salud y encontraron que el 19 % tenía placas de ateroma carotideas y el 10 % un GIMC mayor de 0.9 mm. En este estudio, aproximadamente el 21 % de los pacientes tenían presencia de placa ateromatosa carotidea y la mitad del grupo en estudio tenían algún grado de calcificación arterial coronaria. Por otro lado, en un reciente estudio de 6.142 individuos, se demostró que en el grupo con diagnóstico de SM, la prevalencia de un GIMC aumentado fue de un 27.7 % y 24.0 % y de placa carotidea de un 16.6 % y 11.8 % para hombres y mujeres, respectivamente.¹⁴⁵ Por último, en un pesquizaje realizado en América Latina que incluyó un total de 11.502 participantes, la prevalencia de placa carotidea en mujeres con SM fue de un 11.2 % y en hombres de un 9.5 %.¹⁴⁶

5.3.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y número de componentes del SM.

La grasa epicárdica ha mostrado también una asociación significativa con la presencia de SM. Ahn y colaboradores demostraron no sólo una correlación significativa de la grasa epicárdica con los niveles de glucosa e insulina en ayunas y el HOMA-IR, sino también un grosor significativamente mayor en el grupo de pacientes no diabéticos con SM (3.5 vs 1.6 mm, $p < 0.001$).⁹⁶ Recientemente, se demostró un resultado similar en cuanto a la presencia de valores significativamente mayores de grasa epicárdica en pacientes diabéticos tipo I con criterios de SM (6.15 ± 0.34 mm vs. 4.96 ± 0.25 mm; $p = 0.006$).¹⁴⁷ En este estudio no se realizó una comparación entre aquellos pacientes con diagnóstico de SM y aquellos que no

reunían los criterios del síndrome, pues las diferencias entre ambos grupos en relación con la grasa epicárdica era predecible, basados en los resultados de la investigación anterior, en la que se compararon pacientes con HOMA-IR>2.6 y aquellos no insulinoresistentes. Resultó más interesante determinar entonces si existían diferencias en los valores medios de grasa epicárdica según la presencia de diversos marcadores de aterosclerosis subclínica y el número de componentes del SM en pacientes ya diagnosticados con el síndrome.

Aydin y colaboradores¹³⁶ reportaron en 50 pacientes con SM una correlación inversa significativa ($r = -0.49$, $p = 0.001$) entre el grosor de la grasa epicárdica y la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, un marcador ultrasonográfico de aterosclerosis temprana. Por otro lado, Iacobellis^{21,22} reportó en pacientes con VIH y SM asociado al uso de retrovirales una correlación significativa entre la grasa epicárdica y el GIMC. En un reciente estudio, Sengul y colaboradores¹⁴⁸ demostraron un incremento significativo de la grasa epicárdica (7.2 ± 2.0 vs 5.7 ± 1.9 mm, $p = 0.001$) y el GIMC (0.74 ± 0.1 vs 0.59 ± 0.1 mm, $p < 0.001$) en pacientes con SM respecto a controles. En este reporte, la grasa epicárdica fue la única variable en el análisis multivariado que mostró una correlación significativa e independiente con el GIMC. Hasta donde se conoce, ningún estudio ha reportado la asociación de la grasa epicárdica con la presencia de placa ateromatosa carotídea en pacientes con SM.

Numerosos reportes han demostrado la asociación significativa entre la grasa epicárdica y pericárdica evaluada mediante TCM,^{91,149,150} pero no mediante ecocardiografía, con la calcificación arterial coronaria y su severidad, incluyendo pacientes con SM. Por tanto, este es el primer reporte en determinar la asociación significativa existente entre la grasa

epicárdica evaluada mediante ecocardiografía y la calcificación arterial coronaria en pacientes con SM.

Liu J y colaboradores,¹⁴⁹ en un estudio que incluyó a 1414 pacientes Afro-americanos, demostraron una asociación significativa e independiente entre la grasa pericárdica evaluada mediante TCM y la calcificación arterial coronaria (OR 1.34 [IC 95% 1.10-1.64], $p < 0.004$). En un estudio realizado por Sarin y colaboradores,¹⁵⁰ aquellos pacientes con algún grado de calcificación coronaria tenían volúmenes significativamente mayores de grasa epicárdica en comparación con aquellos sin calcificación (133 ± 49 vs 112 ± 43 ml, $p = 0.005$). Por último, Wang y colaboradores⁹¹ demostraron en un subgrupo de pacientes con SM, una asociación significativa entre el puntaje y volumen de calcio coronario con los cuartiles de volúmenes de grasa epicárdica evaluados por TCM.

Por otro lado, la razón ApoB/ApoA-1 ha mostrado una fuerte asociación con el riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y otras manifestaciones cardiovasculares, como se demostró en el estudio AMORIS¹⁵¹ y en el INTERHEART.¹⁵² Otros estudios han determinado además la asociación significativa que existe entre los niveles de ApoB/ApoA-1 (relación inversa)^{153,154} y la adiponectina (producto metabólico con efecto protector y anti-inflamatorio), así como el GIMC.¹⁵⁵ Solamente un estudio ha demostrado una correlación significativa existente entre la grasa epicárdica y la razón ApoB/ApoA-1 en pacientes con SM ($R^2=0.356$, $p=0.020$).¹³⁶ En esta investigación, también se demostró un aumento significativo de los valores de grasa epicárdica en aquellos pacientes con una razón ApoB/ApoA-1 elevada para ambos sexos.

Estos resultados sugieren que la grasa epicárdica puede ser utilizada como un marcador de riesgo de aterosclerosis subclínica y de riesgo cardiovascular en relación con la razón ApoB/ApoA-1.

Por otro lado, en un reciente estudio de Yorgun y colaboradores¹⁵⁶ que incluyó un total de 83 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria se demostró, de manera similar a este estudio, una relación gradual entre los valores medios de grasa epicárdica y el incremento del número de componentes del SM presentes en cada paciente. Ahn y asociados⁹⁶ demostraron también en 527 pacientes con indicación de coronariografía invasiva, un incremento lineal en los valores de grasa epicárdica a medida que se incrementaba la presencia de componentes del SM (para 0, 1, 2, 3, 4 y 5 componentes los valores medios de grasa epicárdica fueron de 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 3.5 y 4.5 mm, respectivamente, $p < 0.001$). En un reciente estudio de 174 pacientes hipertensos, Pierdomenico y colaboradores¹⁵⁷ demostraron un incremento gradual del grosor de la grasa epicárdica de acuerdo con el aumento del número de componentes del SM (para 1, 2, 3 y 4 componentes los valores de grasa epicárdica fueron de 2.4 ± 0.9 , 2.8 ± 0.8 , 3.9 ± 0.6 y 4.9 ± 0.2 , respectivamente, $p < 0.01$). Resultados similares fueron reportados por Park JS y colaboradores¹⁵⁸ en un estudio de 642 pacientes conducidos a coronariografía invasiva, de los cuales 376 tenían diagnóstico de SM.

El SM debe ser interpretado como una “concatenación de factores de riesgo cardiovascular”.¹⁵⁹ De manera individual, la grasa epicárdica ha mostrado una asociación significativa con cada uno de los componentes del SM: circunferencia de la cintura,^{21,22,25,91,96,137,156} hipertrigliceridemia,^{91,96,137,145,156} disminución del HDL-C,^{96,156} cifras de tensión arterial elevadas^{26,75} y glicemia en ayunas.^{91,96,137,145,156} Por tanto, la

asociación con cada uno de estos componentes por separado explica los hallazgos en esta investigación, que indican un fenómeno “acumulativo” en el incremento del grosor de la grasa epicárdica a medida que se asocian en un mismo individuo un mayor número de componentes del SM.

5.4 Grasa epicárdica y su asociación con el riesgo cardiovascular según el score de riesgo de Framingham, la razón ApoB/ApoA-1 y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos.

5.4.1 Características generales de los pacientes en estudio.

Diversos estudios han encontrado, de manera similar a esta investigación, niveles significativamente mayores de colesterol total, C-HDL y ApoA1 en mujeres respecto a los hombres en poblaciones de pacientes asintomáticos de enfermedad cardiovascular.^{14,160,161}

También se ha encontrado de manera consistente un GIMC menor en las mujeres respecto a los hombres^{14,160} y mayor calcificación arterial coronaria en hombres respecto a las mujeres.¹⁶²

En el único reporte realizado en adultos asintomáticos, los valores medios de grasa epicárdica encontrados por Nelson y colaboradores¹⁴ fueron similares a los de este estudio, sin embargo, ellos midieron la grasa en tele-diástole.

5.4.2 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y el SRF.

Nelson MR y colaboradores¹⁴ incluyeron un total de 356 adultos asintomáticos en un estudio retrospectivo diseñado con el objetivo de establecer la relación entre la grasa epicárdica y el SRF, la aterosclerosis carotídea subclínica y la calcificación arterial

coronaria. En resultado similar al presente estudio, la grasa epicárdica mostró diferencias significativas cuando los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia de un GIMC menor o mayor del 75 percentil (4.5 ± 1.3 vs 4.9 ± 1.6 mm, respectivamente, $p=0.0091$). Igualmente, los valores de grasa epicárdica fueron significativamente mayores en aquellos con presencia de placa ateromatosa carotídea (5.2 ± 1.6 vs 4.5 ± 1.4 mm, respectivamente, $p=0.0001$).

En el primer estudio realizado al respecto, Iacobellis y colaboradores^{21,22} demostraron, por primera vez, una correlación significativa entre la grasa epicárdica medida por ecocardiografía y el GIMC ($r=0.78$; $p<0.001$) en pacientes infectados con VIH, lipodistrofia y alta actividad antiretroviral. Natale y colaboradores⁷⁵ estudiaron 459 pacientes hipertensos, mostrando una correlación positiva entre la grasa epicárdica y el GIMC. Además, los pacientes con grasa epicárdica ≥ 7 mm tenían un aumento significativo en el GIMC en comparación con aquellos con grasa epicárdica < 7 mm ($p<0.001$).

Soliman y colaboradores¹³⁹ evaluaron a 996 pacientes mediante TCM, demostrando una correlación positiva significativa entre la grasa pericárdica y el GIMC a nivel de la arteria carótida común ($r=0.27$, $p<0.0001$) y de la arteria carótida interna de ambos lados ($r=0.17$, $p<0.0001$). Sin embargo, debe señalarse que la TCM es más complicada, costosa y ciertamente menos disponible que la ecocardiografía transtorácica, en la medición de la grasa epicárdica y pericárdica.

Otro de los resultados interesantes en este estudio fue la asociación significativa que mostró la grasa epicárdica en relación con los incrementos de los cuartiles de calcificación arterial coronaria en mujeres, a diferencia de los hombres. DiTomasso y colaboradores⁸⁹ incluyeron un total de 1160 pacientes para ser evaluados mediante TCM. Mayores tertiles de grasa

visceral se asociaron significativamente con mayores cantidades de calcificación aórtica abdominal y coronaria (OR = 1.90, 1.57; $p=0.02$, 0.05 en mujeres y hombres, respectivamente), una asociación que fue más estrecha en las mujeres en comparación con los hombres. Los posibles argumentos de estas diferencias encontradas para ambos sexos en relación con la asociación entre la grasa visceral y la calcificación coronaria parecen ser sumamente interesantes. A pesar de que los niveles de grasa visceral en este estudio fueron menores para las mujeres, la evidencia sugiere que estas son más sensibles a los efectos inflamatorios de la adiposidad visceral. De Vos y colaboradores⁹⁰ demostraron una relación gradual y significativa entre el tejido adiposo epicárdico peri-coronario y la calcificación arterial coronaria ($p=0.026$) en 573 mujeres post-menopáusicas asintomáticas. Las mujeres post-menopáusicas tienden a adoptar un patrón masculino en la distribución de la grasa corporal total y de los lípidos circulantes debido a cambios en los niveles de esteroides en sangre. Diversos estudios enfocados en el efecto de las hormonas en las mujeres durante este periodo han encontrado que la terapia hormonal de reemplazo puede mitigar la acumulación de grasa visceral.¹⁶³ También el síndrome metabólico ha sido considerado como uno de los factores de riesgo más importantes en mujeres en comparación con los hombres.¹⁶⁴ En este sentido, los niveles incrementados de grasa visceral que frecuentemente acompañan al síndrome metabólico pueden corresponderse con las probabilidades de riesgo incrementadas encontradas en estos estudios en relación con la grasa visceral en las mujeres.

El tejido adiposo epicárdico y pericárdico ha mostrado también incrementos significativos y proporcionales en relación con la severidad de la calcificación arterial coronaria para ambos sexos ($p<0.05$).¹⁶⁵ Igualmente, Alexopoulos y colaboradores⁴⁰ reportaron que el

tejido adiposo epicárdico evaluado mediante esta modalidad de imagen fue un predictor independiente de calcificación arterial coronaria (OR 3.916, $p<0.01$), placas ateroscleróticas de cualquier tipo (OR 4.532, $p<0.01$), placas no calcificadas (OR 3.849, $p<0.01$) y enfermedad coronaria obstructiva (OR 3.824, $p<0.05$).

Rosito y asociados¹⁶⁶ incluyeron 1155 participantes libres de enfermedad cardiovascular provenientes del *Framingham Heart Study* con el objetivo de ser evaluados mediante TCM. En este estudio la grasa pericárdica, pero no la intratorácica, se asoció significativamente con la calcificación arterial coronaria después del análisis multivariado (OR 1.21, IC 95% 1.01-1.46, $p=0.04$). Otros estudios se han sumado a estos mostrando similares resultados.^{167,168}

Otros de los hallazgos más novedosos de esta investigación, es el aumento significativo de los valores de grasa epicárdica encontrado para ambos sexos en relación con la presencia o no de una razón ApoB/ApoA-1 elevada. Este es el primer estudio que demuestra esta asociación en pacientes asintomáticos.

Uno de los posibles vínculos entre el tejido adiposo visceral y la razón ApoB/ApoA-1 puede deberse a la adiponectina (hormona derivada de los adipocitos con papel protector), apoyado sobre todo por aquellas evidencias que indican una asociación positiva entre los niveles de adiponectina y de ApoA-1. Por tanto, una disminución en los niveles de adiponectina implicaría una disminución en los niveles de ApoA-1 y, por consiguiente, un aumento en la razón ApoB/ApoA-1, el cual se asocia con un incremento en el riesgo cardiovascular.¹⁶⁹

Barbier CE y colaboradores¹⁷⁰ demostraron por primera vez en 247 pacientes una asociación significativa e independiente entre el tejido adiposo visceral medido por

resonancia magnética y la razón ApoB/ApoA-1 así como los niveles de ApoA-1. Aydin y colaboradores¹³⁶ demostraron también una correlación positiva significativa entre la grasa epicárdica evaluada mediante ecocardiografía y la razón ApoB/ApoA-1 ($R^2=0.356$, $p=0.020$).

En un estudio de 1258 pacientes con diversos grados de intolerancia a la glucosa, la razón ApoB/ApoA1 mostró una correlación significativa e independiente con los niveles de adiponectina.¹⁷¹

Por otra parte, Nelson MR y colaboradores¹⁴ demostraron recientemente una diferencia significativa en la prevalencia de placa carotídea en pacientes clasificados como bajo riesgo según el SRF, en aquellos con grasa epicárdica ≥ 5.0 mm (39 vs 23 %, $p<0.025$). Igualmente se detectó una diferencia significativa en los valores de grasa epicárdica observados entre aquellos pacientes con bajo y moderado riesgo según el SRF (4.5 ± 1.4 vs 5.5 ± 1.6 mm, $p=0.0011$, respectivamente). En este estudio también se encontró una mayor, pero no significativa, prevalencia de placa carotídea en aquellos pacientes con bajo riesgo según SRF y grasa epicárdica ≥ 5.2 mm. Aún más importante, esta investigación sugiere por primera vez que la grasa epicárdica ≥ 5.2 mm puede identificar individuos de alto riesgo cardiovascular según la razón ApoB/ApoA-1 en pacientes previamente clasificados como bajo riesgo según el SRF. Si bien el presente estudio no realizó un seguimiento prospectivo de estos pacientes para determinar el valor predictivo de la grasa epicárdica en la presencia de eventos cardiovasculares, su asociación significativa e independiente con diversos marcadores de aterosclerosis subclínica así como la razón ApoB/ApoA-1 permite identificar individuos con una alta probabilidad de enfermedad cardiovascular. Este resultado tiene un gran significado clínico, pues en este estudio encontramos un importante

número de pacientes clasificados como de bajo riesgo según el SRF, que presentan estadios avanzados de aterosclerosis y razón ApoB/ApoA-1 elevadas y no son identificados como alto riesgo cardiovascular.

De manera similar, la grasa epicárdica mostró valores significativamente mayores entre aquellos pacientes estratificados como de riesgo moderado en comparación con aquellos clasificados como de bajo riesgo.

En un seguimiento de 4 años de pacientes asintomáticos libres de enfermedad cardiovascular, se demostró que el volumen de la grasa pericárdica medido mediante TMC era significativamente mayor en aquellos que presentaron eventos cardiovasculares mayores en comparación con los que no tuvieron eventos ($101.8 \pm 49.2 \text{ cm}^3$ vs. $84.9 \pm 37.7 \text{ cm}^3$, $p=0.007$, respectivamente). Aun más importante, la predicción de eventos cardiacos mayores mediante el análisis del área bajo la curva ROC y la especificidad mejoraron cuando el volumen de grasa pericárdica se añadió al SRF y el score de calcio coronario (0.73 vs. 0.68 , $p=0.058$), (0.72 vs. 0.66 , $p=0.008$) respectivamente.¹⁷² Sin embargo, la evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica es ciertamente menos costosa, invasiva y complicada en comparación con la TCM.

5.5 Grasa Epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.

5.5.1 Características clínicas, antropométricas y hemoquímicas generales en niños obesos en comparación con controles.

En el presente estudio, el antecedente familiar de DM fue significativamente superior en el grupo de niños obesos. Este resultado evidencia la importancia de realizar un mayor énfasis en la búsqueda de trastornos del metabolismo de los carbohidratos y estrategias preventivas

en niños con familiares de primer grado que padecen de DM. En un reciente estudio realizado en Cuba, que incluyó 46 niños y adolescentes obesos, el 78% presentó insulinoresistencia, que no estuvo relacionada con el grado de obesidad ni con el pliegue tricípital de grasa, pero sí con la historia familiar de DM tipo 2.¹⁷³

Por otra parte, los niños con obesidad tienen tres veces más riesgo de presentar HTA que los niños sin obesidad. Existen varios estudios que documentan la asociación entre obesidad y elevación de TA en niños y en todos ellos se observan mayores cifras de TA en pacientes con sobrepeso/obesidad cuando se comparan con niños con normopeso.¹⁷⁴ Ferrer y colaboradores¹⁷⁵ reportaron en Cuba valores medios de TAS y TAD significativamente mayores en niños obesos y sobrepeso en relación con los delgados y los de peso normal. El presente estudio coincide respecto al incremento significativo de la PAS en los niños obesos.

Igualmente, diferentes reportes han mostrado que las alteraciones del metabolismo lipídico son uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. El perfil lipídico en niños con obesidad suele ser anormal, con elevación de triglicéridos y disminución de HDL. Los niveles de LDL suelen ser normales, pero las partículas son más pequeñas, densas y con mayor poder aterogénico.¹⁷⁶ En este estudio encontramos valores significativamente mayores de triglicéridos en el grupo de niños obesos, además de un incremento significativo en las cifras de insulinoemia, HOMA-IR y Ácido Úrico respecto a los controles.

Al respecto, se ha señalado que los adipocitos, considerados glándula endocrina, secretan una variedad de moléculas activas (adipocitocinas) como la leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 que contribuyen a la resistencia periférica a la

insulina.¹⁷⁷ De hecho, la obesidad es la causa más frecuente de resistencia a la insulina en niños y adolescentes y por lo tanto precursora de la DM tipo 2. Los reportes de prevalencia de resistencia a la insulina en niños obesos determinada por el índice de resistencia HOMA-IR son muy amplios: en niños obesos bolivianos¹⁷⁸ la prevalencia de resistencia a la insulina fue de un 39.4% y en niños obesos mexicanos¹⁷⁹ de un 49.5%.

5.5.2 Grasa epicárdica, parámetros de geometría ventricular y aterosclerosis subclínica en niños obesos.

La elevada prevalencia de obesidad en la niñez se asocia con el desarrollo prematuro de factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina.¹⁸⁰

De hecho, recientes estudios indican que el proceso de aterosclerosis en los niños comienza desde edades tempranas y se encuentra vinculado con la obesidad.¹⁸¹ En niños obesos, se ha demostrado un incremento del GIMC,¹⁸²⁻¹⁸⁴ un fenómeno relacionado con los niveles de adiponectina,^{181,182} incluso en mayor grado que los factores de riesgo cardiovascular y el estado inflamatorio.¹⁸² Recientemente, se ha reportado también en algunos estudios la relación entre la obesidad y la velocidad de propagación del pulso carotídeo (VLPP),¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ un marcador establecido de rigidez arterial.

En adultos, tanto el GIMC como la VLPP pueden mejorar la predicción del riesgo cardiovascular y son predictores de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular,¹⁸⁸ pero estos resultados aún no son extrapolables a la edad pediátrica.

Por otro lado, las alteraciones cardíacas en la obesidad incluyen adaptación estructural con hipertrofia ventricular izquierda, dilatación ventricular y auricular y anomalías funcionales,

con disfunción diastólica, que han sido demostradas tempranamente en niños y adolescentes obesos.^{189,190}

En este estudio, los niños y adolescentes mostraron cambios significativos en la geometría aurículo-ventricular, el GIMC y la VLPP. Estos hallazgos señalan la importancia del diagnóstico de la obesidad y la búsqueda de sus posibles complicaciones durante la niñez. Ippisch y colaboradores¹⁹¹ demostraron que el incremento de la masa del VI y las alteraciones de la función diastólica mejoraron después de la pérdida de peso mediante tratamiento quirúrgico en adolescentes con obesidad mórbida. En su estudio sugieren que las intervenciones de pérdida de peso en adolescentes pueden modificar los parámetros de geometría ventricular en mayor grado que la obtenida con técnicas similares en adultos expuestos a los efectos de la obesidad a largo plazo. De manera similar a este estudio, Ozdemir y colaboradores¹⁹² encontraron un incremento significativo de la masa del VI y el diámetro de la AI en niños obesos respecto a controles. Las posibles causas de dilatación de la AI incluyen el incremento de la precarga y las alteraciones de la función diastólica inducidas por el incremento de la masa del VI.¹⁹³

En este estudio, el grosor de la grasa epicárdica fue significativamente mayor en niños y adolescentes obesos respecto al grupo control, y mostró una correlación positiva y significativa con los parámetros antropométricos, la insulinemia, el HOMA-IR y los parámetros de geometría ventricular (masa del VI, volumen de AI) y ultrasonográficos (GIMC y VLPP).

En un estudio de casos-control realizado por Ozdemir y colaboradores¹⁹² que incluyó 106 niños obesos y 62 controles el grosor de la grasa epicárdica fue significativamente mayor en el primer grupo (6.99 ± 1.45 vs 3.93 ± 0.68 mm, $p=0.001$, respectivamente). Otros estudios

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

realizados en los últimos dos años han encontrado resultados similares al nuestro en diferentes rangos de grosor de la grasa epicárdica (7.17 ± 2.72 vs 2.04 ± 0.63 , $p=0.001$;¹⁹⁴ 5.57 ± 1.45 vs 2.98 ± 0.41 mm, $p=0.001$;¹⁹⁵ 5.48 ± 1.95 mm vs 2.51 ± 0.82 ¹⁹⁶ y 1.5 ± 0.5 vs 1.1 ± 0.1 mm, $p < 0.05$;¹⁹⁷ en niños obesos respecto a controles). Jin y asociados¹⁹⁷ encontraron una correlación positiva y significativa para ambos sexos entre el grosor de la grasa epicárdica y parámetros antropométricos (IMC y CCin) en 65 adolescentes obesos. Resultados similares han sido reportados en otras publicaciones.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

Contrario a los resultados de esta investigación, Abaci y colaboradores¹³⁸ no mostraron una correlación significativa entre la grasa epicárdica y los niveles de HOMA-IR en el primer estudio realizado en niños obesos con tal propósito, mientras que Ozdemir y colaboradores¹⁹² si demostraron una asociación significativa entre ambos parámetros.

Respecto a los parámetros aurículo-ventriculares, Iacobellis fue el primer autor en reportar una asociación entre el grosor de la grasa epicárdica y la dilatación de la AI¹⁹⁸ y del VD¹⁹⁹ en adultos obesos, al demostrar una correlación positiva y significativa entre ambos ($r = 0.82$, $p < 0.01$). En niños obesos, Ozdemir y colaboradores¹⁹² encontraron una correlación significativa de la grasa epicárdica con la masa del VI ($r=0.33$, $p=0.001$) y el diámetro de la AI ($r=0.37$, $p=0.001$). Igualmente, Azza y asociados¹⁹⁴ mostraron una correlación significativa del grosor de la grasa epicárdica con la masa del VI ($r=0.43$, $p=0.001$) y el diámetro de la AI ($r=0.66$, $p=0.001$).

Es posible que un mecanismo masa-dependiente sea el que determine el perfil metabólico del adipocito epicárdico, el cual en condiciones patológicas secreta una alta cantidad de adipocitoquinas proinflamatorias, que conllevan a un estado de resistencia insulínica, y esta podría servir como intermediario entre la grasa visceral y la morfología del VI. Varios

mecanismos pueden explicar el efecto inductor de la resistencia insulínica sobre la masa del VI, como por ejemplo la acción mitogénica directa de la insulina en la célula miocárdica mediante la vía de la proteinquinasa asociada a mitógenos (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*) y la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina, particularmente la angiotensina II cuya acción sobre los receptores AT1 es capaz de producir proliferación celular miocárdica y a nivel de la capa glomerular de la corteza suprarrenal estimular la síntesis y secreción de aldosterona, produciendo reabsorción de agua y sodio, expansión del volumen extracelular y por último hipertrofia del VI.²⁰⁰

Hasta donde se conoce, no existen reportes que hayan abordado la asociación entre la grasa epicárdica y el GIMC en niños obesos. En el presente estudio, ambos parámetros mostraron una correlación positiva y significativa en la población en estudio. Estos resultados coinciden con estudios realizados en adultos, los cuales han sido comentados previamente.^{14,21,22,75}

Por otra parte, se decidió dividir los niños obesos en dos grupos según el grosor de la grasa epicárdica, con el objetivo de determinar si la asociación entre el incremento de la grasa epicárdica y los parámetros ecocardiográficos y ultrasonográficos, era independiente de múltiples variables confusoras como el IMC, la CCin o los niveles de insulinemia y HOMA-IR. En este sentido, encontramos que los niños obesos con grosor de la grasa epicárdica ≥ 2.7 mm mostraron valores significativamente mayores de VLPP y CCin respecto a niños obesos con grasa epicárdica menor, diferencias que fueron independientes del resto de las variables incluidas.

La VLPP es un marcador subrogado establecido de rigidez arterial, y en la población general se ha demostrado que es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y de incidencia de enfermedad arterial coronaria durante el seguimiento.^{201,202}

Los mecanismos de la relación entre la grasa epicárdica y la rigidez arterial no están completamente establecidos e incluyen: 1) reducción en la expresión de catalasa relacionada con el estrés oxidativo;²⁰³ 2) incremento en la expresión de fosfolipasa A2 tipo II relacionada con la disfunción endotelial²⁰⁴ y 3) inducción en la expresión de moléculas de adhesión celular que participan con el proceso de aterosclerosis.²⁰⁵

En adultos, Natale y colaboradores⁷⁵ fueron los primeros en demostrar en 459 pacientes hipertensos una correlación positiva y significativa de la grasa epicárdica con la presión del pulso y diversos parámetros ultrasonográficos de rigidez arterial. Recientemente, Kim y colaboradores²⁰⁴ demostraron en 655 adultos una relación independiente entre el grosor de la grasa epicárdica y la rigidez arterial mediante velocidad de la onda del pulso brazo-tobillo.

En el único estudio realizado hasta el momento en adolescentes obesos con tal fin, Kim y colaboradores,¹⁹⁷ de manera similar a los resultados de esta investigación, encontraron que la velocidad de la onda del pulso brazo-tobillo, junto a la grasa visceral y los niveles de adiponectina, fueron las únicas variables con asociación significativa e independiente con el grosor de la grasa epicárdica en el análisis multivariado.

Por otro lado, la asociación significativa e independiente entre el grosor de la grasa epicárdica y la CCin sugiere que éste es un excelente indicador de la grasa visceral, no sólo en adultos como había sido demostrado previamente, sino también en niños obesos.

Según los resultados de este estudio, la grasa epicárdica ≥ 2.7 mm puede identificar, dentro del grupo de niños obesos, un subgrupo con mayor riesgo cardiovascular por el incremento de la rigidez arterial carotídea.

5.6 Grasa Epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos. Comentario final.

La aterosclerosis es un evento crónico, silencioso y larvado, generalmente ignorado y desconocido por el paciente y sus familiares, que tiene como órgano diana la pared arterial. Es considerada como un proceso gradual que va progresando desde la primera o segunda década de la vida, hasta la aparición de manifestaciones clínicas en décadas posteriores, provocando graves consecuencias en la salud de las personas.

El presente estudio incluyó un total de 1000 pacientes cubanos divididos en cinco grupos, con un rango de edad de 9-70 años y diferentes constelaciones de factores de riesgo cardiometabólico y grados de aterosclerosis a nivel de las carótidas y arterias coronarias (desde niños y adolescentes obesos a adultos asintomáticos, pacientes con sospecha de insulinoresistencia, con diagnóstico de síndrome metabólico y, por último, con ECS diagnosticada por coronariografía invasiva). Cada uno de estos grupos puede interpretarse como estadios en los que el riesgo cardiometabólico y la severidad de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular son progresivamente mayores.

En cada uno de estos estadios, desde edades tempranas hasta la adultez, la grasa epicárdica mostró una asociación significativa e independiente con diversos factores de riesgo cardiometabólico, aterosclerosis subclínica carotídea y calcificación arterial coronaria, hasta la enfermedad coronaria significativa como expresión final de afección cardiovascular

Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos

aterosclerótica. En el orden práctico, la grasa epicárdica ≥ 4.9 mm posee un buen valor predictivo de insulinoresistencia en adultos y valores mayores de 5.2 mm identifican a adultos asintomáticos con riesgo cardiovascular elevado según la razón ApoB/ApoA-1 (un marcador de riesgo emergente con escasa disponibilidad en el país), cuando éstos son clasificados como bajo riesgo según el SRF. En niños obesos, la grasa epicárdica ≥ 2.7 mm identifica un subgrupo de mayor riesgo cardiovascular por incremento de la rigidez arterial. En un análisis ulterior, no relacionado directamente con los objetivos específicos propuestos, pero sí de manera integradora con el objetivo general, se encontró un aumento proporcional y significativo del grosor de la grasa epicárdica relacionado con el incremento del riesgo cardiometabólico y de la enfermedad aterosclerótica, representado en cada uno de los subgrupos de estos cinco estudios (niños y adolescentes obesos [2.76 ± 1.2 mm] vs adultos asintomáticos con aterosclerosis carotídea [5.17 ± 2.1 mm] vs pacientes con diagnóstico de insulinoresistencia [5.34 ± 2.3 mm] vs pacientes con síndrome metabólico y placa ateromatosa carotídea [6.39 ± 1.8 mm] vs pacientes con ECS [6.61 ± 2.8 mm], $p < 0.0001$) (Gráfico No.16).

Estos hallazgos sugieren que la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica es una herramienta promisoría en la detección de individuos con un perfil más elevado de riesgo cardiovascular, desde edades tempranas hasta la adultez, que permite una mejor identificación y reclasificación de los pacientes con riesgo cardiometabólico y, por tanto, de aquellos que podrían beneficiarse de una terapia preventiva más intensa.

Capítulo 6. Conclusiones.

- 1) El aumento del grosor de la grasa epicárdica se relaciona con la presencia de enfermedad arterial coronaria significativa.
- 2) La grasa epicárdica mayor de 4.9 mm posee un buen valor predictivo de insulinoresistencia, superior al mostrado por la CCIn, con una correlación significativa con el grosor íntima-medio carotideo en pacientes con resistencia a la insulina.
- 3) En pacientes con síndrome metabólico, la grasa epicárdica muestra una asociación significativa e independiente con la aterosclerosis carotidea subclínica, el aumento de la razón ApoB/ApoA-1 y la calcificación arterial coronaria.
- 4) La grasa epicárdica mayor de 5.2 mm puede identificar adultos asintomáticos con alto riesgo cardiovascular de acuerdo con la razón ApoB/ApoA-1 en pacientes con bajo riesgo según el SRF y es significativamente mayor en aquellos con aterosclerosis carotidea subclínica y calcificación arterial coronaria.
- 5) Los niños y adolescentes obesos muestran cambios significativos en la geometría aurículo-ventricular, el grosor íntima-medio y la velocidad local de propagación del pulso carotideo, en relación con el incremento de la grasa epicárdica. El grosor mayor de 2.7 mm identifica un subgrupo de mayor riesgo cardiovascular por incremento de la rigidez arterial.

Capítulo 7. Recomendaciones.

- 1) Implementar futuras investigaciones prospectivas, multiétnicas y con muestras más amplias, que demuestren el beneficio adicional de la grasa epicárdica en la estratificación de riesgo cardiovascular respecto a otros marcadores de riesgo bien establecidos como la razón ApoB/ApoA-1, el grosor íntima-medio carotideo y la calcificación arterial coronaria.
- 2) Desarrollar programas de cuantificación del volumen de la grasa epicárdica por tomografía computarizada multicortes que permitan comparar esta técnica en cuanto a valor predictivo, ventajas y limitaciones, respecto a la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica en estudios prospectivos.

Capítulo 8. Referencias Bibliográficas.

- 1) Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2010. La Habana 2011. ISSN 0574-6132.
- 2) Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:e50-103.
- 3) Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1169-77.
- 4) Yáñez MA, Yáñez M, Calderin R, Cruz J. Síndrome de insulinoresistencia, una amenaza para la salud. Rev Cubana Endocrinol. 2008; 19(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532008000300006&Ing=es.
- 5) Calderín RO, Yáñez MA, Márquez I, Senra G, Denis R, Infante A, et al. Síndrome Metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Endocrinol. 2005; 16(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532005000300003&Ing=es.

- 6) Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lu LQ. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010; 7:278-83.
- 7) Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2005; 23:609-16.
- 8) Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: New concepts and clinical implications. *Circ J.* 2009; 73:27-34.
- 9) Després JP, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med.* 2008; 40:514-23.
- 10) Wilson PWF, Meigs JB. Cardiometabolic Risk: a Framingham Perspective. *Int J Obes.* 2008; 32:S17-S20.
- 11) Douglas PS, Blumenthal RS. President's page: prevention's place in cardiology: what the future holds. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1777-8.
- 12) Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1209-27.
- 13) Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:802-8.
- 14) Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Usha E, Mohsen AH, Steven JL. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 24:339-45.

- 15) Iacobellis G. Echocardiographic epicardial fat: a new tool in the white coat pocket. *Nutr Metab Cardiovas Dis.* 2008; 18:519-22.
- 16) Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adiposity tissue prediction. *Obes Res.* 2003; 11:304-10.
- 17) Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity.* 2008; 16:887-92.
- 18) Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morriconi L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol.* 2007; 121:132-4.
- 19) Silaghi AC, Poanta L, Valea A, Pais R, Silaghi H. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Med Ultrason.* 2011; 13:15-20.
- 20) Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5163-8.
- 21) Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol.* 2007; 99:1470-2.
- 22) Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral

- adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Curr HIV Res.* 2007; 5:275-9.
- 23) Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep.* 2008; 8:20-24.
- 24) Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol.* 2008; 128:424-6.
- 25) Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6300-2.
- 26) Sironi AM, Pingitore A, Ghione S, De Marchi D, Scattini B, Positano V, et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension.* 2008; 51:282-8.
- 27) Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Leonetti F, Sharma AM, et al. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity. (Silver Spring)* 2008; 16:179-83.
- 28) Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:1417-8.
- 29) Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am J Cardiol.* 2007; 99:1242-5.
- 30) Lanes R, Soros A, Flores P, Gunczler K, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent

- effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3978-82.
- 31) Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity.* (Silver Spring) 2008; 16:1693-7.
- 32) Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19:760-76.
- 33) Maeng-Kyu K, Tsugio T, Mi-Ji K, Hiroyuki S, Seiji M, Kiyoji T. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol.* 2009; 106:5-11.
- 34) Park JH, Park YS, Kim YJ, Lee IS, Kim JH, Lee JH, et al. Effects of Statins on the Epicardial Fat Thickness in Patients with Coronary Artery Stenosis Underwent Percutaneous Coronary Intervention: Comparison of Atorvastatin with Simvastatin/Ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010; 18:121-6.
- 35) Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:381-7.
- 36) Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity.* (Silver Spring) 2008; 16:600-7.
- 37) Hoffman DJ, Wang ZM, Gallagher D, Heymsfield SB. Comparison of visceral adipose tissue mass in adult African Americans and Whites. *Obes Res.* 2005; 13:66-74.

- 38) Hunter GR, Chandler-Laney PC, Brock DW, Lara-Castro C, Fernández JR, Gower BA. Fat distribution, aerobic fitness, blood lipids, and insulin sensitivity in African-American and European-American women. *Obesity*. (Silver Spring) 2010; 88:274-81.
- 39) Willens HJ, Gomez-Marin O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis*. 2008; 18:311-6.
- 40) Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010; 210:150-4.
- 41) Divers J, Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, Hightower RC, Register TC, et al. Ethnic Differences in the Relationship between Pericardial Adipose Tissue and Coronary Artery Calcified Plaque: African-American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:5382-9.
- 42) Hanley AJ, Bowden D, Wagenknecht LE, Balasubramanyan A, Langfeld C, Saad MF, et al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2665-71.
- 43) Lovejoy JC, Sasagawa M. Obesity, Nutrition, and Physical Activity in Blacks and Whites: Implications for Cardiovascular Disease. *Curr Cardio Risk Rep*. 2010; 4:202-8.

- 44) Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, et al. Contribution of glucose tolerance and sex to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4472-82.
- 45) Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews.* 2006; 8:253-61.
- 46) Ouwens M, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2011; 14:2223-34.
- 47) Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, Abolfathi A, Darabi M, Darabi M, et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7:125-31.
- 48) Pantanowitz L. Fat infiltration in the heart. *Heart.* 2001; 85: 253.
- 49) Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J.* 2007; 153:907-17.
- 50) Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice Cardiovas Med.* 2005; 2:536-43.
- 51) Clément K, Basdevant A, Dutour A. Weight of pericardial fat on coronaropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29:615.
- 52) Nelson AJ, Worthley MI, Psaltis PJ, Carbone A, Dundon BK, Duncan RF. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volumen. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009; 11:15-18.

- 53) Carr JJ, Ding J. Response to “Epicardial and pericardial fat: close, but very different”. *Obesity*. 2009; 17:626-7.
- 54) Ding J, Hsu F, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009; 90:499-504.
- 55) Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, Mahabadi A, Vasan RS, Odonell CJ. Prevalence, distribution and risk factor correlates of high pericardial and intra-thoracic fat depots in the Framingham Heart Study. *Cir Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:559-66.
- 56) MacGavock J, Víctor RU, Roger H, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, Revisited. *Ann Int Med*. 2006; 114:517-24.
- 57) Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006; 3:35-42.
- 58) Iozzo P. Myocardial, Perivascular and Epicardial Fat. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl.2):S371-9.
- 59) Verhagen SN, Visseren FLJ. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214:3-10.
- 60) Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K, Fujiwara M, Ogawa T, Yamazaki K, et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 120:376-83.
- 61) Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3611-5.

- 62) Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008; 40:442-5.
- 63) Iacobellis G, Singh N, Sharma AM. Cardiac adiposity and cardiovascular risk: potential role of epicardial adipose tissue. *Current Cardiology Reviews.* 2007; 3:11-14.
- 64) Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev.* 2006; 27:762-78.
- 65) González-Juanatey JR, Paz FL, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. *Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. Rev Esp Cardiol.* 2009; 62:9-16.
- 66) Iacobellis G, Cotesta D, Petramala L, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, et al. Intracoronary adiponectin levels rapidly and significantly increase after coronary revascularization. *Int J Cardiol.* 2008; 144:160-3.
- 67) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291: 1730-7.
- 68) Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007; 28:292-8.
- 69) Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2003; 89:667.
- 70) Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1155-62.

- 71) Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005; 11:1096-103.
- 72) Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2007; 42:1065-74.
- 73) Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H, Ozbiçer S, Hayran M, Haberla A, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2009; 204:580-5.
- 74) Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71:536-9.
- 75) Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:549-55.
- 76) Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Yusuke JO, Yuichiro M, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J.* 2009; 73:1927-33.
- 77) Bettencourt N, Toshke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol.* 2012; 158:26-32.

- 78) Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005; 365:1817-20.
- 79) Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2007; 75:690-701.
- 80) Estevez E, Castro A, López-Vermejo A, Vendrell J, Ricart W, Fernández-Real JM. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy man independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2007; 30:939-45.
- 81) Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res*. 2007; 101:545-59.
- 82) Pang S, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol*. 2006; 3:29-34.
- 83) Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1783:886-95.
- 84) Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007; 56:451-8.
- 85) Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007; 115:972-80.

- 86) Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P, et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke*. 2007; 38:2844-6.
- 87) Takamura N, Hayashida N, Hagane K, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, et al. Leptin to high-molecular-weight adiponectin ratio is independently correlated with carotid intima-media thickness in men, but not in women. *Biomarkers*. 2010; 15:340-4.
- 88) Saarikoski LA, Huupponen RK, Viikari JS, Marniemi J, Juonala M, Kähönen M, et al. Adiponectin is related with carotid artery intima-media thickness and brachial flow-mediated dilatation in young adults--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med*. 2010; 42:603-11.
- 89) DiTomasso D, Carnethon MR, Wright CM, Matthew AA. The associations between visceral fat and calcified atherosclerosis are stronger in women than man. *Atherosclerosis*. 2010; 108:531-6.
- 90) De Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijjs MFL, Van der Schouw YT, Rutten A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J*. 2008; 29:777-83.
- 91) Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol*. 2009; 70:876-82.
- 92) Gorter PM, Van Lindert AS, De Vos AM, Meijjs MFL, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic

- syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 197:896-903.
- 93) Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chang YC, Chen WJ, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:662-9.
- 94) Silaghi A, Piercecchi-Marti MD, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*. 2008; 16:2424-30.
- 95) Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30:459-64.
- 96) Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008; 94:e7.
- 97) Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Leonetti F, Sharma AM, et al. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity*. 2008; 16:179-83.
- 98) Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 2004; 53:585-90.

- 99) Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:200-6.
- 100) Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19:211-7.
- 101) Djaberi R, Schuijf JD, Van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2008; 102:1602-7.
- 102) Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009; 119:1661-70.
- 103) Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295:E313-22.
- 104) Bayes HE. Adiposopathy. Is “Sick Fat” a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:2461-73.
- 105) Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2594-9.

- 106) Zhang H, Zhang C. Regulation of microvascular function by adipose tissue in obesity and type 2 diabetes: evidence of an adipose-vascular loop. *Am J Biomed Sci.* 2009; 1:133-42.
- 107) Eiras S, Teijeira-Fernandez E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 2008; 43:174-80.
- 108) Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes.* 2008; 32:268-74.
- 109) Iacobellis G, Gioia CR, Di VM, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, et al. Epicardial Adipose Tissue and Intracoronary Adrenomedullin Levels in Coronary Artery Disease. *Horm Metab Res.* 2009; 41:855-60.
- 110) Langheim S, Dreas L, Veschini L, Maisano F, Foglieni C, Ferrarello S, et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298:H746-53.
- 111) Karastergiou K, Ogston NC, Kaski JC, Mohamed-Alí V, Jahangiri M. Secretory products of epicardial adipose tissue in association with obesity and coronary artery disease. *Heart.* 2009; 95(Supl 1):A49-50.
- 112) Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol.* 2011; 146:452-4.

- 113) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA*. 2001; 285:2486-96.
- 114) Esquivel M. Valores cubanos de Índice de Masa Corporal en niños de 0 a 19 años. *Revista Cubana de Pediat*. 1991; 63:180-90.
- 115) D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-53.
- 116) Arranz C, Álvarez A, Perich P, González R. Relación de la sensibilidad a la insulina determinada con diferentes índices con el síndrome metabólico en hombres con glicemia en ayunas normal. *Rev. Asociación Latinoam Diabetes*. 2007; 15:120.
- 117) Arranz C, González R, Álvarez A, Rodríguez B, Reyes A. Criterios de referencia para los indicadores de secreción de insulina y de los parámetros lipídicos en una población mixta hospitalaria. *Rev Cubana Endocrinol*. 2010; 21:1-12.
- 118) Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2:358-67.
- 119) Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Distribution and predictors of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol*. 2007; 10:181-9.
- 120) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and

- stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
- 121) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Disease.* 2004; 18:346-9.
- 122) Andreas FK, Becker C. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurement with multidetector row versus electron beam CT. *Radiology.* 2002; 225:113-9.
- 123) Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios LF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 118:2803-10.
- 124) Cabrera JO, Palacio H. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en el infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST. *Rev Invest Biomed.* 2008; 27(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000100005&lng=es.
- 125) Singh N, Singh H, Khanijoun H K, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue-A marker of visceral adiposity. *Mc Gill Journal of Medicine.* 2007; 10:26-30.
- 126) Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal ChS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006; 186:354-9.
- 127) Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Keith AA, Smith SC, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist

- circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007; 116:1942-51.
- 128) Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham Sh, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 2007; 116:2933-43.
- 129) Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2010; 209:481-6.
- 130) Eroglu S, Sade LE, Ozgul AS, Bozbas H, Yildirim A, Bal U, et al. Epicardial adipose tissue is an independent risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; Suppl.9:150.
- 131) Yun KH, Rhee SJ, Yoo NJ, Oh SK, Kim NH, Jeong JW, et al. Relationship between the echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and serum adiponectin in patients with angina. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 17:121-6.
- 132) Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between Epicardial Fat Measured by 64-Multidetector Computed Tomography and Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol*. 2011; 34:166-71.
- 133) Castillo JA. El síndrome metabólico, una epidemia silente. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2009; 28(4): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000400008&lng=es.

- 134) Castillo I, Armas N, Dueñas A, González OR, Arocha C, Castillo A. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2010; 29: 479-88.
- 135) Guzzardi MA, Iozzo P. Fatty heart, cardiac damage and inflammation. *Rev Diabet Stud.* 2011; 8:403-17.
- 136) Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarçin Ö, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndromes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2010; 8:229-34.
- 137) Lo J, Abbara S, Rocha-Filho JA, Shturman L, Wei J, Grinspoon SK. Increased epicardial adipose tissue volume in HIV-infected men and relationships to body composition and metabolic parameters. *AIDS.* 2010; 24:2127-30.
- 138) Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes.* 2009; 33:440-6.
- 139) Soliman EZ, Ding J, Hsu FC, Carr JJ, Polar JF, Goff DC. Association between carotid intima-media thickness and pericardial fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19:58-65.
- 140) de Lima Sanchez P, de Mello MT, Elias N, Fonseca FA, de Piano A, Carnier J, et al. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res.* 2011; 34:232-8.

- 141) Toledo-Corral CM, Ventura EE, Hodis HN, Weigensberg MJ, Lane CJ, Li Y, et al. Persistence of the metabolic syndrome and its influence on carotid artery intima-media thickness in overweight Latino children. *Atherosclerosis*. 2009; 206:594-8.
- 142) del Busto Mesa A, Cabrera Rego JO, Gandarilla Sarmientos JC, Valiente Mustelier J. Insulinorresistencia y su asociación con aterosclerosis carotídea subclínica. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2011; 17:167-75.
- 143) Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 2007; 25:2463-70.
- 144) Ko GT, Chow CC, Leung G, Au-Yeung TW, Chan WB, Lan CS, et al: High rate of increased carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques in Chinese asymptomatic subjects with central obesity. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 27:833-41.
- 145) Jun-Hua Y, Zhen-Ya S, Peng-Fei S, Jun X, Zhi-Min Y, Xiao-Hong X, et al. Age and gender specific prevalence of carotid atherosclerosis and its association with metabolic syndrome in Hangzhou, China. *Clinical Endocrinology*. 2011; 76:802-9.
- 146) Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latina America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8:52-61.
- 147) Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 91:47-53.

- 148) Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Oduncu V, Sunbul A, Akgun T, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with Carotid Intima-Media Thickness in patients with Metabolic Syndrome. *Echocardiography*. 2011; 28:853-8.
- 149) Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD, et al. Pericardial Adipose Tissue, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Risk Factors. The Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2010; 33:1635-9.
- 150) Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am J Cardiol*. 2008; 102:767-71.
- 151) Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006; 259:259-66.
- 152) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
- 153) Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Lee YB, Roh JM. Adiponectin is independently associated with apolipoprotein B to A-1 ratio in Koreans. *Metabolism*. 2010; 59:677-82.
- 154) Chan DC, Barrett PH, Ooi EM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:989-97.
- 155) Panayiotou A, Griffin M, Georgiou N, Bond D, Tyllis T, Tziakouri-Shiakalli C, et al. ApoB/ApoA1 ratio and subclinical atherosclerosis. *Int Angiol*. 2008; 27:74-80.

- 156) Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, Hakan A, Sunman H, Dural m, Sahiner L, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol.* 2011. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.067 [Epub ahead of print]
- 157) Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri AM, Cuccurullo F. Epicardial adipose tissue and metabolic syndrome in hypertensive patients with normal body weight and waist circumference. *Am J Hypertens.* 2011; 24:1245-9.
- 158) Park JS, Ahn SG, Hwang JW, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovascular Diabetology.* 2010; 9:29.
- 159) Castillo Herrera JA. El síndrome metabólico, una epidemia silente. *Rev Invest Biomed.* 2009; 28(4): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-030020090040008&lng=es.
- 160) Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:97-102.
- 161) Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:802-8.
- 162) Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1860-70.

- 163) Mattiasson I, Rendell M, Tornquist C, Jeppsson S, Hulthen UL. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Horm Metab Res.* 2002; 34:583-8.
- 164) Tonstad S, Sandvik E, Larsen PG, Thelle D. Sex differences in the prevalence and determinants of metabolic syndrome in screened subjects at risk for coronary heart disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007; 5:174-82.
- 165) Ahmadi N, Nabavi V, Yang E, Hajsadeghi F, Lakis M, Flores F, et al. Increased epicardial, pericardial, and subcutaneous adipose tissue is associated with the presence and severity of coronary artery calcium. *Acad Radiol.* 2010; 17:1518-24.
- 166) Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors and Vascular Calcification in a Community-Based Sample. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117:605-13.
- 167) Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16:1914-9.
- 168) Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijis MFL, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008; 102:380-5.
- 169) Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism* 2004; 53:589-93.

- 170) Barbier CE, Lind L, Ahlström H, Larsson A, Johansson L. Apolipoprotein B/A-I ratio related to visceral but not to subcutaneous adipose tissue in elderly Swedes. *Atherosclerosis* 2010; 211:656-9.
- 171) Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Lee YB, Roh JM. Adiponectin is independently associated with apolipoprotein B to A-1 ratio in Koreans. *Metabolism*. 2010; 59:677-82.
- 172) Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransat H, Miranda-Peats S, et al. Pericardial Fat Burden on ECG-Gated Noncontrast CT in Asymptomatic Patients Who Subsequently Experience Adverse Cardiovascular Events. *JACC: Cardiovasc Imag.* 2010; 3:352-60.
- 173) González P, Cabrera E, Oti MA. Resistencia a la insulina e historia familiar de diabetes en niños y adolescentes obesos con acantosis nigricans y sin ella. *Rev Cubana Endocrinol.* 2011; 22:210-24.
- 174) Urbina E, Alpert B, Flynn J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment. *Hypertension.* 2008; 52:433-51.
- 175) Ferrer M, Fernández-Britto JE, Piñeiro R, Carballo R, Sevilla D. Obesidad e hipertensión arterial: señales ateroscleróticas tempranas en los escolares. *Rev Cubana Pediatr.* 2010; 82:20-30.
- 176) Guijarro de Armas M^aG, Monereo S, Merino M, Iglesias P, Vega B. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59:155-9.
- 177) Simón E, Barrios AS. Leptina y obesidad. *ANA.* 2007; 25(Supl 6):1-17.

- 178) Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatrics*. 2008; 8:31.
- 179) Martínez JJ, Guadalupe G, León NM. Prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños obesos que acuden a la Clínica de Obesidad del Hospital Pediátrico de Sinaloa. *Pediatría de México*. 2010; 12:18-22.
- 180) Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Pediatr Res*. 2007; 61:653-9.
- 181) Caballero AE. Diabetes in Hispanics/Latinos: challenges and opportunities. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14:151-7.
- 182) Gilardini L, Pasqualinotto L, Di Matteo S, Caffetto K, Croci M, Girola A, et al. Factors Associated With Early Atherosclerosis and Arterial Calcifications in Young Subjects With a Benign Phenotype of Obesity. *Obesity*. 2011; doi:10.1038/oby.2010.342
- 183) Beauloye V, Zech F, ThiMong HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of Early Atherosclerosis in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3025-32.
- 184) Huang K, Zou CC, Yang XZ, Chen XQ, Liang L. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164:846-51.
- 185) Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J, Morata J, Chorro FJ, Brines J. Medida de la rigidez de la arteria carótida como marcador precoz de lesión vascular en

- niños y adolescentes con factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:1253-60.
- 186) Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010; 28:1692-8.
- 187) Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, O'Reilly C, Srikusalanukul W, Budge MM, et al. Influence of Adiposity and Physical Activity on Arterial Stiffness in Healthy Children. *Hypertension.* 2009; 53:611.
- 188) Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness: together they stand. *Hypertens Res.* 2010; 33:291-2.
- 189) Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:2267-73.
- 190) Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet J, et al. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res.* 2008; 64:205-9.
- 191) Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1342-8.
- 192) Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic Measurement of Epicardial Adipose Tissue in Obese Children. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31:853-60.

- 193) Alpert MA, Chan EJ. Morfología ventricular izquierda y función diastólica en la obesidad grave: perspectivas actuales. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:1-3.
- 194) Azza MA, Ragab SH, Ismail NA, Awad MAM, Kandil ME. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue in Obese Children and Its Relation to Clinical Parameters of the Metabolic Syndrome. *J Clin Basic Cardiol.* 2011; 14:7-11.
- 195) Saritas T, Tascilar E, Abaci A, Yozgat Y, Dogan M, Dundaroz R, et al. Importance of Plasma N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide, Epicardial Adipose Tissue, and Carotid Intima-Media Thicknesses in Asymptomatic Obese Children. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31:792-9.
- 196) Mazur A, Ostański M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis.* 2010; 211:596-600.
- 197) Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Hong YM. Correlation between Epicardial Fat Thickness by Echocardiography and Other Parameters in Obese Adolescents. *Korean Circ J.* 2012; 42:471-8.
- 198) Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007; 115:272-3.
- 199) Iacobellis G. Relation of Epicardial Fat Thickness to Right Ventricular Cavity Size in Obese Subjects. *Am J Cardiol.* 2009; 104:1601-2.
- 200) Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2010; 8:3-10.
- 201) Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51:385-90.

- 202) Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension*. 2010; 55:799-805.
- 203) Salgado-Somaza A, Teijeira-Fernandez E, Fernandez AL, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299:H202-9.
- 204) Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, et al. Epicardial adipokines in obesity and CAD induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:1340-6.
- 205) Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with CAD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:963-7.
- 206) Kim BJ, Kim BS, Kang JH. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2012, doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.013.

8.1 Publicaciones del autor relacionadas con la investigación.

- 1) Cabrera-Rego JO. Echocardiographic measurement of epicardial fat thickness: in search for a consensus. *The Anatolian Journal of Cardiology* 2012; 12:448-9.
- 2) Cabrera-Rego JO, Gandarilla-Sarmientos JC, del Busto-Mesa A, Valiente-Mustelier J. Grasa epicárdica y su correlación con el HOMA-IR y el grosor íntima-media carotideo. *Revista Argentina de Cardiología*. 2012; 80:222-9.
- 3) Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodríguez VM, et al. Epicardial fat correlates with ApoB/ApoA1 ratio, Coronary Calcium and Carotid Intima Media Thickness in asymptomatic patients. *Int J Cardiol*. 2011; 151:234-6.
- 4) Cabrera-Rego JO, Gandarilla-Sarmientos JC, Valiente-Mustelier J, Olivares-Aquiles EW, Mendoza-Rodríguez V, Armas-Rojas N. Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2011; 23:245-52.
- 5) Mustelier JV, Rego JO, González AG, Sarmiento JC, Riverón BV. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relationship to coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97:122-9.
- 6) Cabrera-Rego JO, del Busto-Mesa A, Gandarilla-Sarmientos JC, González-Díaz I, Valiente-Mustelier J, Armas-Rojas N. Grasa epicárdica e insulinoresistencia. Nuestros primeros resultados. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2010; 29:231-9.

8.2 Trabajos presentados por el autor en relación con el tema de investigación.

- 1) 2012 Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico. (Póster). Congreso Internacional WONCA de Atención Primaria. Palacio de Convenciones.
- 2) 2012 Grasa epicárdica y su correlación con el HOMA-IR y el grosor íntima-media carotideo. (Póster). Congreso Internacional WONCA de Atención Primaria. Palacio de Convenciones.
- 3) 2010 Grasa epicárdica e insulinoresistencia. Nuestros primeros resultados (Póster). VII Congreso Nacional de Endocrinología. 2 cdts. Congreso Cardio APS 2010 4 cdts. Fórum de Ciencia y Técnica del ICCCV 2010 (Premio).
- 4) 2010 Variables ecocardiográficas de adiposidad cardiaca y su relación con la enfermedad coronaria significativa. (Póster). XIII Jornadas SOLACI. 5ta Región de Centroamérica y el Caribe. Palacio de Convenciones. Premio al mejor trabajo de investigación.

Anexo 1. Planilla de recolección de datos.

Nombre:	HC:
<u>Demográficas</u>	
Edad:	Sexo:
<u>Clínicas (Marque con una x según corresponda):</u>	
Dislipidemia: Si ___ No ___ Diabetes: Si ___ No ___ HTA: Si ___ No ___	
<u>Antropométricas:</u>	
IMC (Kg/m ²): ____	CCin (cm): ____
<u>Ecocardiográficas:</u>	
Grasa Epicárdica (mm): ____	
<u>Angiográficas (Marque con una x según corresponda):</u>	
Motivo de la CI: SCA: ____ C. Isquémica Estable: ____	
No. de vasos enfermos: 1 ____ 2 ____ ≥3 ____	

Anexo 2. Planilla de recolección de datos.

Nombre:	HC:
<u>Demográficas</u>	
Edad:	Sexo:
<u>Clínicas (Marque con una x según corresponda):</u>	
APP Tabaquismo: Si ___ No ___	PAS (mmHg): _____ PAD: (mmHg): _____
<u>Antropométricas:</u>	
IMC (Kg/m ²): _____	CCin (cm): _____
<u>Hemoquímicas:</u>	
Glicemia (mmol/L): _____	Ácido Úrico (mmol/L): _____
Colesterol Total (mmol/L): _____	HOMA-IR: _____
Triglicéridos(mmol/L): _____	HDL-C (mmol/L): _____
	LDL-C (mmol/L): _____
<u>Ecocardiográficas:</u>	
Grasa Epicárdica (mm): _____	
<u>Ultrasonográficos</u>	
GIMC (mm): _____	Placa ateromatosa carotidea: Si ___ No ___

Anexo 3. Planilla de recolección de datos.

Nombre:		HC:
<u>Demográficas</u>		
Edad:	Sexo:	
<u>Clínicas (Marque con una x según corresponda):</u>		
APP Tabaquismo: Si ___ No ___	PAS (mmHg): _____	
	PAD: (mmHg): _____	
<u>Antropométricas:</u>		
IMC (Kg/m ²): _____	CCin (cm): _____	
<u>Hemoquímicas:</u>		
Glicemia (mmol/L): _____	HDL-C (mmol/L): _____	
Colesterol Total (mmol/L): _____	LDL-C (mmol/L): _____	
Triglicéridos(mmol/L): _____	Apo-B: _____	
Ácido Úrico (mmol/L): _____	Apo-A1: _____	
	Razón Apo-B/Apo-A1: _____	
<u>Ecocardiográficas:</u>		
Grasa Epicárdica (mm): _____		
<u>Ultrasonográficas</u>		
GIMC (mm): _____	Placa ateromatosa carotidea: Si ___ No ___	
<u>Tomográficas</u>		
Score de calcio coronario (UA): _____		

Anexo 4. Planilla de recolección de datos.

Nombre:	HC:
<u>Demográficas</u>	
Edad:	Sexo:
<u>Clínicas (Marque con una x según corresponda):</u>	
APP Tabaquismo: Si ___ No ___	PAS (mmHg): _____
APP HTA: Si ___ No ___	PAD: (mmHg): _____
Score de Riesgo de Framingham: Bajo ___ Moderado ___	
<u>Antropométricas:</u>	
IMC (Kg/m ²): _____	CCin (cm): _____
<u>Hemoquímicas:</u>	
Glicemia (mmol/L): _____	HDL-C (mmol/L): _____
Colesterol Total (mmol/L): _____	LDL-C (mmol/L): _____
Triglicéridos (mmol/L): _____	Apo-B: _____
Ácido Úrico (mmol/L): _____	Apo-A1: _____
	Razón Apo-B/Apo-A1: _____
<u>Ecocardiográficas:</u>	
Grasa Epicárdica (mm): _____	
<u>Ultrasonográficas</u>	
GIMC (mm): _____	Placa ateromatosa carotidea: Si ___ No ___
<u>Tomográficas</u>	
Score de calcio coronario (UA): _____	

Anexo 5. Planilla de recolección de datos.

Nombre:	HC:
<u>Socio-demográficas</u>	
Edad:	Sexo:
<u>Clínicas (Marque con una x según corresponda):</u>	
APF Tabaquismo: Si ___ No ___	PAS (mmHg): _____
APF Diabetes: Si ___ No ___	PAD: (mmHg): _____
APF HTA: Si ___ No ___	
<u>Antropométricas:</u>	
IMC (Kg/m ²): _____	CCin (cm): _____
<u>Hemoquímicas:</u>	
Glicemia (mmol/L): _____	Ácido Úrico (mmol/L): _____
Colesterol Total (mmol/L): _____	HOMA-IR: _____
Triglicéridos (mmol/L): _____	
<u>Ecocardiográficas:</u>	
Masa del VI (g/m ²): _____	TIV (mm): _____
VtsVI (ml): _____	PP (mm): _____
VtdVI (ml): _____	Grasa Epicárdica (mm): _____
<u>Ultrasonográficos</u>	
GIMC (mm): _____	VLPP (m/seg): _____

Anexo 6. Certificado de consentimiento informado.

Yo he sido invitado a participar en el estudio “Grasa Epicárdica y su relación con la enfermedad coronaria significativa”, que tiene como objetivo evaluar la utilidad de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica (la grasa que rodea el corazón) como una herramienta útil para conocer aquellos individuos con mayores probabilidades de padecer de enfermedad coronaria significativa por coronariografía invasiva.

Procedimiento:

- Me harán algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud actual (encuesta).
- Me medirán el peso, la talla y la circunferencia de la cintura.
- Los investigadores tomarán datos de interés clínico, resultados de exámenes de laboratorio, y datos relacionados con la Coronariografía Invasiva, todos realizados durante mi ingreso en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, de mi historia clínica.
- Me realizarán un ecocardiograma transtorácico que constituye parte del plan diagnóstico de rutina durante mi ingreso en el cual, además de otros datos de interés, se medirá el grosor de la grasa epicárdica que rodea a mi corazón. Si fuese necesario ordenar más exámenes se me haría saber.

Riesgos y beneficios:

El presente estudio no conlleva un riesgo o molestia adicional a los que motivan mi ingreso para la realización de la coronariografía invasiva.

Recibiré consejos médicos que me ayudarán a disminuir el riesgo cardiovascular y se me indicarán otros estudios y tratamiento, si fuesen necesarios.

Mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en el momento que decida.

Toda la información será confidencial y los resultados se me darán solo a mí o a quien yo autorice por escrito.

Aceptación: Yo he leído y he sido informado del objetivo, procedimiento, riesgos, beneficios y molestias asociadas, con mi participación en el estudio.

Acepto voluntariamente:

- Contestar las preguntas del cuestionario.
- Que mi peso, talla y circunferencia de la cintura sean medidas.

- Que mi historia clínica sea revisada para obtener todos los datos de interés de la investigación.
- Que sea realizado un examen ecocardiográfico de rutina, incluyendo la medición del grosor de la grasa epicárdica.

Para ello firmo el presente documento:

Nombre y Apellidos

Fecha

Firma

Nombre del encuestador(a): _____

Anexo 7. Certificado de consentimiento informado.

Yo he sido invitado a participar en el estudio "*Grasa epicárdica y su asociación con la resistencia a la insulina y el grosor íntima-medio carotideo.*" cuyo objetivo fundamental es determinar el grosor de la grasa epicárdica (grasa que rodea mi corazón) y cómo este depósito de grasa se asocia con la posibilidad de que tenga resistencia a la insulina y aterosclerosis en las arterias carótidas.

Procedimiento:

- Me harán algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud actual (encuesta).
- Me medirán la presión arterial.
- Me determinarán niveles de glucosa, insulina y otros parámetros lipídicos de una pequeña muestra de sangre, tomada de mi antebrazo.
- Me realizarán un estudio ultrasonográfico del corazón y vasos carotídeos.

Riesgos y beneficios:

Los riesgos son mínimos, ninguno de los procedimientos implica peligro para mi salud, si pequeñas molestias y sin embargo me beneficio conociendo si soy insulinoresistente o tengo evidencias de aterosclerosis subclínica, información útil para conocer la probabilidad de riesgo de enfermarse del corazón en los próximos años. También recibiré consejos médicos que me ayudarán a disminuir este riesgo y me indicarán otros estudios y tratamiento, si fuese necesario. Mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en el momento que lo desee.

Toda la información será confidencial y los resultados se me darán solo a mí o a quien yo autorice por escrito.

Aceptación:

Yo he leído y he sido informado/a del objetivo, procedimiento, riesgos, beneficios y molestias asociadas, con mi participación en el estudio. Acepto voluntariamente:

1. Contestar las preguntas del cuestionario.
2. Que mi presión arterial sea medida.
3. Que mi glucosa, insulina y otros parámetros lipídicos sean medidos en una muestra de sangre.
4. Realizar un estudio ultrasonográfico del corazón y vasos carotídeos.
5. Para ello firmo el presente documento:

Para ello firmo el presente documento:

Nombre y Apellidos	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

Nombre del encuestador(a): _____

Anexo 8. Certificado de consentimiento informado.

Yo he sido invitado a participar en el estudio "*Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico*"; que tiene como objetivo determinar el grosor de la grasa epicárdica (grasa que rodea mi corazón) y cómo este depósito de grasa se asocia con diversos factores de riesgo cardiovascular, la aterosclerosis en mis arterias carótidas y la calcificación arterial coronaria en pacientes que, como yo, he sido diagnosticado con síndrome metabólico.

Procedimiento:

- Me harán algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud actual (encuesta).
- Me medirán la presión arterial, el peso, la talla y la circunferencia de la cintura y se me determinarán los niveles de glicemia, insulina y lípidos en sangre.
- Me realizarán un estudio ultrasonográfico del corazón y vasos carotídeos.
- El mismo día me realizarán un score de calcio coronario.

Riesgos y beneficios:

Los riesgos son mínimos, ninguno de los procedimientos implica peligro para mi salud, si pequeñas molestias y sin embargo me beneficio conociendo la probabilidad de riesgo de riesgo de enfermar del corazón en los próximos años. También recibiré consejos médicos que me ayudaran a disminuir este riesgo y me indicaran otros estudios y tratamiento, si fuese necesario. Mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en el momento que lo desee.

Toda la información será confidencial y los resultados se me darán solo a mí o a quien yo autorice por escrito.

Aceptación:

Yo he leído y he sido informado del objetivo, procedimiento, riesgos, beneficios y molestias asociadas, con mi participación en el estudio. Acepto voluntariamente:

1. Contestar las preguntas del cuestionario.
2. Que mi presión arterial, mi peso, talla y circunferencia de la cintura sean medidos.
3. Realizar los exámenes de sangre indicados.
4. Realizar el ecocardiograma, ultrasonido carotídeo y score de calcio coronario.

Para ello firmo el presente documento:

Nombre y Apellidos	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

Nombre del encuestador(a): _____

Anexo 9. Certificado de consentimiento informado.

Yo he sido invitado a participar en el estudio sobre evaluación del riesgo cardiovascular global, que tiene como objetivo conocer cuál es mi probabilidad de enfermar del corazón en los próximos años.

Procedimiento:

- Me harán algunas preguntas relacionadas con mi estado de salud actual (encuesta).
- Me medirán la presión arterial, peso, talla y circunferencia de la cintura.
- Me determinarán glucosa y otros parámetros lipídicos de una pequeña muestra de sangre, tomada de mi antebrazo.
- Me realizarán un ecocardiograma, un ultrasonido carotideo y un score de calcio coronario.

Riesgos y beneficios:

Los riesgos son mínimos, ninguno de los procedimientos implica peligro para mi salud, si pequeñas molestias y sin embargo me beneficio conociendo la probabilidad de riesgo de riesgo de enfermar del corazón en los próximos años. También recibiré consejos médicos que me ayudaran a disminuir este riesgo y me indicaran otros estudios y tratamiento, si fuese necesario. Mi participación es totalmente voluntaria y puedo retirarme del estudio en el momento que lo desee.

Toda la información será confidencial y los resultados se me darán solo a mí o a quien yo autorice por escrito.

Aceptación:

Yo he leído y he sido informado del objetivo, procedimiento, riesgos, beneficios y molestias asociadas, con mi participación en el estudio. Acepto voluntariamente:

1. Contestar las preguntas del cuestionario.
 2. Que mi presión arterial, peso, talla y circunferencia de la cintura sean medidas.
 3. Que mi glucosa y otros parámetros lipídicos sean medidos en una muestra de sangre.
 4. Realizar un ecocardiograma, un ultrasonido carotideo y un score de calcio coronario.
1. Para ello firmo el presente documento:

Nombre y Apellidos

Fecha

Firma

Nombre del encuestador(a): _____

Anexo 10. Certificado de consentimiento informado.

Mi hijo/hija ha sido citado para participar en el estudio “ *Grasa Epicárdica y su asociación con parámetros de geometría ventricular y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica en niños obesos*”, que tiene como objetivo conocer los posibles cambios en la forma, tamaño y grosor del corazón y sus cavidades y la presencia de aterosclerosis subclínica en relación con la obesidad en la niñez y la asociación de estos cambios con la grasa epicárdica (grasa que rodea al corazón).

Procedimiento:

-Me harán algunas preguntas relacionadas con los antecedentes de salud familiares de mi hijo/hija (encuesta).

-Se le medirá el peso, la talla, la circunferencia de la cintura y la presión arterial.

-Se le realizará un estudio ultrasonográfico del corazón y los vasos carotídeos.

Riesgos y beneficios:

El presente estudio no conlleva absolutamente ningún riesgo para su hijo. El personal que le tratará es muy calificado y está entrenado para ello.

Podré conocer los resultados del examen ecocardiográfico y ultrasonográfico y las recomendaciones pertinentes en caso de encontrar alguna alteración.

Recibiré consejos para que mi hijo/hija lleve una vida más sana. Mi decisión de incluirlo en el estudio es totalmente voluntaria y puedo retirarme del mismo en el momento que lo desee.

Toda la información será confidencial y los resultados se me darán solo a mí o a quien yo autorice por escrito.

Aceptación:

Yo he leído y he sido informado del objetivo, procedimiento, riesgos y beneficios asociados, con la participación de mi hijo/hija en el estudio. Acepto voluntariamente que sea incluido en el mismo y:

1. Contestar las preguntas del cuestionario.
2. Permitir que se le realicen la totalidad de los exámenes mencionados anteriormente.

Para ello, firmo el presente documento:

Nombre y Apellidos del padre: _____ Firma.

Nombre del encuestador(a): _____ Firma.

Anexo 11. Tablas y Gráficos.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas generales según sexo de los pacientes en estudio.

VARIABLES.	Femenino n=86 (34 %).	Masculino n=164 (66 %).
Edad.	61.5±8	62±10
Tabaquismo n (%)	63 (73.2 %)	127 (77.4 %)
HTA n (%)	68 (79 %)	126 (76.8 %)
Dislipidemia n (%)	55 (63.9 %)	88 (53.6 %)
DM n (%)	30 (34.8 %)	38 (23.1 %)
IMC (Kg/m²)	27.3±5.3	26.7±4.1
CCin (cm)	90.8±10.1	94.3±9.7

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Masa Corporal; CCin: Circunferencia de la cintura.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado de las variables epidemiológicas, antropométricas y de adiposidad cardiaca según la presencia de enfermedad coronaria significativa.

Variabes.	ECS n=185	ACN n=65	Odds Ratio (95% IC)	p*	Odds Ratio (95% IC)	p**
Edad (años).	63±10	58.7±8	–	0.001*	0.98 (0.94-1.01)	0.148
Sexo Masculino n (%).	138 (74.6 %)	26 (40 %)	4.40 (2.42-7.99) [†]	<0.0001*	5.71 (2.89-11.27) [†]	<0.0001**
Femenino n (%).	47 (25.4 %)	39 (60 %)				
Tabaquismo n (%).	134 (89.3%)	29 (44.3 %)	3.26 (1.81-5.85)	<0.0001*	1.48 (0.67-3.35)	0.339
HTA n (%).	156 (84.3 %)	46 (70.8 %)	2.22 (1.14-4.32)	0.020*	0.62 (0.28-1.41)	0.259
Dislipidemia n (%).	115 (62.1 %)	31 (47.7 %)	1.80 (1.02-3.18)	0.041*	0.72 (0.35-1.48)	0.367
DM n (%).	55 (29.7 %)	14 (21.5 %)	1.54 (0.78-3.01)	0.203	0.83 (0.36-1.93)	0.668
IMC (Kg/m²)	27.5±5.7	27.1±4.1	–	0.566	–	–
CCin (cm)	93.8±10	91.2±9.8	–	0.081	1.01 (0.98-1.05)	0.520
Grasa Epicárdica (mm).	6.6±2.8	4.7±2.3	–	<0.0001*	1.27 (1.10-1.50)	0.009**

ECS: Enfermedad Coronaria Significativa; ACN: Arterias Coronarias Normales; HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Masa Corporal; CCin: Circunferencia de la cintura. p* Análisis Univariado p** Análisis Multivariado [†] Razón de ventajas para el sexo masculino. **Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.**

Tabla 3. Características generales de la población en estudio.

Variables	Femenino n= 143	Masculino n= 96	Total n=239	p
Edad (años)	54.7±8.9	55.5±9.4	53.4±8.9	0.535
Tabaquismo n (%)	31(21.7 %)	21(21.9 %)	52 (21.8 %)	0.547
PAS (mmHg)	128±18.9	135±18.8	130.9±19	0.006*
PAD (mmHg)	79±13.3	82±12.2	80.2±13	0.079
IMC (Kg/m²)	27.9±6.6	27.5±4.3	27.7±5.8	0.547
CCin (cm)	89.6±12	97.4±12	92.7±13	<0.0001*
Glucosa (mg/dl)	87±38	86±25	86.3±34	0.928
Colesterol (mg/dl)	224±50	201±43	216±50	0.001*
HDL-C (mg/dl)	56±15	47±23	53±19	0.001*
LDL-C (mg/dl)	124±35	114±31	3.1±0.9	0.027*
Triglicéridos (mg/dl)	171±80	185±115	2.01±1.1	0.261
Ácido Úrico (mg/dl)	5.16±1.7	5.26±1.7	306.2±98.9	0.671
Insulinemia (pmol/l)	72±40	67±35	70±38	0.364
HOMA-IR	2.2±2.2	2.2±1.6	2.2±1.98	0.747
GIMC (mm)	0.71±0.13	0.75±0.16	0.72±0.14	0.051
Grasa Epicárdica (mm)	4.89±2.1	4.39±2.2	4.7±2.1	0.081

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de masa corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; GIMC: Grosor íntima-media carotideo;

* Asociación significativa en el análisis univariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 4. Asociación de variables clínicas, antropométricas, hemoquímicas y ecocardiográficas de acuerdo con la presencia de insulinorresistencia según HOMA-IR.

VARIABLES	HOMA-IR\geq2.6	HOMA-IR$<$2.6	Odds Ratio	p*	Odds Ratio	p**
	n=79	n=160	(95% IC)		(95% IC)	
Edad (años)	55.1 \pm 8.8	55.0 \pm 9.3	–	0.971	–	–
Masculino n (%)	31(39.2 %)	65 (40.6 %)	0.96(0.66-1.40) [†]	0.467	–	–
Femenino n (%)	48 (60.8 %)	95 (59.4 %)				
Tabaquismo n (%)	21 (26.6 %)	29 (18.1 %)	1.67(0.88-3.17)	0.082	1.01 (0.99-1.27)	0.546
PAS (mmHg)	133 \pm 19	129 \pm 19	–	0.143	0.65 (0.29-1.44)	0.289
PAD (mmHg)	82 \pm 13	80 \pm 13	–	0.212	–	–
IMC (Kg/m²)	29.7 \pm 5.9	26.7 \pm 5.5	–	$<$ 0.001*	0.96 (0.89-1.02)	0.183
CCin (cm)	98.8 \pm 13	89.6 \pm 11	–	$<$ 0.001*	1.96 (1.93-1.99)	0.012**
Glucosa(mg/dl)	104 \pm 42	78 \pm 29	–	$<$ 0.001*	1.41 (1.29-1.58)	$<$ 0.0001**
Colesterol(mg/dl)	216 \pm 46	214 \pm 50	–	0.720	–	–
HDL-C (mg/dl)	54 \pm 19	49 \pm 19	–	0.066	1.27 (0.78-2.78)	0.233
LDL-C (mg/dl)	118 \pm 35	121 \pm 35	–	0.507	–	–
Triglicéridos (mg/dl)	206 \pm 115	163 \pm 80	–	0.001*	1.35 (0.33-5.53)	0.675
Ácido Úrico (mg/dl)	5.3 \pm 1.7	5.0 \pm 1.7	–	0.293	–	–

Grasa Epicárdica (mm)	5.3±2.3	4.3±2.1	–	0.001*	1.82 (1.71-1.96)	0.011**
GIMC (mm)	0.76±0.17	0.71±0.13	–	0.018*	1.38 (1.34-4.24)	0.430

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de masa corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; GIMC: Grosor íntima-media carotideo. * Asociación significativa en el análisis univariado. ** Asociación significativa en el análisis multivariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 5. Características generales de la población en estudio.

Variables.	n=115
Edad (años)	56.6±9.6
Sexo Masculino	39 (33.9 %)
Tabaquismo	24 (20.9 %)
IMC (Kg/m²)	30.1±7.6
Cintura (cm)	99.4±11.3
PAS (mmHg)	134±20
PAD (mmHg)	82±12.9
Glicemia (mmol/L)	5.2±2.3
Colesterol Total (mmol/L)	5.6±1.3
HDL-C (mmol/L)	1.2±0.5
LDL-C (mmol/L)	3.1±0.8
Triglicéridos (mmol/L)	2.4±1.11
ApoB (mmol/L)	117.5±27.9
ApoA-1 (mmol/L)	131.6±26.3
Razón ApoB/ApoA-1	0.89±0.23
GIMC (mm)	0.75±0.15
Grasa Epicárdica (mm)	5.4±2.4

IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; HDL-C: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; GIMC: Grosor íntima-media carotideo.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de las variables clínicas, antropométricas, hemoquímicas y ecocardiográficas según GIMC.

Variables.	GIMC>75	GIMC<75	Odds Ratio (95% IC)	p*	Odds Ratio (95% IC)	p**
	percentil y/o placa ateromatosa n=40	percentil n=75				
Edad (años).	57±10	55±9	–	0.537	–	–
Sexo Masculino n (%).	17 (42.5 %)	22 (29.3 %)	1.48 (0.90-2.42) [†]	0.094	2.20 (0.87-5.55) [†]	0.095
Femenino n (%).	23 (57.5 %)	53 (70.7 %)				
Tabaquismo n (%).	13 (32.5 %)	11 (14.7 %)	1.80 (1.11-2.93)	0.026*	1.45 (0.52-4.08)	0.482
PAS (mmHg)	139±18	132±20	–	0.058	–	–
PAD (mmHg)	84±13	82±13	–	0.506	–	–
IMC (Kg/m²)	31.8±7.1	29.5±8.2	–	0.172	–	–
CCin (cm)	101.6±13	99.8±10	–	0.443	–	–
Glicemia (mmol/L)	5.8±1.6	4.8±3.1	–	0.031*	1.28 (1.04-1.58)	0.020**
Colesterol Total (mmol/L)	5.7±1.3	5.5±1.3	–	0.597	–	–
HDL-C (mmol/L)	1.2±0.7	1.3±0.3	–	0.449	–	–
LDL-C (mmol/L)	3.3±0.9	3.1±0.8	–	0.364	–	–
Triglicéridos (mmol/L)	2.6±1.2	2.3±1.1	–	0.265	–	–

Apo A1	131±30	133±24	–	0.722	–	–
Apo B	120±27	117±29	–	0.560	–	–
Razón ApoB/ApoA1	0.91±0.26	0.88±0.24	–	0.241	–	–
Grasa Epicárdica (mm).	6.6±2.3	4.8±2.3	–	<0.0001*	1.51 (1.22-1.86)	<0.0001**

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; HDL-C: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; *p** Asociación significativa en el análisis univariado; *p*** Análisis Multivariado † Razón de ventajas para el sexo masculino.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 7. Características generales según sexo de los pacientes en estudio.

VARIABLES.	Femenino n= 190	Masculino n= 110	Total n=300	p
Edad.	55.9±9.3	55.2±9.4	55.4±9.3	0.504
Tabaquismo	41 (21.6 %)	23 (20.9 %)	64 (21.3 %)	0.507
HTA	107 (56.3 %)	49 (44.5 %)	166 (55.3 %)	0.032*
DM	22 (11.6 %)	7 (6.4 %)	29 (9.7 %)	0.100
IMC (Kg/m²)	27.5±6.9	27.4±4.1	27.5±6.1	0.899
CCin (cm)	89.1±13.3	97.4±11.8	92.1±13.4	<0.0001*
Glicemia (mmol/L)	4.96±1.9	4.69±1.9	4.8±1.9	0.251
Colesterol (mmol/L)	5.77±1.3	5.26±1.1	5.6±1.3	0.001*
HDL-C (mmol/L)	1.44±0.4	1.22±0.5	1.36±0.5	<0.0001*
LDL-C (mmol/L)	3.13±0.9	2.96±0.8	3.1±0.9	0.108
Triglicéridos (mmol/L)	1.95±0.9	2.05±1.2	1.98±1.9	0.424
ApoA-1	149.5±30.6	128.7±25.4	141.9±30.5	<0.0001*
ApoB	113.4±28.2	110.9±26.3	112.5±27.5	0.448
Razón ApoB/ApoA-1	0.78±0.2	0.88±0.2	0.82±0.3	0.002*
Grasa epicárdica (mm)	4.9±2.3	4.4±2.2	4.7±2.2	0.055
GIMC (mm)	0.69±0.1	0.74±0.1	0.71±0.2	0.011*
Presencia de placa	38 (20 %)	35 (31.8 %)	72 (24 %)	0.057
Calcificación coronaria	n=81	n=126	n=207	
Si (>0 UA)	36 (44.4 %)	83 (65.9 %)	119 (57.5 %)	0.002*
No (0 UA)	45 (55.6 %)	43 (34.1 %)	88 (42.5 %)	

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de masa corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; HDL-C: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; GIMC: Grosor íntima-media carotideo; * Asociación significativa en el análisis univariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 8. Análisis univariado y multivariado de las variables epidemiológicas, antropométricas, hemoquímicas y ecocardiográficas según GIM carotideo y presencia de placa aterosomatosa.

Variabes.	GIMC>75 percentil y/o placa ateromatosa n=107	GIMC<75 percentil n=193	Odds Ratio (95% IC)	p*	Odds Ratio (95% IC)	p**
Edad (años).	57.7±9.6	54.2±8.9	–	0.002*	1.04 (1.02-1.07)	0.012**
Sexo Masculino n (%).	42 (39.3 %)	68 (35.2 %)	1.19(0.73-1.93) [†]	0.285	–	–
Femenino n (%).	65 (61.7 %)	125 (64.8 %)				
Tabaquismo n (%).	28 (26.2 %)	36 (18.7 %)	1.55(0.90-2.71)	0.085	1.74 (0.94-3.21)	0.076
HTA n (%).	59 (55.1 %)	97 (50.3 %)	1.21(0.76-1.95)	0.245	–	–
DM n (%).	13 (12.1 %)	16 (8.3 %)	1.50 (0.70-3.31)	0.189	0.87 (0.35-2.12)	0.753
IMC (Kg/m²)	28.2±6.6	27.1±5.7	–	0.130	1.01 (0.96-1.06)	0.753
CCin (cm)	94±13.5	91±13.3	–	0.071	1.02 (0.99-1.04)	0.223
Glicemia (mmol/L)	5.1±2.3	4.6±1.6	–	0.076	1.01 (0.94-1.26)	0.263
Colesterol (mmol/L)	5.8±1.1	5.4±1.3	–	0.052	1.12 (0.90-1.40)	0.327
HDL-C (mmol/L)	1.42±0.6	1.32±0.4	–	0.092	1.23 (0.70-2.40)	0.414
LDL-C (mmol/L)	3.15±0.9	3.02±0.9	–	0.224	–	–

Triglicéridos (mmol/L)	2.06±1.02	1.94±1.08	–	0.318	–	–
Apo A-1	143.8±29.6	141±30.1	–	0.451	–	–
Apo B	115.3±24.9	111.1±28.9	–	0.215	–	–
Razón ApoB/ApoA-1	0.81±0.26	0.84±0.24	–	0.465	1.28 (0.32-5.08)	0.729
Grasa Epicárdica (mm).	5.2±2.1	4.5±2.3	–	0.004*	1.22 (1.01-1.37)	0.036**

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Masa Corporal; CCin: Circunferencia de la cintura. HDL-C: Lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: Lipoproteínas de baja densidad; *p** Asociación significativa en el análisis univariado; *p*** Asociación significativa en el análisis multivariado † Razón de ventajas para el sexo masculino.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

Tabla 9. Características clínicas, antropométricas y hemoquímicas en niños y adolescentes obesos respecto a controles.

Características	Obesos n=66	Control n=30	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	11.3±2.7	12.0±2.9	-	0.226
Sexo Masculino	41(62.1%)	17(56.7%)	1.25 (0.52-3.01)	0.387
Femenino	25(37.9%)	13(43.3%)		
IMC (Kg/m²)	26.7±4.3	22.3±6.1	-	0.001*
CCin (cms)	87.6±12.2	71.5±19.7	-	0.005*
APF DM	26 (39.4%)	5 (16.7%)	3.25 (1.10-9.57)	0.022*
HTA	38 (57.6%)	15 (50.0%)	1.36 (0.57-3.22)	0.318
CI	10(15.2%)	6 (20.0%)	0.76 (0.30-1.78)	0.375
PAS (mmHg)	110±11.4	105±11.4	-	0.026*
PAD (mmHg)	72±8.5	69±8.6	-	0.172
FC en reposo (lpm)	72±11	68±13	-	0.137
Glicemia (mmol/L)	4.43±0.8	4.24±0.4	-	0.385
Colesterol (mmol/L)	4.00±0.8	3.46±0.8	-	0.148
Triglicéridos (mmol/L)	1.23±0.7	0.80±0.3	-	0.023*
Insulinemia (μUI/mL)	13.0±12.3	7.3±4.4	-	0.015*
HOMA-IR	3.09±2.5	1.15±0.6	-	0.005*
Ácido Úrico (mmol/L)	258±68	200±51	-	0.042*
ASAT (u/L)	21.9±11.5	17.2±5.4	-	0.152
ALAT (u/L)	21.9±9.1	21.1±3.3	-	0.741

IMC: Índice de masa corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; CI: Cardiopatía isquémica; FC: Frecuencia cardiaca; ASAT: Aspartato-aminotransferasa; ALAT: Alanina-aminotransferasa; * Asociación significativa en el análisis univariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Endocrinología Pediátrica del INEN.

Tabla 10. Parámetros ecocardiográficos y ultrasonográficos en niños y adolescentes obesos respecto a controles.

Parámetros	Obesos n=66	Control n=30	OR (IC 95%)	p
TIV (mm)	0.81±0.4	0.72±0.3	-	0.019*
PP (mm)	0.73±0.3	0.69±0.3	-	0.055
VtdVI (mm)	66.5±11.8	61.5±10.2	-	0.041*
VtsVI (mm)	34.9±8.9	33.1±7.1	-	0.069
Masa del VI (gramos)	118.3±38.6	96.4±35.4	-	0.008*
Volumen de AI (ml)	35.7±13.2	28.9±9.8	-	0.007*
Grasa Epicárdica (mm)	2.76±1.2	1.36±0.7	-	<0.001*
GIMC (mm)	0.48±0.07	0.44±0.05	-	0.019*
VLPP (m/seg)	3.7±0.5	3.2±0.4	-	0.007*

TIV: Tabique interventricular; PP: Pared posterior; VtdVI: Volumen tele-diastólico del VI; VtsVI: Volumen tele-sistólico del VI; IMVI: Índice de masa del VI; AI: Aurícula izquierda; GIMC: Grosor íntima-media carotídeo; VLPP: Velocidad local de propagación del pulso carotídeo; * Asociación significativa en el análisis univariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Endocrinología Pediátrica del INEN.

Tabla 11. Correlación de la grasa epicárdica con diversos parámetros de interés en la población en estudio.

Parámetros	Grasa Epicárdica n=96	
	r	p
Edad (años)	0.133	0.197
IMC (Kg/m ²)	0.581	<0.0001*
CCin (cm)	0.743	<0.0001*
PAS (mmHg)	0.233	0.023*
PAD (mmHg)	0.174	0.109
Insulina (μUI/mL)	0.440	0.002*
HOMA-IR	0.542	<0.0001*
Glicemia (mmol/L)	0.141	0.371
Colesterol (mmol/L)	0.088	0.594
Triglicéridos (mmol/L)	0.141	0.193
ASAT (u/L)	0.081	0.648
ALAT (u/L)	0.099	0.578
Ácido Úrico (mmol/L)	0.224	0.050
GIMC (mm)	0.327	0.001*
VLPP (cm/seg)	0.353	<0.0001*
Volumen de AI (ml)	0.407	<0.0001*
Masa del VI (gramos)	0.496	<0.0001*

Fuente: Base de datos del Departamento de Endocrinología Pediátrica del INEN.

Tabla 12. Parámetros en estudio según grosor de la grasa epicárdica en el subgrupo de niños obesos.

Variables.	GE\geq2.7 mm n=35	GE$<$2.7 mm n=31	Odds Ratio (95% IC)	<i>p</i>	Odds Ratio (95% IC)	<i>p</i>
Edad (años).	12.1 \pm 2.6	10.7 \pm 2.9	-	0.035*	0.99 (0.88-1.21)	0.292
Sexo Masculino n (%).	21 (60.0%)	20 (64.5%)		0.264	-	-
Femenino n (%).	14 (40.0%)	11 (35.5%)	1.28 (0.73-2.25)			
IMC (Kg/m²)	28.2 \pm 4.9	25.4 \pm 4.3	-	0.022*	1.11 (0.89-1.97)	0.298
CCin (cm)	96.0 \pm 14.1	83.3 \pm 9.2	-	0.002*	1.35 (1.03-1.99)	0.020**
APF DM	13 (37.1%)	12 (38.7%)	0.97 (0.60-1.55)	0.548	-	-
HTA	23 (65.7%)	17 (54.8%)	1.25 (0.76-2.04)	0.258	-	-
CI	4 (11.4%)	6 (19.4%)	1.16 (0.66-2.04)	0.448	-	-
PAS (mmHg)	114.1 \pm 10.5	106.1 \pm 10.7	-	0.003*	1.07 (0.91-1.23)	0.227
PAD (mmHg)	73.3 \pm 9.3	70.0 \pm 7.3	-	0.114	0.98 (0.56-4.22)	0.859
FC en reposo (lpm)	71.9 \pm 11.9	71.7 \pm 10.5	-	0.949	-	-
Glicemia (mmol/L)	4.7 \pm 0.8	4.3 \pm 0.6	-	0.185	1.02 (0.91-1.78)	0.504
Colesterol (mmol/L)	4.2 \pm 0.8	3.9 \pm 0.6	-	0.330	-	-
Triglicéridos (mmol/L)	1.55 \pm 1.0	1.03 \pm 0.6	-	0.180	1.01 (0.78-3.28)	0.668
Insulinemia (μUI/mL)	16.1 \pm 15.8	11.1 \pm 7.3	-	0.265	-	-

HOMA-IR	3.7±2.7	3.0±2.3	-	0.709	-	-
Ácido Úrico (mmol/L)	279±72	233±57	-	0.072	1.05 (1.00-1.11)	0.182
ASAT (u/L)	22.4±9.2	21.3±14.1	-	0.818	-	-
ALAT (u/L)	21.1±5.6	22.8±11.9	-	0.641	-	-
TIV (mm)	0.82±0.2	0.78±0.3	-	0.253	-	-
PP (mm)	0.78±0.3	0.75±0.3	-	0.287	-	-
VtdVI (ml)	68.7±13.9	66.3±12.2	-	0.293	-	-
VtsVI (ml)	35.7±9.8	33.9±10.8	-	0.339	-	-
Masa del VI (gramos)	131±41	110±35	-	0.031*	1.02 (0.78-2.22)	0.265
Volumen de AI (ml)	39.7±13.2	32.0±11.9	-	0.014*	0.99 (0.73-2.45)	0.393
GIMC (mm)	0.49±0.7	0.46±0.8	-	0.168	1.04 (0.88-1.76)	0.678
VLPP (m/seg)	3.9±0.5	3.5±0.4	-	0.012*	1.33 (1.09-1.67)	0.015**

IMC: Índice de masa corporal; CCin: Circunferencia de la cintura; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial; CI: Cardiopatía isquémica; FC: Frecuencia cardíaca; ASAT: Aspartato-aminotransferasa; ALAT: Alanina-aminotransferasa; TIV: Tabique interventricular; PP: Pared posterior; VtdVI: Volumen tele-diastólico del VI; VtsVI: Volumen tele-sistólico del VI; IMVI: Índice de masa del VI; AI: Aurícula izquierda; GIMC: Grosor íntima-media carotideo; VLPP: Velocidad local de propagación del pulso carotideo; * Asociación significativa en el análisis univariado; ** Asociación significativa en el análisis multivariado.

Fuente: Base de datos del Departamento de Endocrinología Pediátrica del INEN.

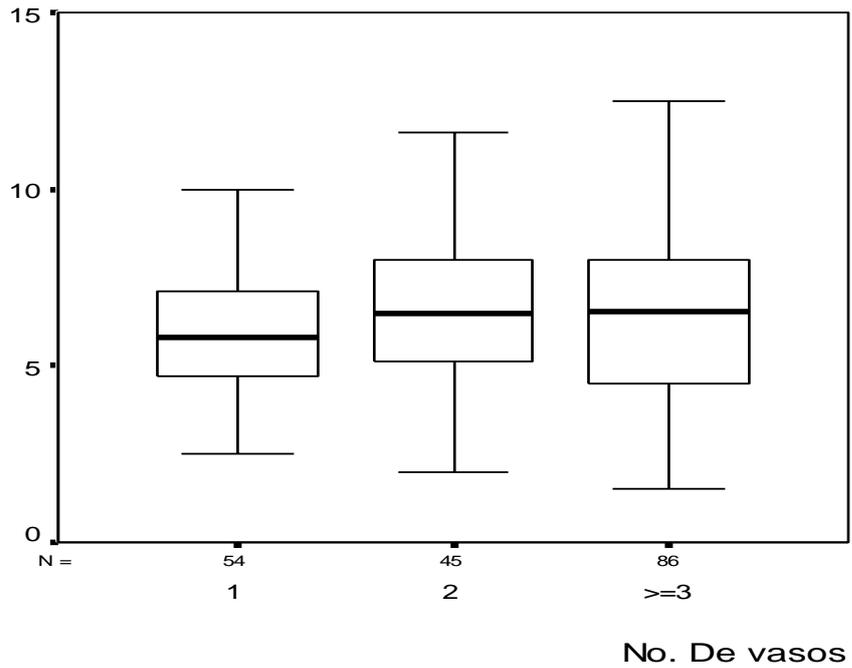


Gráfico 1. Comparación de los valores de grasa epicárdica según número de vasos enfermos.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

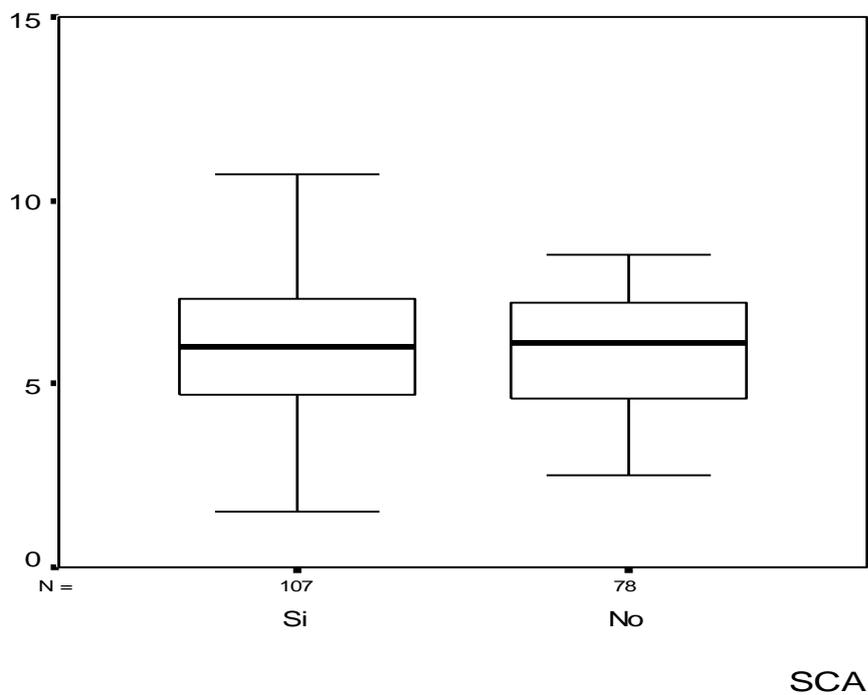


Gráfico 2. Comparación de los valores de grasa epicárdica según presentación clínica de la Cardiopatía Isquémica.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

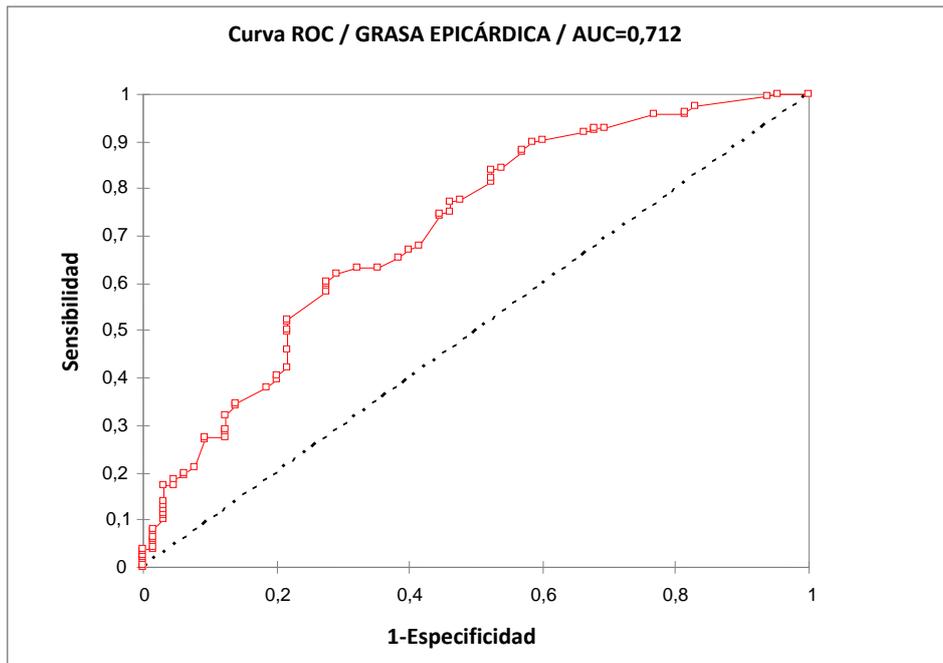
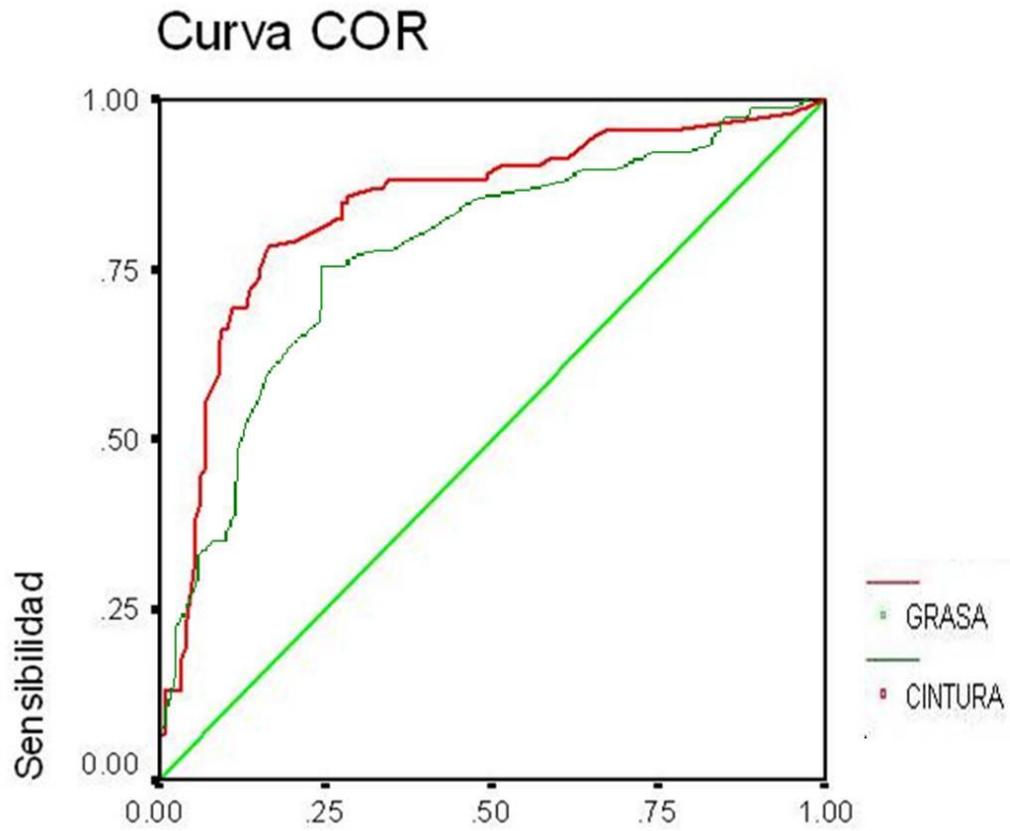


Gráfico 3. Área bajo la curva ROC de la grasa epicárdica como marcador de enfermedad coronaria significativa. AUC: valor del área bajo la curva ROC.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.



1 - Especificidad

Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 4. Área bajo la curva para la grasa epicárdica en la predicción de insulinoresistencia.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

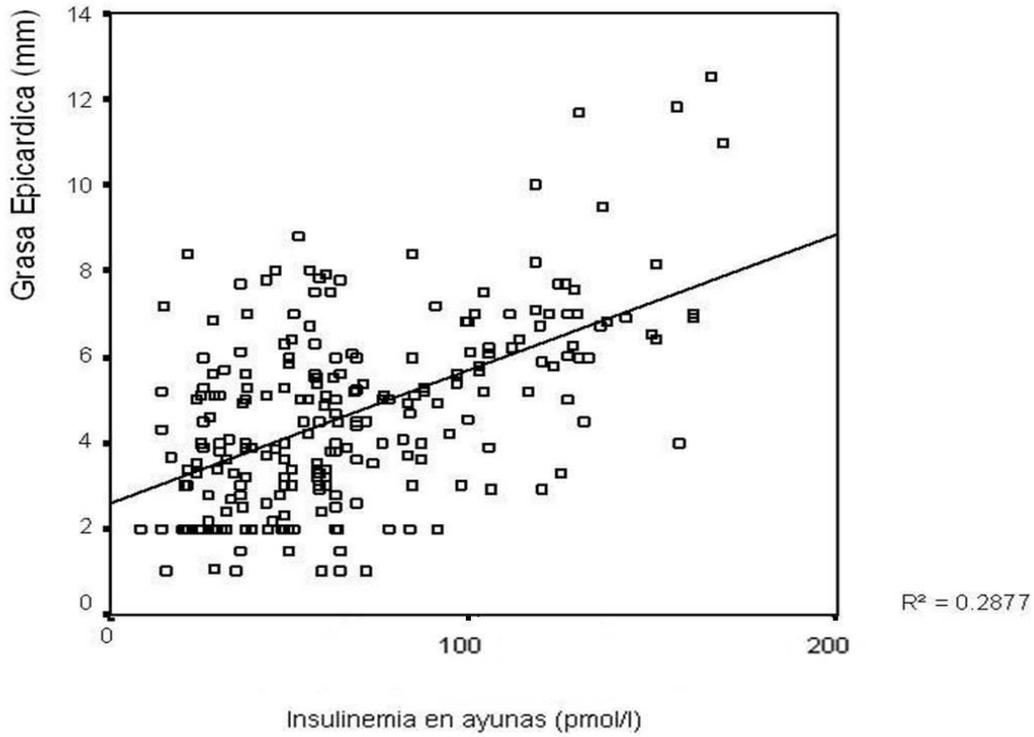


Gráfico 5. Correlación entre la grasa epicárdica y los valores de insulinemia en ayunas.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

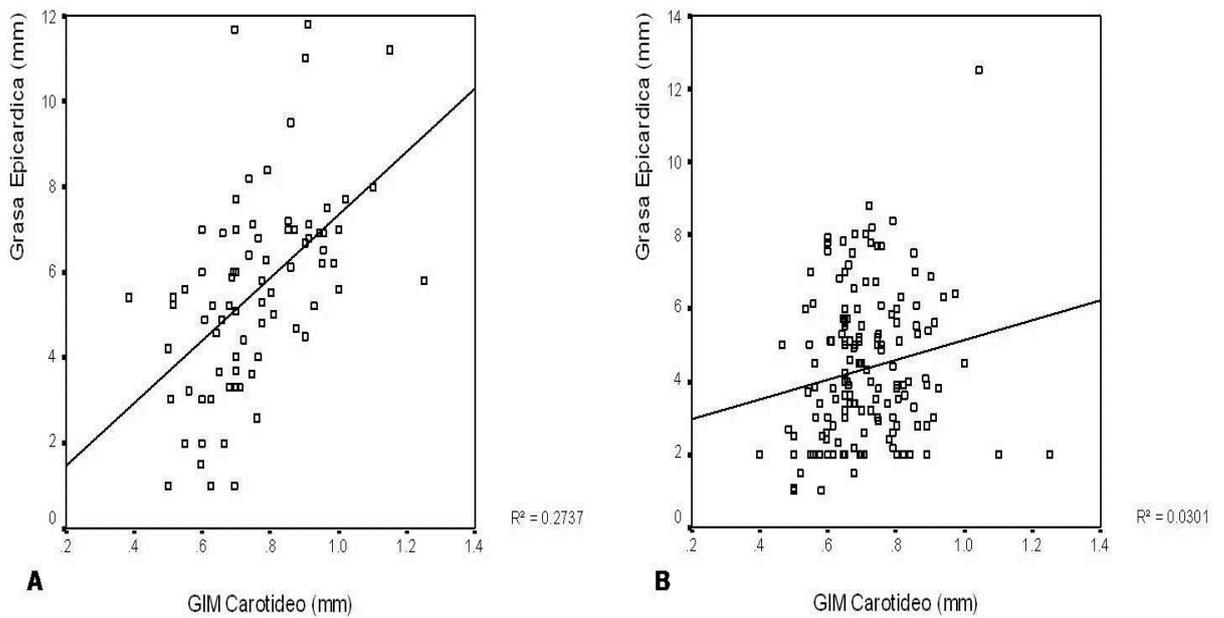


Gráfico 6. Correlación entre la grasa epicárdica y el GIMC según presencia o no de insulinorresistencia.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

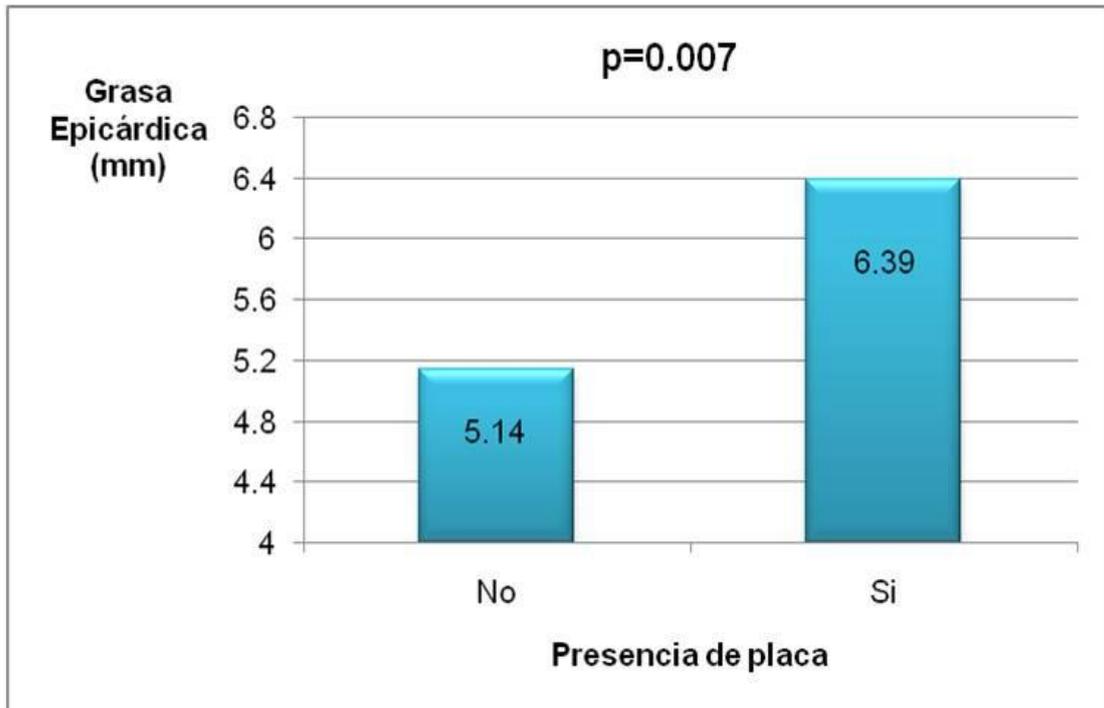


Gráfico 7. Valores de grasa epicárdica según la presencia de placa ateromatosa carotídea.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

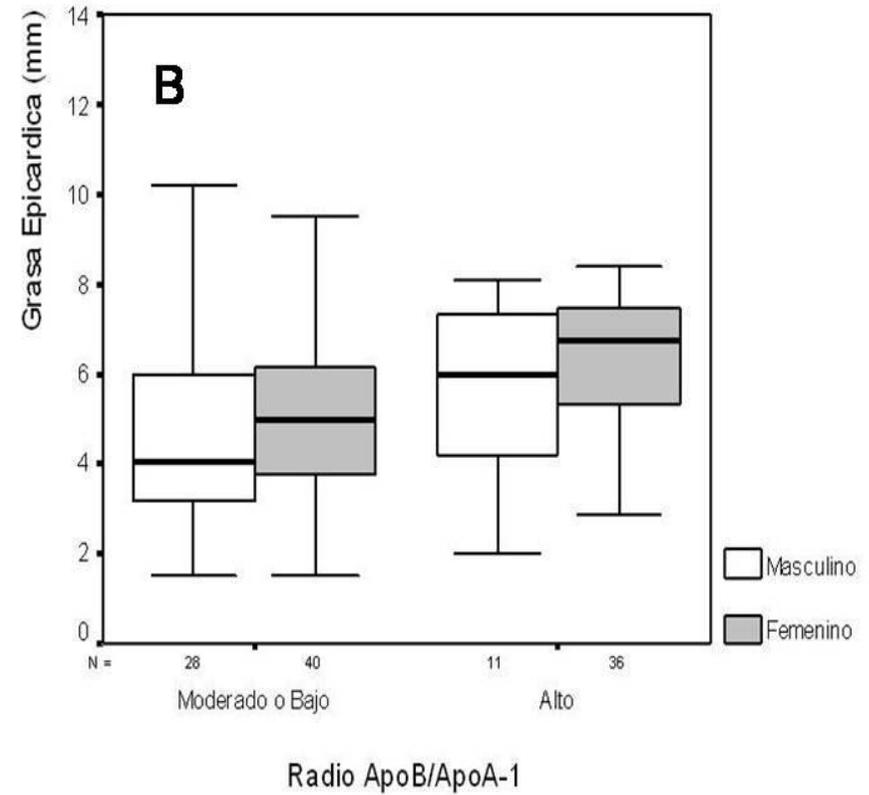
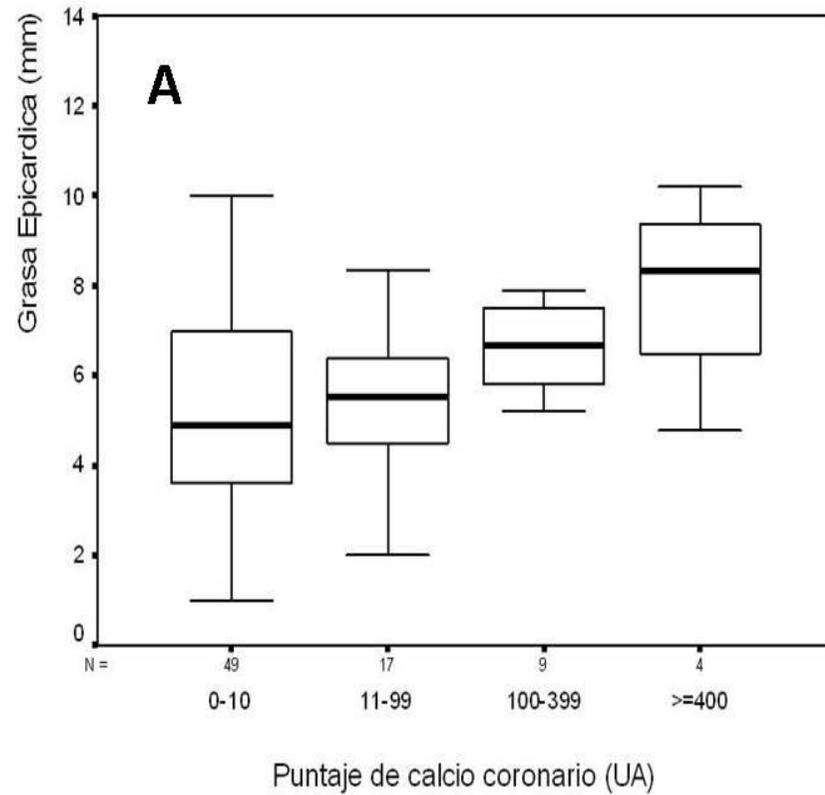


Gráfico 8. Valores de grasa epicárdica según cuantiles de calcificación arterial coronaria y la razón ApoB/ApoA-1.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

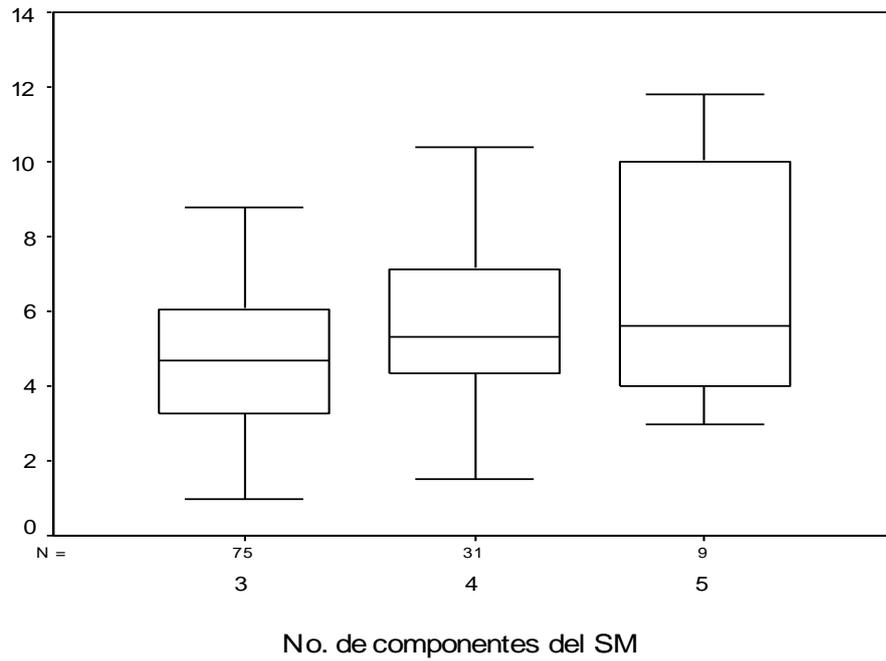


Gráfico 9. Valores de grasa epicárdica según número de componentes del SM.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

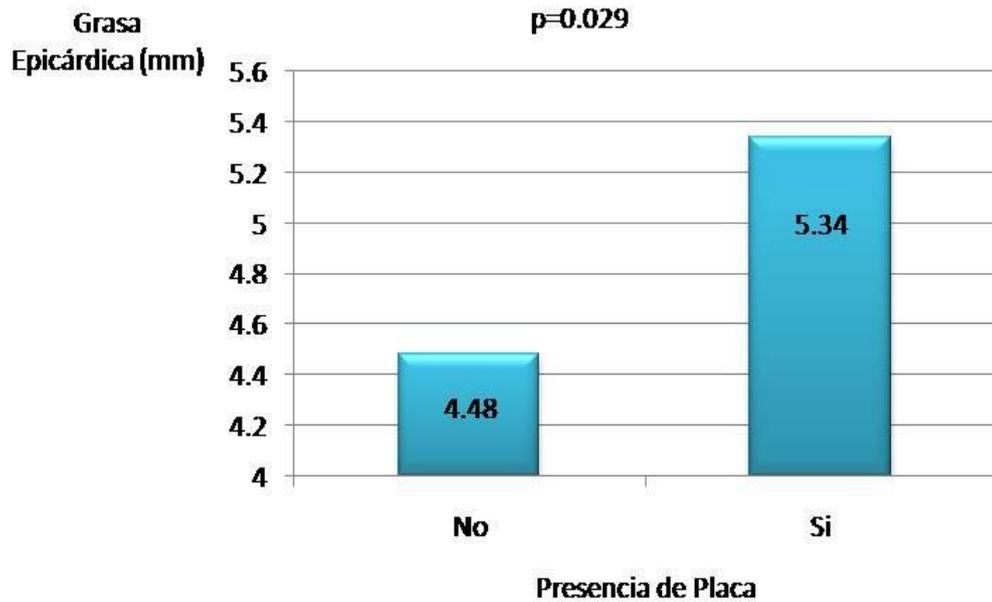


Gráfico 10. Valores de grasa epicárdica según presencia de placa ateromatosa carotídea.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

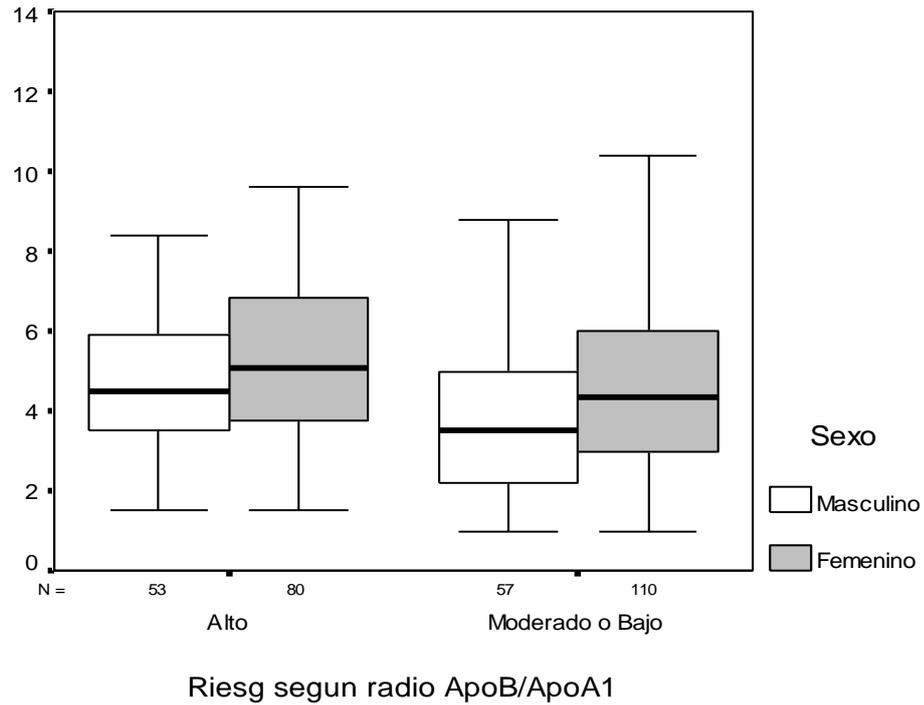


Gráfico 11. Comparación de los valores de grasa epicárdica por sexo según presencia de alto riesgo cardiovascular de acuerdo con la razón ApoB/ApoA-1.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

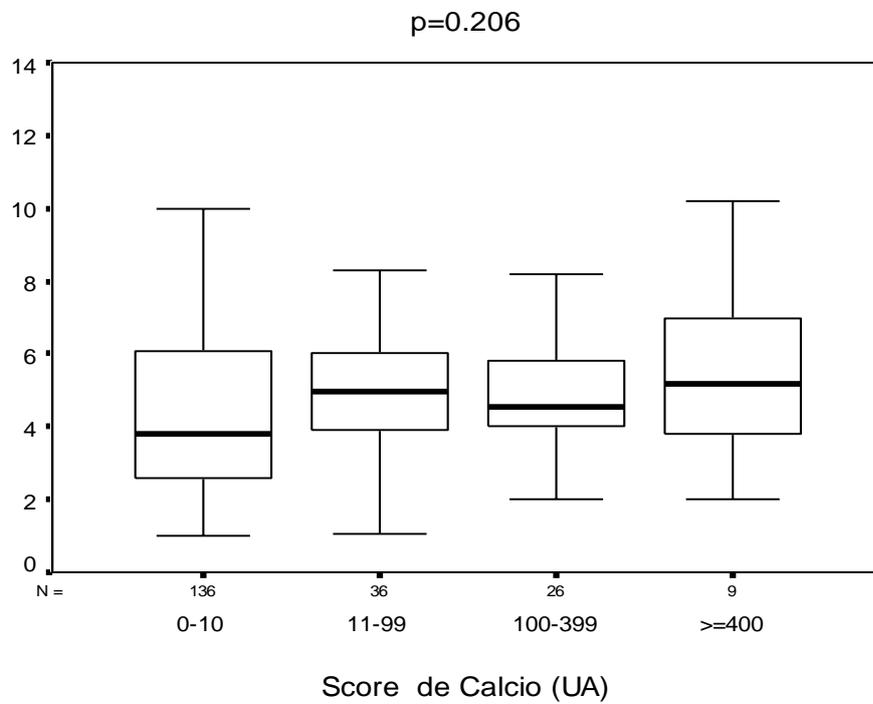


Gráfico 12. Valores de grasa epicárdica según valor del puntaje de calcio coronario.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

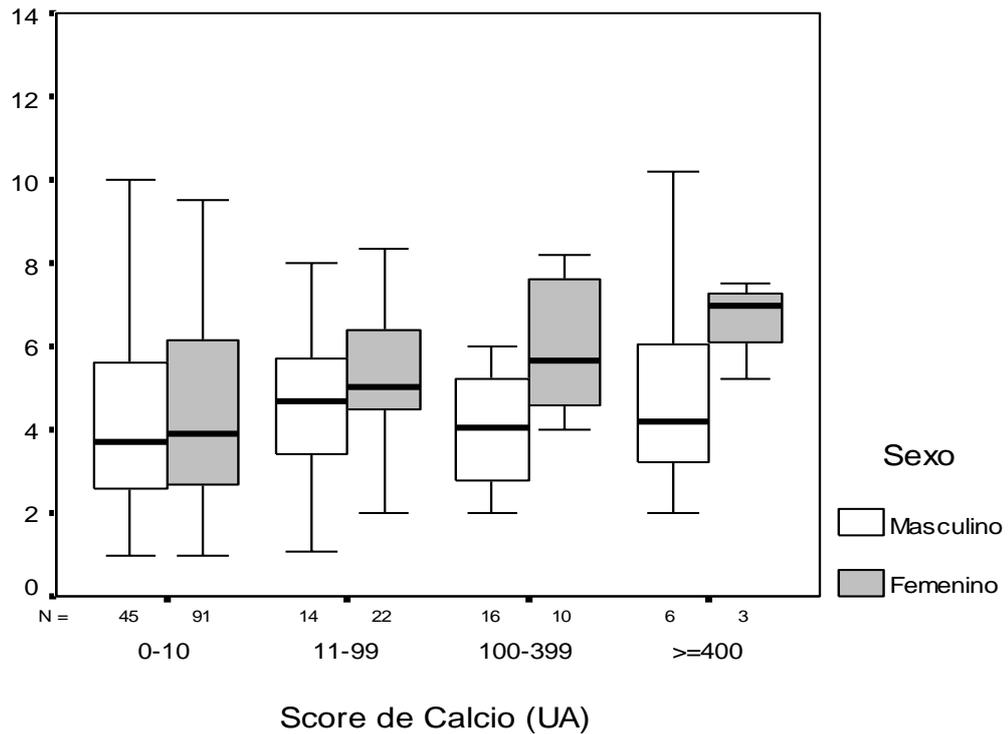


Gráfico 13. Comparación de los valores de grasa epicárdica por sexo según valor del puntaje de calcio coronario.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

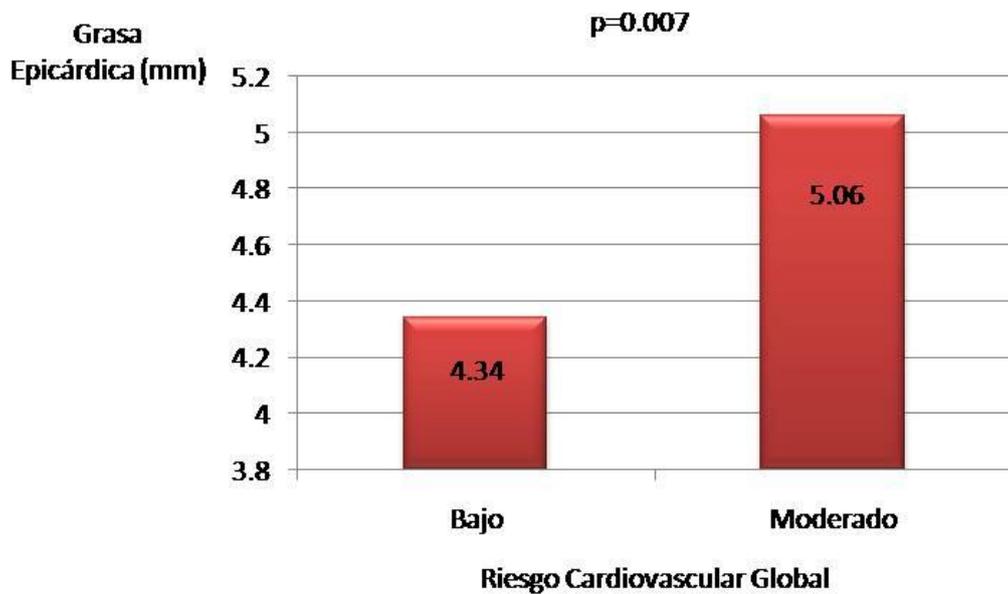


Gráfico 14. Valores de grasa epicárdica de acuerdo con el riesgo cardiovascular según SRF.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.

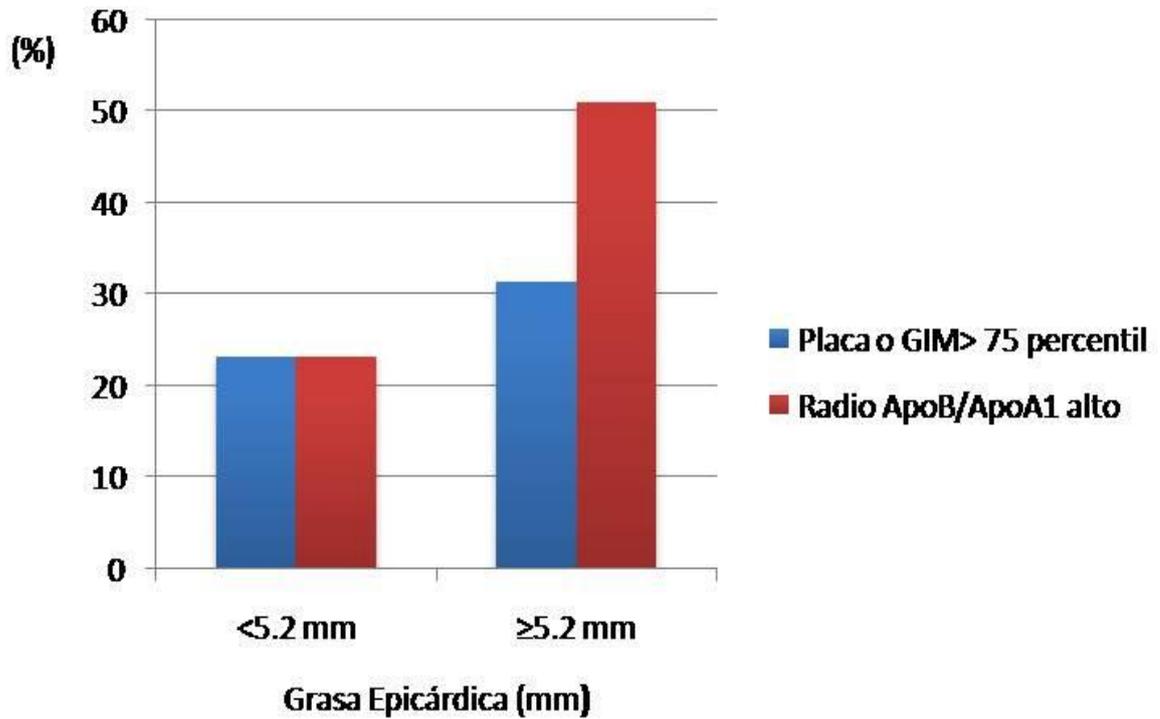
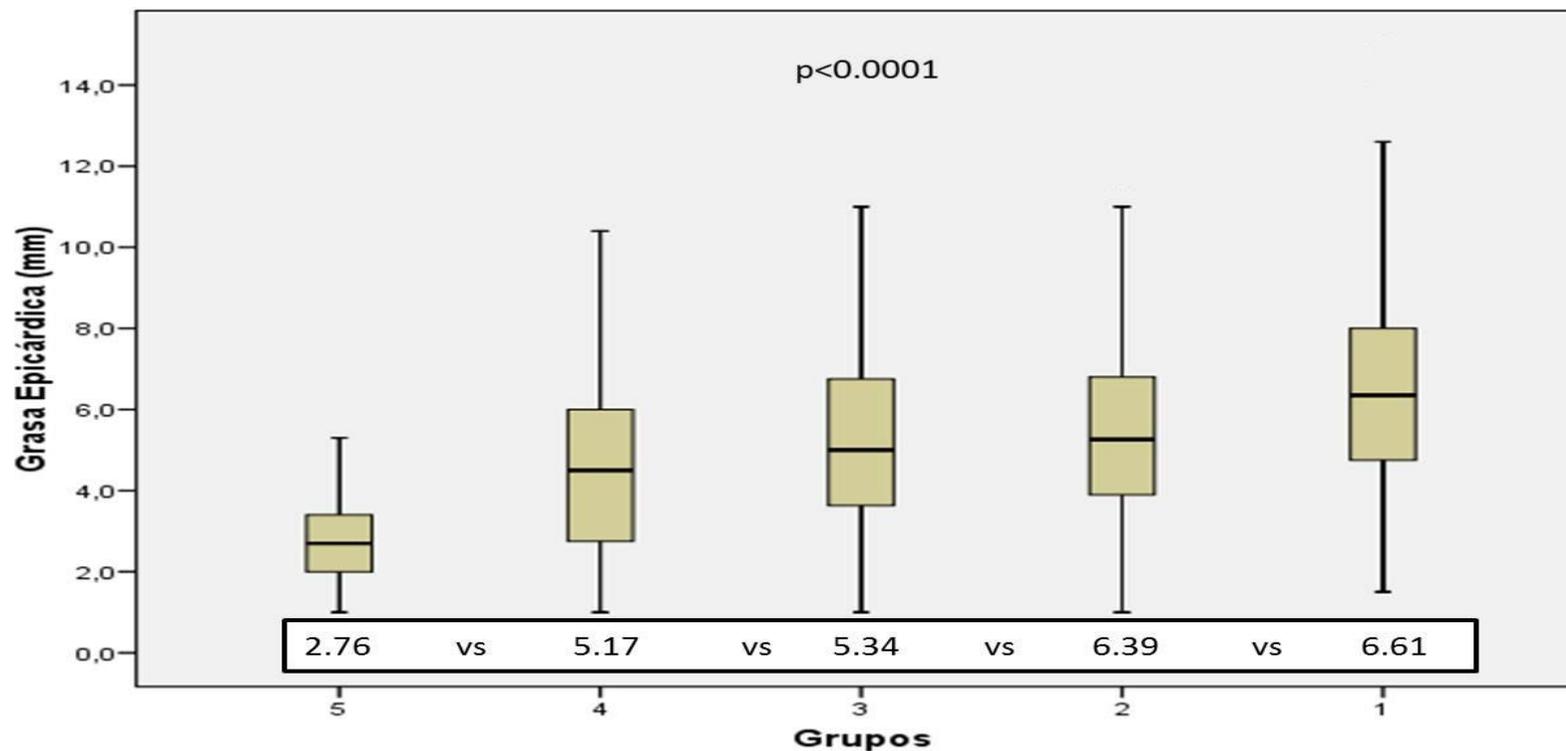


Gráfico 15. Prevalencia de placa carotídea o GIMC >75 percentil y razón ApoB/ApoA-1 elevado en aquellos con grasa epicárdica <5.2 mm y ≥5.2 mm en el grupo de bajo riesgo cardiovascular.

Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.



5 Niños y adolescentes obesos
 4 Adultos asintomáticos con aterosclerosis carotidea
 3 Adultos insulinoresistentes
 2 Adultos con Síndrome Metabólico y placa carotidea
 1 Adultos con Enfermedad Coronaria Significativa

Gráfico 16. Grasa epicárdica según grupos en estudio.
Fuente: Base de datos del Departamento de Ecocardiografía del ICCCV.