



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departament de Medicina
Facultat de Medicina i Odontologia
Universitat de València
Programa de Doctorat 3139 Medicina

**EVALUACIÓN CARDIOMETABÓLICA Y ADRENÉRGICA
EN EL SUJETO OBESO SANO JOVEN**

TESIS DOCTORAL

Autor: Adrián Ruiz Hernández

**Directores: Dr. Josep Redon i Mas
Dra. María José Forner Giner**

Valencia, abril 2021

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

D. Josep Redón i Más, Doctor en Medicina y Catedrático del Departamento de Medicina de la Universitat de Valencia,

Dña. María José Forner Giner, Doctora en Medicina y Profesora del Departamento de Medicina de la Universitat de València,

CERTIFICAN

Que **Adrián Ruiz Hernández**, Licenciado en Medicina por la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación titulado “**Evaluación cardiometabólica y adrenérgica en el sujeto obeso sano joven**”, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctor en Medicina.

Valencia, 26 de abril de 2021

José Redón i Más

María José Forner Giner

*Es mucho más importante saber qué clase de paciente tiene una enfermedad
que saber qué clase de enfermedad tiene un paciente.*

William Osler

Agradecimientos

Todos hemos sufrido y estamos sufriendo el azote de la pandemia COVID-19. El sacrificio personal y la exigencia profesional de la gente que me rodea es indescriptible. Que un Médico Internista con su pequeño Juan termine su Tesis Doctoral en plena pandemia COVID es una locura, y solo ha sido posible gracias a la persona que me ha acompañado durante todo este camino: Julia. Gracias por tu cariño, compañía, sacrificio y dedicación; gracias por resistir pese a toda la adversidad. Gracias de todo corazón. Os quiero.

Que tus Jefes de M. Interna en estos momentos tengan tiempo para dirigir tu tesis es inconcebible. Gracias Dr. Redón y Dra. Forner por la oportunidad de poder realizar este proyecto con vosotros, por vuestra accesibilidad y amabilidad perpetua.

Muchísimas gracias a todos los participantes del estudio, solo gracias a su generosidad y voluntad ha podido realizarse este trabajo.

Gracias a Laura Cantero, Óscar Calaforra y Sisco Ponce porque son pura bondad, y pese a lo exigente que soy nunca me han mandado a la porra. A Blanca Alabadi de Nutrición por su predisposición y participación en el proyecto.

A la Dra. Elena Solaz por ayudarme en el momento de la baja, y por los conocimientos del área cardiovascular (y de la vida) que me ha aportado con tanta generosidad. A la Dra. María José Fabiá y Dr. (Pilo) Pichler por ser mis referentes investigadores en la Rio Hortega, por su apoyo, comprensión, alegría, buenos momentos juntos y aporte científico. Al Dr. Fernando Martínez solo por lo último⁽¹⁾. Al Servicio de Medicina Interna del HCUV, adjuntos y residentes, pues son mi segunda familia.

A Alexandra Elbakyan y Joaquín Amat Rodrigo, por su desinteresada colaboración con la divulgación en abierto.

A Leo, y sus ronroneos.

Esta tesis está dedicada a mi familia. Por ellos y para ellos.

(1) Es broma, ahora es mi jefe.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABCA₁	ATP-binding cassette transporter
ACAT-2	Acetil-CoA colesterol aciltransferasa 2
ACT	Agua corporal total
AF	Ángulo de fase
AG	Ácido graso
AGPAT	Acil-glicerol-fosfato-acil-transferasa
Aix	Índice de aumento
AP	Presión de aumento
Apo	Apolipoproteína
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
AUC	Área bajo la curva
BIA	Análisis por bioimpedancia eléctrica
CART	Péptido relacionado con cocaína y anfetaminas
CETP	Proteína transferidora de ésteres de colesterol
cPAD	Presión arterial diastólica central
cPAS	Presión arterial sistólica central
CPET	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
cPP	Presión de pulso central
CRF	Capacidad cardiorrespiratoria
DA	Dislipemia aterogénica
DALY	Años de vida ajustados por discapacidad
DM	Diabetes mellitus
DP	Doble producto
ED	Duración de la eyeción

EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESH	European Society of Hypertension
ESP	Presión telesistólica
FC	Frecuencia cardíaca
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GC	Gasto cardíaco
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GIM	Grosor íntima-media
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPAT	Glicerol-fosfato-acil-transferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
HbA_{1c}	Hemoglobina glicada
HC	Hidrato de carbono
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HMG-CoA reductasa	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa
HOMA	Homeostasis model assessment
HRV	Estudio de la variabilidad cardíaca
HSL	Lipasa sensible a hormonas
HTA	Hipertensión arterial
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
iGC	Índice cardíaco
IMC	Índice de masa corporal
IMG	Índice de masa grasa
IMLG	Índice de masa libre de grasa

IMME	Índice de masa muscular esquelética
iRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
LCAT	Lecitin-colesterol-acil-transferasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteinlipasa
MAPA	Medición ambulatoria de la presión arterial
METs	Equivalentes metabólicos de trabajo
MG	Porcentaje de masa grasa
MHO	Obesos metabólicamente sanos
MLG	Porcentaje de masa libre de grasa
MMAE	Masa muscular apendicular esquelética
MME	Masa muscular esquelética
MPd	Presión arterial central media durante la diástole
MPO	Obesos metabólicamente patológicos
MPs	Presión arterial central media durante la sístole
MSNA	Método microneurográfico en nervios musculares
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
NOS	Óxido nítrico sintetasa
NTS	Núcleo del tracto solitario
OMS	Organización Mundial de la Salud
P₁	Presión de la onda primaria en T ₁
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica

PCR	Proteína C Reactiva
PDOP	Parámetros derivados de la onda de pulso
POMC	Pro-opiomelanocortina
PP	Presión de pulso
PPAR	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
PPP/PP	Amplificación de la presión de pulso
PTId	Índice de tiempo de presión diastólico
PTIs	Índice de tiempo de presión sistólico
PWA	Análisis de la forma de onda de pulso
QM	Quilomicrón
RER	Cociente respiratorio
ROC, curva	Curva Característica Operativa del Receptor
RSNA	Nervio simpático renal
RVS	Resistencia vascular sistémica
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SEVR	Índice de viabilidad subendocárdica " <i>Buckberg</i> "
SM	Síndrome metabólico
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema nervioso simpático
SR-BI	Scavenger receptor class B-type I
SREBP	Proteínas de unión del elemento regulador de esteroides
T₁	Tiempo al primer pico aórtico
T₂	Tiempo al segundo pico aórtico
TG	Triglicérido
Tr	Tiempo de reflexión

VE	Ventilación pulmonar
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VO₂	Consumo de oxígeno
VO₂/FC	Pulso de oxígeno
VOP	Velocidad de onda de pulso
VS	Volumen sistólico
VT₁-AT	Primer umbral ventilatorio - Umbral anaerobio
VT₂-RCT	Segundo umbral ventilatorio - Umbral de compensación respiratoria

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	I
1.1 DEFINICIÓN DE OBESIDAD	3
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD	4
1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL	4
1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA	7
1.3 ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD	7
1.3.1 CAMBIOS DIETÉTICOS Y DE LA ACTIVIDAD FÍSICA	8
1.3.2 FACTORES GENÉTICOS	9
1.3.3 MICROBIOTA INTESTINAL	9
1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD	10
1.4.1 EL ADIPOCITO. TIPOS Y DISTRIBUCIÓN DE TEJIDO GRASO	10
1.4.2 METABOLISMO LIPÍDICO. LIPÓLISIS Y LIPOGÉNESIS	13
1.4.3 METABOLISMO DEL COLESTEROL Y SU UNIÓN A LIPOPROTEÍNAS	18
1.4.4 MECANISMOS REGULADORES DEL TEJIDO ADIPOSEO COMO INTEGRANTE NEUROENDOCRINO	20
1.4.5 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y NEXO ENDOCRINO-CARDIOVASCULAR	24
1.4.6 ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS EN LA OBESIDAD	30
1.5 TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA ADIPOSIDAD	42
1.5.1 VALORES ANTROPOMÉTRICOS: ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	42
1.5.2 BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA	43
1.6 TÉCNICAS DE EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD	49
1.6.1 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	49
1.6.2 TÉCNICAS DE VALORACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	59
1.6.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA: PRUEBA DE ESFUERZO (CPET)	62
1.7 EL CONCEPTO DE OBESO SANO	66
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
2.1 HIPÓTESIS	71
2.2 OBJETIVOS	72

2.2.1	OBJETIVO PRIMARIO	72
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	72
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	73
3.1	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE INTERÉS	75
3.2	DISEÑO DEL ESTUDIO	75
3.2.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	76
3.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	77
3.3	RECLUTAMIENTO Y PREPARACIÓN PREVIA	77
3.4	PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO	77
3.5	PARÁMETROS CLÍNICOS Y HÁBITOS TÓXICOS	78
3.6	BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA	79
3.7	PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PERIFÉRICOS	79
3.8	PARÁMETROS HEMODINÁMICOS CENTRALES Y DE RIGIDEZ ARTERIAL	80
3.9	MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL 24 HORAS (OPCIONAL)	83
3.10	DETERMINACIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO	85
3.11	DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL MEDIANTE ECHO-TRACKING CAROTÍDEO	86
3.12	ESTUDIO ERGOESPIROMÉTRICO	87
3.12.1	MATERIAL EMPLEADO	87
3.12.2	PROCEDIMIENTO	88
3.12.3	ESPIROMETRÍA	89
3.12.4	ERGOMETRÍA	89
3.12.5	PARÁMETROS EVALUADOS Y MÉTODOS DE OBTENCIÓN ERGOMÉTRICOS	91
3.13	ESTIMACIÓN INDIRECTA DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS: GASTO CARDÍACO Y RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS	92
3.14	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	93
4.	RESULTADOS	97
4.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO Y VARIABLES DE INTERÉS	99
4.1.1	Población a estudio	99
4.1.2	Características clínicas	99
4.1.3	Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica.	101

4.1.4	Ecografía carotídea	103
4.1.5	Parámetros hemodinámicos periféricos y centrales	103
4.1.6	Ergoespirometría e índices estimados	105
4.1.7	Bioimpedancia	108
4.1.8	Índices hemodinámicos calculados	109
4.2	CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES OBESOS METABÓLICAMENTE PATOLÓGICOS	113
4.2.1	Características clínicas	113
4.2.2	Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica.	114
4.2.3	Ecografía carotídea	116
4.2.4	Parámetros hemodinámicos periféricos y centrales	116
4.2.5	Ergoespirometría e índices calculados	117
4.2.6	Bioimpedancia	120
4.2.7	Índices hemodinámicos calculados	120
4.3	ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ANALIZADOS	122
4.3.1	HOMA-IR y parámetros clínicos	122
4.3.2	HOMA-IR y parámetros analíticos	122
4.3.3	HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales	123
4.3.4	HOMA-IR y parámetros espiroergométricos	123
4.3.5	HOMA-IR y bioimpedancia	124
4.3.6	VO ₂ pico y parámetros clínicos.	130
4.3.7	VO ₂ pico y parámetros analíticos.	130
4.3.8	VO ₂ pico y parámetros hemodinámicos centrales.	131
4.3.9	VO ₂ pico y parámetros de la bioimpedancia.	132
4.4	PREDICTORES DE INSULIN-RESISTENCIA Y DE CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA	137
4.4.1	HOMA-IR y parámetros clínicos.	137
4.4.2	HOMA-IR y parámetros analíticos.	138
4.4.3	HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales.	138
4.4.4	HOMA-IR y parámetros ergoespirométricos.	139
4.4.5	HOMA-IR y parámetros de bioimpedancia.	140
4.4.6	HOMA-IR y parámetros globales evaluados.	140
4.4.7	VO ₂ pico y parámetros clínicos.	141
4.4.8	VO ₂ pico y parámetros analíticos.	142
4.4.9	VO ₂ pico y parámetros hemodinámicos centrales.	142
4.4.10	VO ₂ pico y los restantes parámetros ergoespirométricos.	143
4.4.11	VO ₂ pico y parámetros de bioimpedancia.	144

4.4.12	VO ₂ pico y parámetros globales evaluados.	144
4.5	CAPACIDAD DISCRIMINATIVA UNIVARIANTE MEDIANTE CURVAS ROC PARA EL DIAGNÓSTICO DE MPO.	146
4.5.1	Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros antropométricos y de adiposidad.	146
4.5.2	Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros hemodinámicos.	148
4.5.3	Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros analíticos.	150
5.	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>153</u>
5.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	156
5.2	RESULTADOS	161
5.2.1	PACIENTES OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS VERSUS PATOLÓGICOS	161
5.2.2	CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA EN SUJETOS CON EXCESO DE PESO	177
6.	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>181</u>
7.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>185</u>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación para adultos de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) de la OMS (4).	3
Tabla 2. Adipocinas producidas por el tejido adiposo amarillo, y diferentes tipos de receptores.	21
Tabla 3. Comparación de distintos criterios de Síndrome Metabólico.	39
Tabla 4. Características clínicas, antropométricas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y hábitos tóxicos de los sujetos agrupados por sexo.	100
Tabla 5. Parámetros analíticos e índices calculados de dislipemia aterogénica de los sujetos a estudio agrupados por sexo.	102
Tabla 6. Características ecográficas y de rigidez arterial puntual carotídea de los sujetos a estudio agrupados por sexo.	103
Tabla 7. Características hemodinámicas centrales de los sujetos a estudio agrupados por sexo.	105
Tabla 8. Características ergoespirométricas de los sujetos a estudio agrupados por sexo.	107
Tabla 9. Resultados de la bioimpedancia de los sujetos a estudio agrupados por sexo.	109
Tabla 10. Índices hemodinámicos calculados a partir de los sujetos a estudio, agrupados por sexo.	110
Tabla 11. Características de los cambios hemodinámicos centrales y de los sujetos participantes en el estudio	111
Tabla 12. Características clínicas, antropométricas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y hábitos tóxicos de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	114
Tabla 13. Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	115
Tabla 14. Características ecográficas y de rigidez arterial puntual carotídea de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	116

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos centrales de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	117
Tabla 16. Características ergoespirométricas de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	118
Tabla 17. Resultados de la bioimpedancia de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	120
Tabla 18. Índices hemodinámicos calculados a partir de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).	121
Tabla 19. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros clínicos.	122
Tabla 20. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros analíticos	123
Tabla 21. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales.	123
Tabla 22. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros espiroergométricos.	124
Tabla 23. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y bioimpedancia	124
Tabla 24. Correlación y bondad de ajuste entre VO ₂ pico y parámetros clínicos.	130
Tabla 25. Correlación y bondad de ajuste entre VO ₂ pico y parámetros analíticos.	131
Tabla 26. Correlación y bondad de ajuste entre VO ₂ pico y parámetros hemodinámicos centrales.	131
Tabla 27. Correlación y bondad de ajuste entre VO ₂ pico y parámetros de bioimpedancia.	132
Tabla 28. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros clínicos.	137
Tabla 29. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros analíticos.	138
Tabla 30. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros hemodinámicos centrales.	139
Tabla 31. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros ergoespirométricos.	139
Tabla 32. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros de bioimpedancia.	140

Tabla 33. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en los parámetros explicativos de las distintas técnicas empleadas	141
Tabla 34. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros clínicos.	141
Tabla 35. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros analíticos.	142
Tabla 36. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros hemodinámicos centrales.	143
Tabla 37. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en el resto de los parámetros ergoespirométricos.	143
Tabla 38. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros de bioimpedancia.	144
Tabla 39. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en los parámetros más explicativos de las distintas técnicas empleadas.	145
Tabla 40. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros antropométricos y de adiposidad respecto a la condición de MPO.	147
Tabla 41. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros hemodinámicos respecto a la condición de sobrepeso-obesidad patológico.	149
Tabla 42. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros analíticos respecto a la condición de MPO.	150

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) en sujetos mayores de 18 años estandarizado por edad, 2016, OMS (6).	4
Figura 2. Muertes asociadas con un elevado IMC, 2015.	5
Figura 3. Prevalencia de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) en mayores de 18 años, estandarizado por edad, categorizado por grupos de ingresos estimados por el Banco Mundial, 1975-2016.	6
Figura 4. Ejemplo de formación de un triglicérido.	13
Figura 5. Rutas principales del metabolismo de los quilomicrones sintetizados en el intestino y de las VLDL sintetizadas en el hígado.	15
Figura 6. Molécula de colesterol.	18
Figura 7. Figura simplificada de la regulación del metabolismo energético.	24
Figura 8. Representación esquemática del arco reflejo barorreceptor.	27
Figura 9. Componentes que participan en la regulación de la circulación periférica.	30
Figura 10. Mecanismo de generación de partículas aterogénicas LDL-c densas y pequeñas en el contexto de resistencia insulínica.	40
Figura 11. Representación gráfica del ángulo de fase.	45
Figura 12. Representación gráfica del ángulo de fase (II).	46
Figura 13. Cambios asociados al envejecimiento de la onda de PA en diferentes tramos arteriales.	50
Figura 14. Parámetros derivados de la onda de pulso.	54
Figura 15. Curva de Frank-Starling.	57
Figura 16. Representación de los cambios en la ventilación que permite la determinación de los umbrales anaerobios VT_1 y VT_2 .	64
Figura 17. Disposición en decúbito supino para la realización de la bioimpedancia mediante electrodos tetrapolares.	79
Figura 18. Tonometría de la arteria radial para la obtención de la PA central estimada.	80
Figura 19. Ejemplo de adquisición de los parámetros hemodinámicos centrales.	81
Figura 20. Representación de las diferentes determinaciones realizadas en la onda de presión aórtica central.	82
Figura 21. Ejemplo de adquisición de la velocidad de la onda de pulso mediante tonometría a nivel radial y posteriormente femoral.	83

Figura 22. Monitor de presión arterial central ambulatoria monitor Mobil-o-Graph®.	84
Figura 23. Ejemplo de representación gráfica 24h de los resultados de cifras tensionales periféricas y frecuencia cardíaca.	84
Figura 24. Ejemplo de medición del grosor de la íntima-media carotídea mediante ecografía.	85
Figura 25. Ejemplo de determinación de parámetros de rigidez arterial puntual mediante técnica de Echotracking carotídeo.	87
Figura 26. Ventana de registro electrocardiográfico.	88
Figura 27. Ejemplo de resultados de medición espirométrica practicada en el estudio.	89
Figura 28. Ergoespirometría en fase de carga con monitorización electrocardiográfica y presión arterial.	90
Figura 29. Ejemplo de gráfico de 9 paneles de Wasserman de un sujeto del estudio.	91
Figura 30. Frecuencia cardíaca en los distintos momentos de la evaluación según fenotipo.	121
Figura 31. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros clínicos.	125
Figura 32. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros analíticos.	126
Figura 33. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros hemodinámicos centrales.	127
Figura 34. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros ergoespirométricos.	128
Figura 35. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros obtenidos de la BIA.	129
Figura 36. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros clínicos.	133
Figura 37. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros analíticos.	134
Figura 38. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros hemodinámicos centrales.	135
Figura 39. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros obtenidos con BIA.	136

- Figura 40. Curvas ROC de IMC, peso, circunferencia de cintura, porcentaje de masa grasa, índice de masa grasa estimada y ángulo de fase respecto a la condición de MPO. 148
- Figura 41. Curvas ROC de Frecuencia cardíaca durante la triple toma, Presión arterial sistólica, diastólica y doble producto en reposo respecto a la condición de MPO. 149
- Figura 42. Curvas ROC de Frecuencia cardíaca durante la triple toma, Presión arterial sistólica, diastólica y doble producto en reposo respecto a la condición de MPO. 151

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La obesidad puede definirse como la situación en la que una acumulación anormal o excesiva de grasa perjudica a la salud (1). Varios parámetros han sido evaluados para poder definir y clasificar a los pacientes con sobrepeso y obesidad. Por su simplicidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja emplear en adultos el denominado *Índice de masa corporal* (IMC) que se define como la relación entre el peso (en kg) y la altura (en m²) siendo sobrepeso el sujeto con un IMC mayor a 25 kg/m² y obesidad cuando supera los 30 kg/m². Ya en el siglo XIX Jacques Quetelet, un matemático belga, apreció que en las personas con una fisionomía *normal* el peso era proporcional al cuadrado de la altura (2). Sin embargo, estos criterios no son útiles en la infancia pues el IMC depende de la edad y sexo siendo sus valores menores en el niño en comparación con los adultos para un mismo grado de adiposidad. En niños mayores de 2 años se define sobrepeso cuando el IMC alcanza el percentil 85 y obesidad cuando es mayor al percentil 95 para su edad y sexo (3). La **Tabla 1** muestra la clasificación de la OMS para los adultos en relación con su IMC y el riesgo cardiovascular asociado.

Clasificación	IMC	Riesgo de comorbilidad cardiovascular
Bajo peso	< 18,5	Bajo (pero aumento de otros problemas clínicos)
Rango normal	18,5-24,9	Media poblacional
Sobrepeso	≥ 25,0	
Preobesidad	25,0 – 29,9	Incrementado
Obeso clase I	30,0-34,9	Moderado
Obeso clase II	35,0-39,99	Severo
Obeso clase III	≥ 40,0	Muy severo

Tabla 1. Clasificación para adultos de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) de la OMS (4).

La graduación estandarizada de sobrepeso y obesidad permite: (a) comparaciones significativas del estado de peso dentro de una población y entre poblaciones; (b) identificar a los individuos y grupos con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad; (c) identificar las prioridades de intervención a nivel individual y comunitario; (d) contar con una base firme para la evaluación de las intervenciones (1).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL

Según la OMS, el sobrepeso y obesidad se consideran actualmente la epidemia del siglo XXI. Entre 1975 y 2018 la prevalencia mundial de obesidad casi se ha triplicado. En 2016, más de 1900 millones (39%) de adultos tenían sobrepeso, de los cuales más de 650 millones (el 13%) eran obesos (**Figura 1**). Hay que destacar que la obesidad no es un problema exclusivo de la edad adulta pues en el año 2016 aproximadamente 41 millones de niños menores de 5 años y más de 340 millones de niños y adolescentes (entre los 5-18 años) presentaban sobrepeso u obesidad (5).

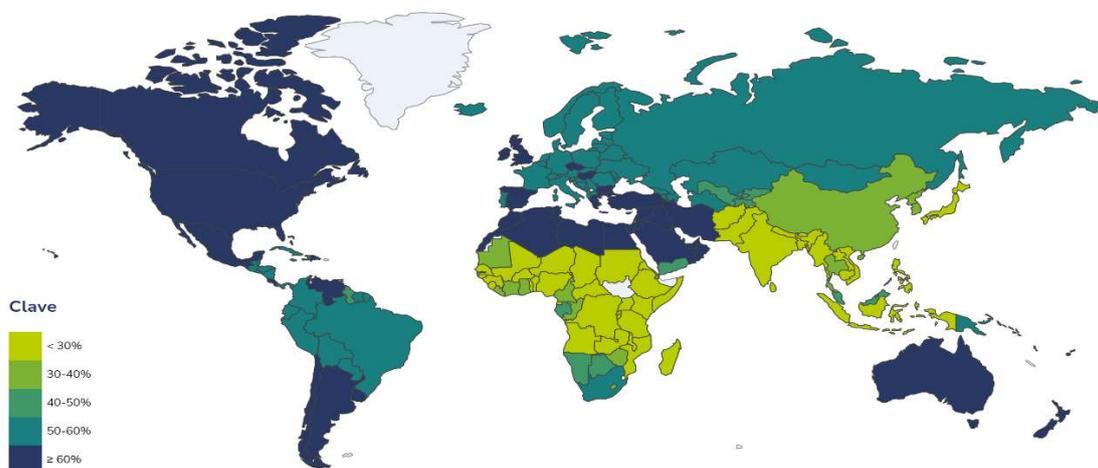


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) en sujetos mayores de 18 años estandarizado por edad, 2020, OMS (6).

El exceso de peso es una patología prioritaria en salud pública porque incrementa marcadamente el riesgo de mortalidad, desde un 7-21% en sujetos con sobrepeso hasta 52-300% en sujetos con diversos grados de obesidad (7). Pese a la dificultad de atribuir la mortalidad a un factor de riesgo, diversos estudios han realizado inferencias globales, estimando por ejemplo que en el año 2015 el aumento del IMC fue el responsable de la muerte de 4,0 millones de personas (IC_{95%}, 2,7-5,3) representando de media un 7,1% de las muertes por cualquier causa y contribuyendo a 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALY)(8) (**Figura 2**). El efecto sobre la salud del exceso de grasa, mayoritariamente a través de las enfermedades cardiovasculares, también está presente en la enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM),

enfermedades respiratorias crónicas como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alteraciones musculoesqueléticas y cáncer, constituyendo las denominadas *enfermedades no transmisibles*. Un estudio de una cohorte británica de 3,5 millones de sujetos adultos atribuyó un aumento del riesgo relativo de muerte de 1,21 (IC95%, 1,20-1,22) por cada 5 kg/m² que se excediera de los 25 kg/m², atribuyendo una reducción de la esperanza de vida de 4,2 y 3,5 años en hombres y mujeres con criterios de obesidad a partir de los 40 años de edad (9). Estos datos son concordantes con estudios de todos los continentes (7,10,11).

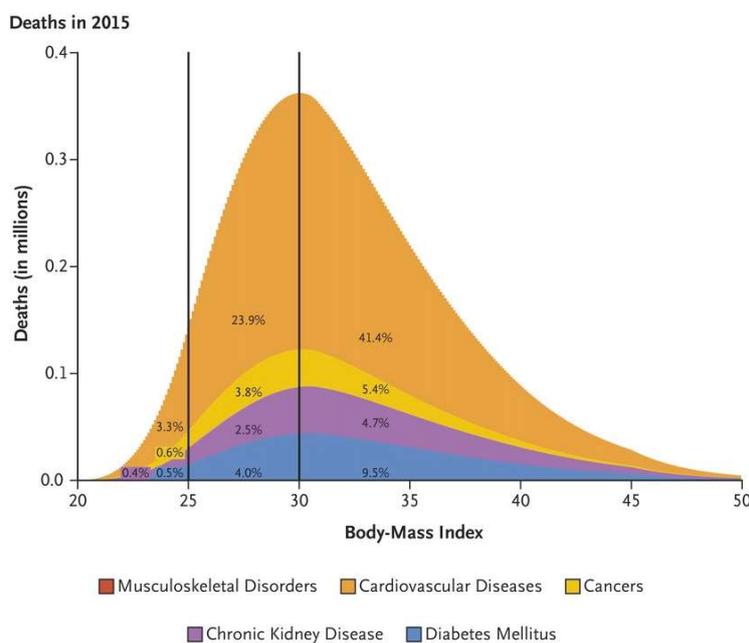


Figura 2. Muertes asociadas con un elevado IMC, 2015. Adaptado de *The GBD 2015 Obesity Collaborators* (8).

Si bien antaño el exceso de peso era considerado un problema propio de los países industrializados con ingresos elevados, actualmente muchos países con ingresos bajos y medios están presentando alarmantes cifras de exceso de peso. De hecho, la mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad causan más muertes que el bajo peso. Según datos del Banco Mundial, los grupos de población con mayor renta presentan mayor incidencia de sobrepeso y obesidad, independientemente del país donde habiten. Sin embargo, el preocupante incremento de dichas patologías a lo largo de las últimas décadas se ha producido en todos los estamentos económicos, condicionando que la

población con menor renta presente actualmente altas prevalencias de sobrepeso y obesidad (**Figura 3**).

Así pues, los países pobres afrontan una *doble carga* de mortalidad pues mientras encaran enfermedades infecciosas y problemas de desnutrición, también experimentan un rápido aumento en los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles como el sobrepeso y obesidad sobre todo en entornos urbanos, generando paradojas de malnutrición materna, bajo peso al nacer y desnutrición hasta los 5 años, seguido de una exposición a alimentos de alto contenido calórico pobres en micronutrientes de bajo coste (5).

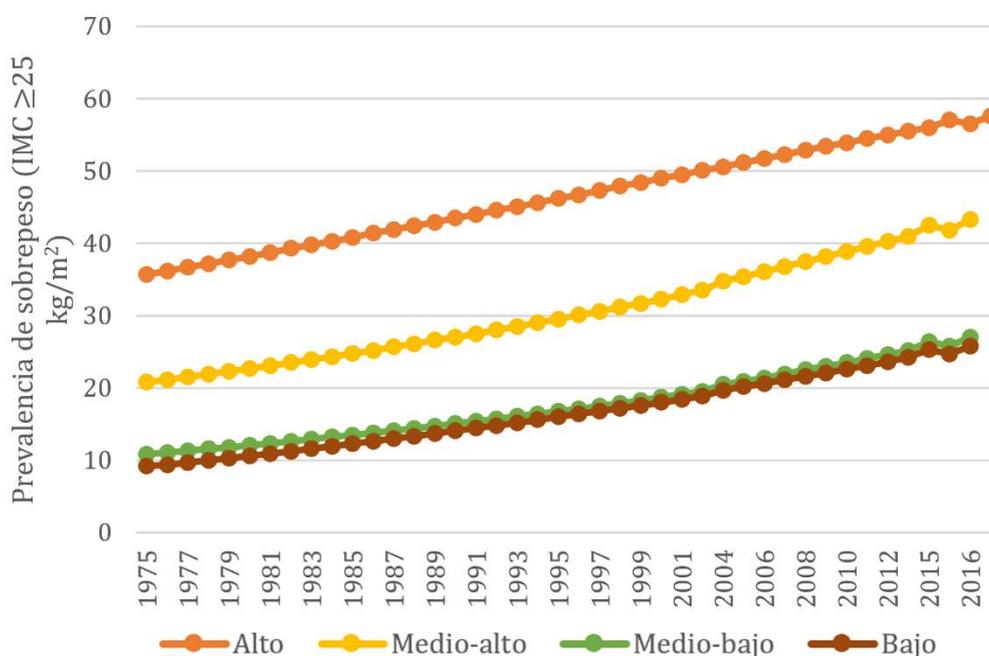


Figura 3. Prevalencia de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) en mayores de 18 años, estandarizado por edad, categorizado por grupos de ingresos estimados por el Banco Mundial, 1975-2016. Generado a partir de datos extraídos de OMS (12).

Más del 85% de las muertes prematuras ocasionadas por las enfermedades no transmisibles se producen en países con ingresos medios y bajos debido a malos hábitos dietéticos, inactividad física y por la exposición al tabaco y alcohol ocasionando el crecimiento exponencial de los costes asociados a dichas enfermedades dado el tiempo de evolución, coste del tratamiento y desaparición del sostén familiar.

Sin embargo, este fenómeno no es atribuible solamente al país donde se habita. A nivel de individuo, sobrepeso y obesidad maximizan el empobrecimiento de los estratos económicos más desfavorecidos tanto en países con altos ingresos como en aquellos con ingresos medios y bajos (13), generando un mecanismo de retroalimentación negativa. En términos macroeconómicos, el exceso de grasa ocasiona un desmesurado aumento del gasto sanitario. Se estima que, solamente por el impacto en la enfermedad cardiovascular, en 2010 se emplearon en el mundo 863.000 millones de dólares y se espera un aumento hasta los 1,04 billones de dólares en 2030 (14).

1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA

España no es ajena a la epidemia de sobrepeso y obesidad anteriormente comentada. En 2015 se estimó que la prevalencia de sobrepeso sin obesidad en la población española fue del 39,9% (IC95%, 35,7-42,9%), mientras que de obesidad fue del 21,6% (IC95%, 19,0-24,2%) (15), siendo mayor en mujeres y conforme aumentaba la edad. Estudios de asociación entre obesidad y nivel de estudios en España muestran una fuerte correlación negativa (16). Entre 2006 y 2016 aparecieron más de 3,1 millones de nuevos casos de exceso de peso que incrementaron los sobrecostes directos de esta enfermedad en 524 millones de euros/año. Pese a que en los últimos años la prevalencia se ha estabilizado, se estima que de mantenerse la tendencia desde 1995, en 2030 existirán más de 27,2 millones de adultos con exceso de peso, con unos sobrecostes directos de 3080 millones de euros/año (17).

1.3 ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Etimológicamente la palabra *obesidad* procede del latín *obesus*, formado por las raíces *ob* (lejos, completamente) y *esus* (participio pasado de *edere* ‘comer’); es decir “haber comido hasta engordar”. El primer uso conocido de esta palabra tuvo lugar en 1651 en el libro de medicina *Medical Practitioner and Social Reformer* del médico inglés Noha Biggs (18).

Cabe destacar que el balance energético no es el simple resultado de la ingesta y la actividad física, definiéndose actualmente la obesidad como una

enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad (19).

1.3.1 CAMBIOS DIETÉTICOS Y DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Los rápidos cambios en la prevalencia de sobrepeso y obesidad que se han producido en las últimas décadas indican que el cambio en el patrón alimentario y de actividad física es el principal factor relacionado con la obesidad. Los grandes avances en biotecnología alimentaria, así como la accesibilidad a los productos de alto contenido calórico con alto contenido en grasa y poco volumen (dulces, bollería, productos precocinados) conducen a un estado de hiperinsulinismo crónico que causa un aumento del hambre y condiciona un círculo vicioso con un depósito progresivo de tejido graso (20).

El aumento del consumo de alimentos de origen animal, zumos o bebidas carbonatadas azucaradas en detrimento de la tradicional dieta mediterránea (cuya base es el uso de aceite de oliva como principal fuente de grasa, consumo abundante de frutas variadas y frescas como postre principal, la presencia de cereales, verduras, legumbres que aporten fibra así como frutos secos, pescado o un consumo preferente de carnes blancas) así como estilos de vida implantados actualmente como es comer fuera de casa (que induce a comidas precocinadas y/o ricas en grasas), los horarios laborales o la alimentación en ciertos comedores escolares, tienen impacto en la población (21), especialmente la infantil, condicionando con ello situaciones de sobrealimentación y acúmulo de grasa corporal (22).

En el desbalance energético también hay que considerar la merma de actividad física de la población. Según datos de 2016, el 34,4% de la población española de 18 a 74 años no hace ninguna actividad física en su tiempo de ocio y el 38,9% solo lo hace ocasionalmente. La actividad física es menor en mujeres y en personas con menores estudios, además de disminuir con la edad. El 87% de la población obesa española no hace actividad física alguna o solo de forma ocasional (23). En población infantil, solo el 32% de niños y el 18% de niñas entre 6-9 años hacen deporte más de 2 días a la semana (24).

El ambiente social del sujeto también es importante. Estudios de Framingham evidenciaron que un sujeto presentaba un riesgo 57% mayor de hacerse obeso si tenía un amigo obeso (25).

1.3.2 FACTORES GENÉTICOS

Hoy en día está aceptado el papel de la herencia en la génesis de la enfermedad. Se estima que los factores genéticos explican entre el 25-40% de la etiología de la obesidad (26).

Se han identificado mutaciones en más de 10 genes que originan obesidad severa, siendo las más frecuentes las del gen receptor 4 de la melanocortina, gen de la leptina, del receptor de la leptina y el gen de la proopiomelanocortina, entre otros (26). Pese a ello, la presencia de un defecto monogénico en la obesidad humana es excepcional, y tan solo cuando forma parte de una entidad sindrómica, (p. ej. el Síndrome de Prader-Willi) o cuando existe una gran agregación familiar de obesidad y aparición en la infancia puede pensarse en algún defecto genético aislado, considerándose la obesidad una enfermedad eminentemente poligénica o no mendeliana, al igual que otras enfermedades crónicas prevalentes (27).

La implicación de las modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, acetilación en las colas de histonas y modificaciones de microRNA) en el desarrollo de la obesidad es cada vez más evidente. Hay evidencias de que todo el periodo de desarrollo embrionario-fetal y perinatal juega un papel clave en la programación de todos los órganos y tejidos humanos. De hecho, las modificaciones epigenéticas están siendo propugnadas en el marco teórico de los *Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad* como un factor etiopatogénico clave a nivel mundial para la prevalencia de enfermedades crónicas modulándose la expresión génica con el ambiente, ya sea con la nutrición o la propia microbiota intestinal (28).

1.3.3 MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico, presentándose en el intestino tanto especies nativas con colonización permanente como una serie variable de microorganismos. Bacterias, y en menor medida, virus, hongos y células eucariotas conforman dicho microbiota

generando hasta 1,5 kg de peso corporal medio. Además, el microbioma intestinal es 100 veces mayor al del genoma humano siendo esta adquisición al nacimiento una herencia materna genómica paralela. Desempeñan una amplia variedad de funciones tanto metabólicas (participando en la digestión y obtención de nutrientes, síntesis de vitaminas [K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico], y favoreciendo la absorción de calcio, fósforo, magnesio o hierro) como inmunomoduladora, de destrucción de toxinas y evitando colonización por bacterias patógenas (29).

Estudios en modelos animales han mostrado que si un sujeto con normopeso recibe muestras con microbiota de un sujeto obeso, presentará una ganancia ponderal. En estos modelos, la identificación de algunos microorganismos, como los del filo *Firmicutes* y la disminución del grupo *Bacteroidetes* están asociados a mayores tasas de obesidad (30), mientras que la administración de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* podría mejorar la esteatosis y la resistencia insulínica (20). Por otra parte, la influencia de la dieta sobre la microbiota puede ser determinante y perpetuadora, ya que independientemente de la presencia de obesidad, una dieta rica en azúcar y grasa causa la misma alteración en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*. En ensayos humanos, la transferencia de microbiota de sujetos sanos a sujetos obesos ha mejorado la resistencia insulínica y perfil metabólico de los sujetos, aunque hay estudios en humanos contradictorios planteándose el modelo de causalidad (30).

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

1.4.1 EL ADIPOCITO. TIPOS Y DISTRIBUCIÓN DE TEJIDO GRASO

Durante décadas, se consideró el tejido adiposo como un depósito inerte cuya única función era la utilización de las reservas energéticas por el organismo, mediante la formación y rotura de moléculas de triglicéridos, conocidas como lipogénesis y lipólisis, respectivamente. Con el descubrimiento de la leptina (31), un factor proteico producido en el tejido adiposo con acción en el sistema nervioso central, se caracterizaron toda una serie de factores secretados por el tejido graso denominadas genéricamente *adipoquinas*, otorgando al tejido graso una entidad

propia, con una función autocrina, paracrina y endocrina que media en diversas funciones y sistemas corporales.

Los adipocitos son células de gran tamaño celular que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% de su peso celular y que desplaza al resto de organelas a la periferia. Es la principal célula del tejido adiposo y están especializadas en el almacenaje del exceso de energía en forma de triglicéridos en dichas vacuolas, siendo las únicas células del organismo que no pueden sufrir lipotoxicidad.

El tejido adiposo, desde el punto de vista histológico, se considera un tejido conjuntivo laxo que habitualmente presenta un gran porcentaje de triglicéridos, por lo que a este tejido también se le denomina *grasa*. Sin embargo, esta proporción puede variar con la edad, siendo solamente un 66% en recién nacidos pero más de un 80% a partir de los 13 años (32). Histológica y funcionalmente, la especie humana presenta dos tipos de tejido adiposo (33): 1) la grasa parda, con gran cantidad de mitocondrias en su citoplasma y con presencia en éstas de la proteína acoplada o termogenina (34), que permite usar sus ácidos grasos para la generación de calor y regulación metabólica (incluyendo la termogénesis inducida por los alimentos), situándose sus depósitos en cuello, región supraclavicular, mediastínica y suprarrenal y alcanzando hasta un 5% del peso corporal del recién nacido con progresiva transformación al siguiente tipo; 2) la grasa amarilla, con escasa vascularización e inervación, tiene las funciones de lipogénesis, lipólisis, respuesta a estímulos hormonales y nerviosos y secreción de sus propias hormonas (35).

Un sujeto con normopeso presenta una media de 3×10^{10} adipocitos, mientras que el sujeto obeso se sitúa entre $4-6 \times 10^{10}$ adipocitos, considerándose obesidad hiperplásica desde el punto de vista histológico, la presencia de $> 5 \times 10^{10}$ adipocitos (36). La obesidad hiperplásica es más frecuente en la obesidad de la infancia y de la adolescencia, pero también puede estar presente en la de la edad adulta, con IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, asociándose a un patrón ginecoide (37). En cambio, el fenómeno de obesidad hipertrófica, definida como peso del adipocito $> 0,42 \mu\text{g}$ en menores de 35 años y $> 0,82 \mu\text{g}$ en individuos mayores de 35 años, se instaura

habitualmente en la edad adulta y en el embarazo, asociándose con una distribución androide o troncal de la grasa y está asociada a desórdenes metabólicos (38).

La distribución anatómica del tejido adiposo se divide a grandes rasgos en (39):

- 1) Tejido adiposo subcutáneo, dividido a su vez en superficial y profundo. Medible mediante pliegues cutáneos o perímetro de cintura. Dicha distinción radica en que la grasa profunda tiene mayor fenómeno de lipogénesis y lipólisis así como que es la más susceptible de aumentar en los casos de obesidad, sobre todo paralumbar, glútea y caderas. La distribución del tejido adiposo subcutáneo varía entre sexos, siendo 1:1 en mujeres mientras que en los hombres presentan una relación 3:2 a favor de la profunda.
- 2) Tejido adiposo visceral, medible mediante técnicas de imagen o diámetros, que incluye la grasa omental, mesentérica, extraperitoneal (la relacionada con las venas cavas) y la retroperitoneal. Hombres y mujeres postmenopáusicas tienen un marcado aumento de la grasa visceral en proporción al grado de obesidad, estando este tejido adiposo visceral correlacionado positivamente con el IMC.

Un sujeto en normopeso presenta un 80% de su tejido adiposo a nivel subcutáneo mientras que el tejido adiposo visceral representa menos del 20% de la grasa corporal en el hombre y el 6% en la mujer (40).

Mientras que el grado de implicación a nivel cardiovascular del tejido adiposo subcutáneo (superficial y profunda) está en discusión sobre todo en relación a los procesos de resistencia insulínica, numerosos estudios han demostrado que el tejido adiposo visceral está relacionado con fenómenos de dislipemia, resistencia insulínica, hipertensión arterial (HTA) así como procesos proinflamatorios presentes en el denominado Síndrome Metabólico (SM) (41,42).

1.4.2 METABOLISMO LIPÍDICO. LIPÓLISIS Y LIPOGÉNESIS

En el metabolismo lipídico pueden diferenciarse distintas fases (43,44):

I. *El ácido graso. Transporte y lipólisis intravascular de los ácidos grasos procedentes de la dieta y de la lipogénesis hepática*

El componente fundamental de la grasa son los triglicéridos (TG) que son moléculas compuestas por 3 moléculas de ácidos grasos (AG) de cadena larga (los más frecuentes son de ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico -este último monoinsaturado-) unidos a una molécula de glicerol (**Figura 4**).

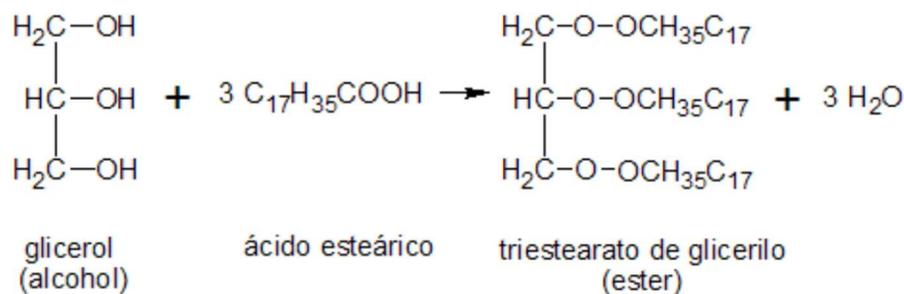


Figura 4. Ejemplo de formación de un triglicérido.

Los TG son moléculas insolubles en el plasma, por lo que su transporte sanguíneo se realiza en el seno de las denominadas lipoproteínas. Éstas son macromoléculas que presentan una envoltura de fosfolípidos y apolipoproteínas, ambas con características anfipáticas, por lo que pueden transportar tanto los TG como colesterol (libre o esterificado).

Así pues, en relación con las propiedades físicas, carga eléctrica, tamaño y densidad evidenciada por centrifugación, las lipoproteínas se pueden clasificar en quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad, baja densidad, densidad intermedia y alta densidad (VLDL, LDL, IDL, HDL, respectivamente). A su vez, cada una de estas lipoproteínas contendrán una o más apolipoproteínas (ApoA, ApoB, ApoC, ApoD, ApoE y respectivos subtipos). Mientras que las lipoproteínas HDL presentan fundamentalmente ApoA, las lipoproteínas QM, VLDL, IDL y LDL presentan predominantemente ApoB, por lo que considera una molécula aterogénica. La exposición de las distintas apolipoproteínas en superficie de la lipoproteína condiciona fenómenos de reconocimiento por parte de receptores

tisulares, así como el intercambio de estas entre distintas moléculas como se relatará a continuación.

Las lipoproteínas característicamente ricas en TG son los QM y las VLDL. Ambas tienen como apolipoproteína fundamental la ApoB, en sus formas de ApoB-48 y ApoB-100, respectivamente. Además característicamente los QM también presentan las apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II y C-III.

Mientras que los QM se forman en el tubo digestivo y se dirigen a los tejidos y finalmente al hígado, las VLDL se sintetizan en el hígado y transportan los lípidos de síntesis endógena a los tejidos (o bien son captados y resecretados por dicho órgano).

En el proceso de formación de los QM tras la ingesta, los AG, colesterol y esteroides de la dieta se absorben en el intestino a la linfa intestinal, previo paso de TG a AG mediante las lipasas gástrica y duodenal y éstos nuevamente a TG mediante la acil-CoA colesterol aciltransferasa 2 (ACAT-2) para poder atravesar el epitelio intestinal. En la linfa entran en forma de QM que son vertidos a la cava desde el conducto torácico. Al exponerse a la sangre, tanto los QM como VLDL adquieren las apolipoproteínas C y E procedentes de las HDL.

Los QM presentan una vida media menor a 1h, depurándose de la sangre a su paso por los capilares del tejido adiposo, tejido musculoesquelético y corazón gracias a la acción en la superficie de las células epiteliales de la enzima lipoprotein lipasa (LPL) facilitado por la ApoC-II, hidrolizando así los QM y liberando a la célula AG y glicerol por difusión, lo que constituye la lipólisis intravascular. Todos los tejidos, salvo el hígado, presentan LPL que difunde a las superficies endoteliales.

Respecto a las VLDL procedentes del hígado, este proceso de cesión de TG a los tejidos gracias a la LPL es similar, resultando en moléculas de IDL, con menor proporción de TG respecto a ésteres de colesterol. A ello también contribuye la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que permite el intercambio entre moléculas de VLDL y HDL intercambiando TG por ésteres de colesterol. Finalmente, una parte de las IDL en circulación acabará dando lugar a las LDL, cuyo componente mayoritario son los ésteres de colesterol, conservando

la ApoB-100 de las VLDL pero con la pérdida de las ApoC y ApoE. En condiciones fisiológicas, menos de la mitad de las VLDL producidas por el hígado se convertirán en LDL.

Una vez que se ha cedido los TG los restos de QM (proporcionalmente mucho más ricos en colesterol) son aclarados en el hígado gracias a la ApoE, que se une a los receptores de LDL (rLDL) del hígado. En el caso de las IDL, éstas pueden volver a ser captadas por el hígado mediante el mismo mecanismo. Las moléculas LDL podrán ser captadas por el hígado mediante la ApoB-100 (en contexto de pérdida de Apo-C) que se une a rLDL (Figura 5).

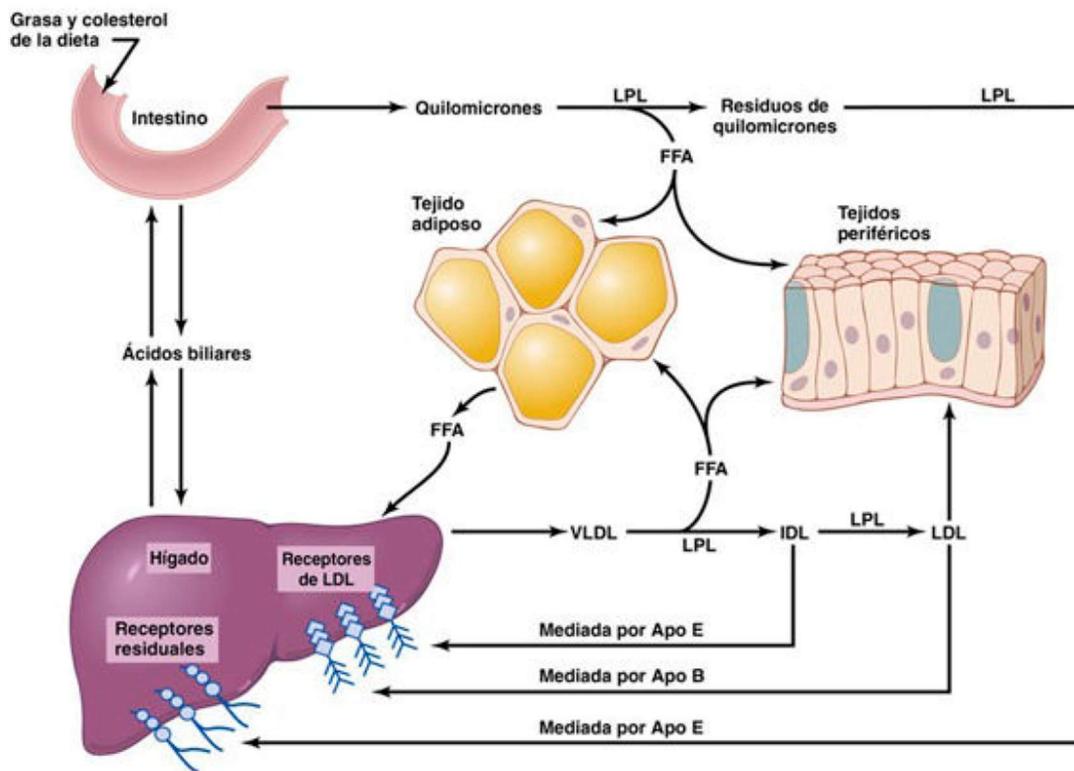


Figura 5. Rutas principales del metabolismo de los quilomicrones sintetizados en el intestino y de las VLDL sintetizadas en el hígado. ApoB: apolipoproteína B; ApoE: apolipoproteína E; FFA: ácidos grasos libres; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa. Adaptado de Guyton(43).

Las tasas de síntesis de VLDL y QM son muy variables y están reguladas por la composición de la ingesta y, en general, por la disponibilidad de lípidos. La cantidad de AG de que dispone el hígado es suma de los de propia síntesis (lipogénesis), los procedentes del tejido adiposo (lipólisis) y los cedidos al hígado directamente por los QM (ingesta). La cantidad de AG y su tipo modulan la

expresión de ApoB-100, donde los AG poliinsaturados ω_3 - ω_6 reducen su secreción. Por otra parte, la actividad de la LPL en la vascularización de un determinado tejido determina su capacidad de utilización de los TG circulantes. Así, la insulina activa la expresión de ésta en el tejido adiposo por lo que en situación de alimentación los TG se dirigen a este tejido; la progesterona estimula la LPL en la glándula mamaria, permitiendo la lactancia mientras que la actividad física aumenta la acción de LPL en el músculo esquelético.

II. Uso de los triglicéridos: depósito graso y metabolización energética.

Una vez están en el interior de las células, los AG pueden emplearse como combustible o pueden acumularse en forma de TG nuevamente. Esto último se produce fundamentalmente en el tejido adiposo y en menor medida en el hígado, siendo esto último un proceso patológico debido al exceso de depósito o por exceso de lipogénesis a partir de los hidratos de carbono (HC). La biosíntesis de los TG para su acúmulo se produce en el retículo endoplasmático en una reacción en 2 fases. Primero se activan los AG por conversión en sus ésteres junto a la coenzima A, en forma de acil-CoA grasos y, posteriormente, en un segundo paso estos ácidos grasos esterificados se unen a la molécula de glicerol mediante la acción de la glicerol-fosfato-acil-transferasa y de la acil-glicerol-fosfato-acil-transferasa (GPAT y AGPAT, respectivamente).

Cuando la grasa del tejido adiposo deba usarse como energía en otro lugar deberá hidrolizarse en AG y glicerol para poder salir al torrente sanguíneo en forma de AG libres (no esterificados) que se unirán a las moléculas de albúmina debido a su ionización. Este proceso es conocido como lipólisis tisular. Esta hidrólisis intracelular está regulada por el α -glicerofosfato (que es un producto de la degradación de la glucosa; por lo tanto, su ausencia en la hipoglucemia activa la lipólisis) y por la lipasa sensible a hormonas (HSL). Existen patologías como la inanición o la DM donde el paciente obtiene poca o ninguna energía de los HC, generando una liberación de AG libres en sangre de hasta en 5-8 veces el valor normal.

Los AG libres y el glicerol presentes en el torrente sanguíneo pueden dirigirse a los diferentes tejidos activos (salvo el cerebro) para la formación de adenosín trifosfato (ATP) a partir de la β -oxidación de los ácidos grasos obteniendo acetil-CoA que posteriormente se oxidará en las mitocondrias. Del glicerol, a diferencia de los AG, sí se puede obtener HC. En las situaciones anteriormente citadas de ayuno o DM, donde existe un elevado consumo de TG para formar energía, es el hígado el encargado de la β -oxidación de los ácidos grasos generando ácido acetoacético y sus derivados, ácido β -hidroxibutírico y acetona, conocidos como cuerpos cetónicos, que difunden a la sangre y acuden a los territorios periféricos donde finalmente se oxidan.

Por lo tanto, el hígado es un órgano central en el metabolismo lipídico. Como se ha comentado, la cantidad de AG de que disponga el hígado será suma de los procedentes del tejido adiposo (lipólisis tisular), de los procedentes de los QM (lipólisis intravascular) y de la conversión del exceso de HC a triglicéridos, conocido como lipogénesis.

III. Lipogénesis.

El exceso de HC que no pueden consumirse de inmediato para obtener energía o almacenarla en forma de glucógeno se transforma enseguida en TG para poder depositarse en el tejido graso. En los seres humanos este proceso de síntesis discurre en el hígado. Posteriormente, a través de las VLDL y los sucesivos procesos anteriormente comentados, los TG serán distribuidos al tejido adiposo y otros tejidos.

En primer lugar, mediante la degradación normal de la glucosa por el sistema glucolítico de los HC, se obtiene acetil-CoA. En un segundo paso, mediado por la malonil-CoA y el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), se obtienen las cadenas de ácidos grasos, que finalmente se combinan con el α -glicerofosfato para formar triglicéridos. La lipogénesis está regulada por la acción de la insulina. En aquellas situaciones donde exista un hiperinsulinismo se favorecerá la lipogénesis, mientras que si existe un déficit de ésta, no se generará grasa a partir de HC, pues orgánicamente es prioritario la disponibilidad de glucosa.

Adicionalmente, existe un proceso de síntesis de TG a partir de muchos aminoácidos obtenidos de las proteínas.

1.4.3 METABOLISMO DEL COLESTEROL Y SU UNIÓN A LIPOPROTEÍNAS

El colesterol es un lípido con especial capacidad para formar ésteres con los AG. El 70% del colesterol unido a lipoproteínas circula en el plasma como ésteres de colesterol (Figura 6).

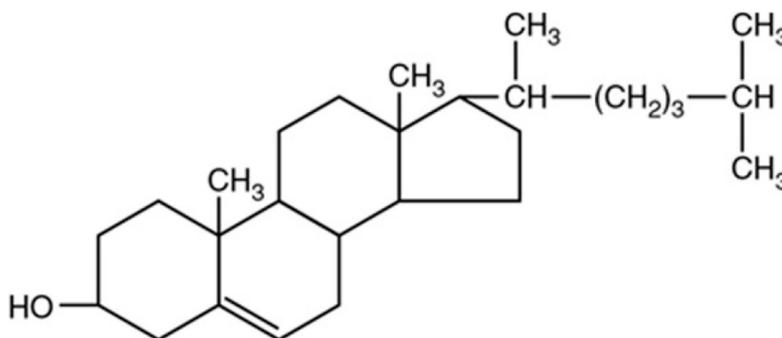


Figura 6. Molécula de colesterol.

Las funciones del colesterol son: 1) *Colesterol membranoso*: función estructural junto a los fosfolípidos para estabilizar membranas celulares; 2) *Colesterol no membranoso*: el 80 % de éste se transforma en ácido cólico para conjugarse y generar las sales biliares. Una pequeña cantidad se emplea para la formación de las hormonas corticoadrenales, la producción de progesterona y estrógenos así como de testosterona.

La mayor parte del colesterol que circula unido a las lipoproteínas es sintetizado en el hígado, a partir de varias moléculas de acetil-CoA mediante la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Existen varios factores que regulan la síntesis y concentración de colesterol sanguíneo: 1) el aporte exógeno de colesterol de la dieta inhibe la HMG-CoA reductasa en un mecanismo de retroalimentación negativa, que, en la práctica, la ingesta de colesterol o retirada de éste de la dieta tiene una influencia de un 15% promedio en las concentraciones plasmáticas; 2) dieta rica en grasas saturadas, sobre todo asociado a sobrepeso y obesidad pues se genera mayor depósito graso hepático que condiciona un exceso de acetil-CoA; 3) los AG mono y poliinsaturados contribuyen

a la menor secreción de VLDL mediado por los receptores activados por proliferadores peroxisómicos γ (PPAR γ); 4) la insulina actúa sobre las proteínas de unión del elemento regulador de esteroides (SREBP), que actúan sobre la HMG-CoA reductasa.

Como se ha comentado anteriormente, el colesterol sintetizado en el hígado que se vierte al plasma debe estar unido a las lipoproteínas que permiten su hidrosolubilidad. Fisiopatológicamente la más importante en la enfermedad aterosclerótica es la LDL, pues transporta un gran porcentaje de colesterol al ser un producto del metabolismo de las VLDL, a quienes se les han retirado los TG. Como son moléculas pequeñas, la ApoB-100 podrá recubrirlas completamente, hecho que no ocurre con las VLDL. Es por ello que un aumento de la ApoB-100 es equivalente a un mayor número de lipoproteínas que las contiene, pero no necesariamente a un mayor número de partículas de colesterol(45).

La lipoproteína HDL, sintetizada en el hígado, presenta como proteína constitutiva principal a la ApoA. Una vez que el HDL está en el espacio endotelial, los macrófagos cargados con el exceso de colesterol transfieren el mismo a las partículas HDL mediante una proteína transportadora transmembrana (ABCA₁) uniéndose a la ApoA, para ser posteriormente esterificado (*estabilizado*) por la Lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT). El HDL esterificado es reconocido por el receptor hepático *scavenger receptor class B-type I* (SR-BI) incorporándolo al metabolismo hepático.

Dada las características aterogénicas de la ApoB, se ha introducido el concepto de colesterol No-HDL, obtenido de la resta del *Colesterol total - HDLc*, con la intención de cuantificar las lipoproteínas que contengan ApoB, esto es, además de LDL, IDL y VLDL, se incluye la lipoproteína (a) (Lp (a)), una molécula con gran similitud al LDL que contiene la apolipoproteína(a) que presenta un enlace covalente con la ApoB (46).

1.4.4 **MECANISMOS REGULADORES DEL TEJIDO ADIPOSO COMO INTEGRANTE NEUROENDOCRINO**

I. Mecanismos transcriptivos de la regulación lipídica

La síntesis de TG está regulada mediante diferentes mecanismos transcriptivos. Existen diversos receptores nucleares como los *liver X receptor*, *farnesoid X receptor*, *retinoid X receptor* pero los más conocidos son los anteriormente citados PPARs. Éstos son factores de transcripción dependientes de ligando que regulan no solo la síntesis de los TG, sino también diversos aspectos de la homeostasia energética, metabolismo glucémico y proteico así como de la síntesis de urea. Es diana terapéutica de la hipertrigliceridemia, ya sea con ligandos naturales como los ácidos grasos poliinsaturados ω -3/ ω -6 y los isoprenoides (como b-caroteno o fito-esteroles) o ligandos artificiales como los fibratos (PPAR α), antidiabéticos como tiazolidinedionas *-pioglitazona-* (PPAR γ) o los AINES. Es por ello que la activación de los PPARs tiene un amplia repercusión no solo a nivel de lípidos, habiéndose descrito varios efectos asociados a esta activación como son: la activación de la LPL generando el catabolismo de VLDL y QM, mejoría de la resistencia insulínica, disminución del catabolismo proteico y disminución del fenómeno inflamatorio asociado en la aterosclerosis (NF-kB, VCAM-1, COX2, IL-1, IL-6) (47).

Respecto a la síntesis de colesterol hepático, tal y como se ha comentado anteriormente, está regulada por la SREBP-2 que activa genes específicos como la HMG-CoA reductasa, conocida por ser objetivo de las estatinas (48). Se sugiere que su inhibición, además de ser una potente supresión de colesterol, puede tener efectos antiinflamatorios con disminución de radicales libres, modular la matriz de metaloproteinasas y estimular la producción de óxido nítrico endotelial (49).

II. Función hormonal

El tejido adiposo se ha constituido como uno de los más activos a nivel endocrino del cuerpo humano. El descubrimiento de numerosas hormonas conocidas genéricamente como adipoquinas, junto con el de receptores en dicho tejido, le ha conferido un protagonismo sobre diversas funciones y sistemas

corporales. La leptina fue la primera hormona en ser descubierta. Producida por el adipocito, ejerce en el hipotálamo un efecto anorexígeno controlador de la homeostasis energética del organismo, modulando la ingesta y contrarrestando un potencial balance positivo. Las funciones en las que participa el tejido adiposo a modo de órgano endocrino son la ingestión-gasto energético y homeostasis glucídica (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, proteína estimulante de la acilación), la respuesta inmune-inflamatoria (Factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-6, IL-1, proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A, haptoglobina, proteína 1 quimiatrayente de los monocitos), la función vascular (angiotensinógeno, angiotensina, resistina), la coagulación (PAI-1, factor tisular), el complemento (adipsina), factores de crecimiento (TGF- β), la angiogénesis (VEFG) y la función reproductiva (estrógenos), entre otros (50) (Tabla 2).

Tabla 2. Adipocinas producidas por el tejido adiposo amarillo, y diferentes tipos de receptores.

Adipocinas	Receptores
Adiponectina	Andrógenos
Adipsina	Angiotensina II tipo 1 y 2
Angiotensinógeno	Estrógenos
Aromatasa	Gastrina-CCK
ASP (Proteína estimulante de la acilación)	GLP-1 (Péptido similar a glucagón)
CETP (Prot. Transf. de ésteres de colesterol)	Glucagón
Estrógenos	Hormonas tiroideas
Factor tisular	IL-6
Glucocorticoides	Insulina
Haptoglobina	Leptina
Hidroesteroide deshidrogenasa	PPAR- γ
IL-6	Progesterona
Leptina	RBP-4
LPL (Lipoproteín lipasa)	TNF- α
MCP-1 (Prot. quimioatrayente de los monocitos)	
MIP (Proteína inflamatoria de macrófagos)	
PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno)	
PCR (Proteína C Reactiva)	
Prostaglandinas	
Resistina	
TGF- β (Factor de crecimiento transformante)	
VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)	
Visfatina	
TNF- α	

Adaptado de Manzur(50) .

La secreción de estas hormonas puede tener efecto local (actividad autocrina), influir en órganos adyacentes como el corazón (actividad paracrina) o a distancia (actividad endocrina) (51).

III. Control neurohormonal del peso. El núcleo arcuato hipotalámico

El hipotálamo es el organizador principal de una serie de complejos circuitos fisiológicos implicados en el metabolismo y mantenimiento de la homeostasis energética, integrando las aferencias hormonales procedentes de otros tejidos en el núcleo arcuato y siendo a su vez elemento ejecutor por los núcleos ventrales y laterales hipotalámicos.

Las aferencias que puede recibir el núcleo arcuato pueden ser, según el tiempo de acción, de corto y largo plazo. Las señales a corto plazo regulan el apetito o el inicio y finalización de las comidas individuales. Estas están integradas por péptidos gastrointestinales o *factores de saciedad*, que incluyen, entre otros, a la colecistoquinina (CCK: duodeno y yeyuno; anorexígeno), polipéptido pancreático (PP: páncreas; anorexígeno), ghrelina (origen gástrico; orexígena), péptido YY (ileon y colon; anorexígena) y péptido semejante al glucagón (GLP-1; células intestinales y células L del colon; anorexígeno). El mecanismo a largo plazo, encargado del peso corporal, está constituido por los denominados *factores de adiposidad*, integrados fundamentalmente por leptina, insulina y adiponectina que informan de los depósitos grasos siendo los tres anorexígenos.

En el núcleo arcuato se localizan dos grupos de neuronas que reciben estas aferencias: 1) las liberadoras de pro-opiomelanocortina (POMC), que expresan propiomelanocortina/péptido relacionado con cocaína y anfetamina (POMC/CART), cuya estimulación induce anorexia, al liberar hormona estimulante de los melanocitos- α (α -MSH) que se une a los receptores de melanocortina tipo 3 y 4 (MC3r, MC4r); 2) las neuronas que expresan el *Neuropéptido Y* junto a péptido relacionado con la proteína Agouti (NPY/AgRP), cuya acción es orexígena pues al liberarse estos péptidos antagonizan los receptores MCR3r y MC4r (52). Cabe destacar que ambos grupos celulares tienen receptores de insulina y leptina que hacen al núcleo arcuato sensible a éstos.

Para ejercer una función eferente a través de la acción modulada de la vía central de las melanocortinas (a través de la activación o inhibición de MC3r y MC4r), las neuronas del núcleo arcuato se proyectan a neuronas de segundo orden: al núcleo paraventricular hipotalámico, considerado el centro de la saciedad, y al núcleo hipotalámico lateral, considerado el centro de la alimentación. Además, tiene más proyecciones como las neuronas preganglionares autonómicas del troncoencéfalo y médula espinal que modularán el sistema nervioso autónomo.

El núcleo paraventricular es una región importante que libera neuropéptidos críticos como oxitocina, hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), vasopresina (junto a núcleo supraóptico), así como para la regulación de la energía. Tiene receptores para GLP-1. Es a su vez, un núcleo fundamental en la génesis del sistema nervioso autónomo, que como posteriormente se describirá, alcanza el núcleo del tracto solitario (NTS). El NTS recibe aferencias sensitivas del facial, glossofaríngeo y vago, constituyendo la aferencia visceral, que recoge las señales periféricas de vaciamiento gástrico o de saciedad (ya sea mediante mecanorreceptores, quimiorreceptores hepatoportales, liberación de hormonas intestinales que actúan aferentemente o por la acción directa de nutrientes como los ácidos grasos de cadena corta) (53). Las eferencias del NTS constituyen las fibras parasimpáticas viscerales vía nervio vago, que modula la secreción y motilidad intestinal, la producción de glucosa y la secreción pancreática (54) así como eferencias al área tegmental ventral (sistema dopaminérgico, cognitivo-recompensa que a su vez se proyecta al núcleo accumbens, implicado en el circuito de premio-recompensa), locus cerúleo (noradrenérgico, estrés) y núcleo tegmental laterodorsal (colinérgico, cognitiva, atención y sueño REM) (55)), por lo que estas conexiones extrahipotalámicas generan respuestas no solo viscerales sino también cognitivo-conductuales en relación con el hambre y saciedad (56).

El núcleo hipotalámico lateral integra un sistema de recompensa con la alimentación con conexiones a corteza, sistema límbico y médula espinal como formación autonómica que, gracias a la hormona concentradora de melanina (MCH; facilitadora del sueño) y la orexina, induce a la ingesta.

Un tercer núcleo implicado en el metabolismo corporal es el núcleo hipotalámico dorsomedial, que recibe aferencias del núcleo preóptico (encargado de la termorregulación) con eferencia al núcleo rostral dorsal del rafe (serotoninérgico-catecolaminérgico), activando la termogénesis (53) (**Figura 7**).

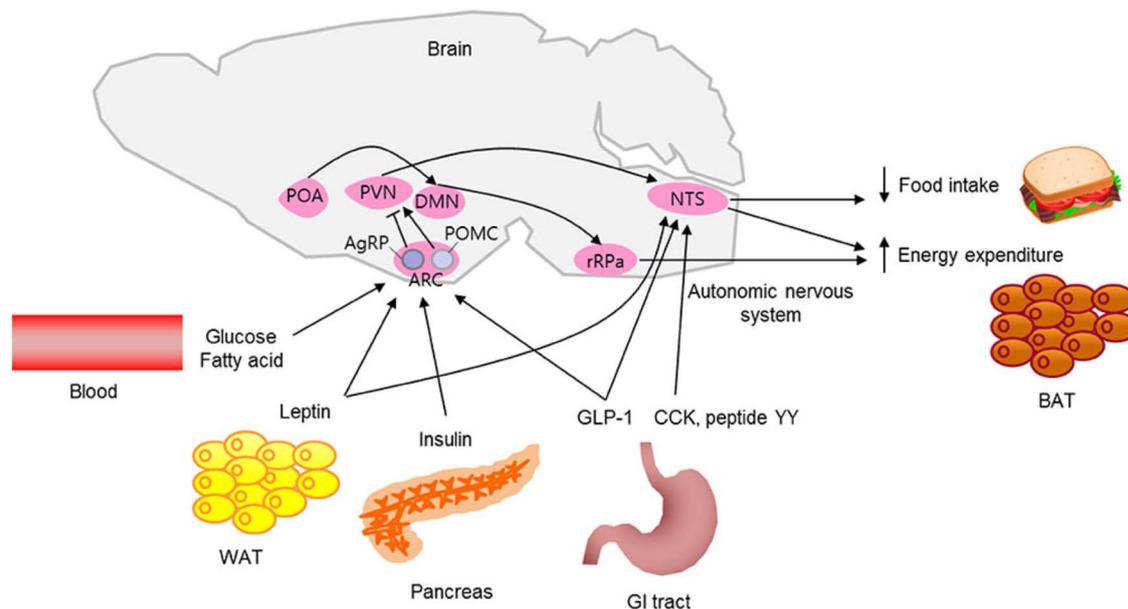


Figura 7. Figura simplificada de la regulación del metabolismo energético. WAT: Tejido adiposo blanco, GLP-1: péptido semejante a glucagón, CCK: Colecistoquinina, BAT: Tejido adiposo marrón, ARC: Núcleo arquato, POMC: Núcleo pro-opiomelanocortina, AgRP: Núcleo productor proteína Agouti. POA: Área preóptica, PVN: Núcleo paraventricular, DMN: núcleo dorsomedial hipotalámico, rRPA: Núcleo pálido del rafe -mesencefálico-, NTS: núcleo del tracto solitario. Adaptado de Roh(53)

1.4.5 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y NEXO ENDOCRINO-CARDIOVASCULAR

I. Estructura del Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el encargado de mantener la homeostasis orgánica y dar respuestas inconscientes adaptativas ante cambios internos y externos. A través de los tres componentes eferentes que lo integran (simpático, parasimpático y entérico), inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas, regulando funciones vitales como la respiración, el tono cardiocirculatorio y funciones ya comentadas como la digestión, el metabolismo, la secreción glandular y la temperatura corporal. Como se ha comentado, el SNA no solo está compuesto por fibras

eferentes, sino que también está integrado por vías aferentes viscerales que son procesadas en el hipotálamo (57). La estructura del SNA típicamente se compone de una cadena de dos neuronas. La preganglionar, cuyo soma se localiza en el SNC, situándose los núcleos simpáticos en la columna intermedio-lateral de la médula espinal entre T₁-L₂, mientras que los núcleos parasimpáticos se sitúan en troncoencéfalo (N. de Edinger-Westphal (III par), núcleo salivatorio superior y lagrimal (VII par), núcleo salivatorio inferior (IX par) y núcleo dorsal del vago y núcleo ambiguo (X par)) y columnas intermediolaterales (S₂-S₄ formando los nervios pélvicos). De estas neuronas preganglionares, emerge su axón para realizar sinapsis con la neurona postganglionar, cuyo soma está en un ganglio autonómico y éste inerva el órgano diana. La longitud de estos axones varía, pues los ganglios simpáticos se sitúan para-prevertebrales mientras que los parasimpáticos se sitúan cerca del órgano. La mayor parte de los órganos tienen doble inervación, excepto las glándulas sudoríparas ecrinas (termorreguladoras) y los vasos sanguíneos, que reciben solamente inervación simpática. Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan acetilcolina como neurotransmisor. Las neuronas parasimpáticas posganglionares también emplean acetilcolina, mientras que las simpáticas liberan noradrenalina. Los receptores colinérgicos pueden ser nicotínicos (en neuronas de ganglios autonómicos y en placa motora de músculo esquelético) o muscarínicos (en músculo liso y células glandulares, bloqueados por atropina). Los receptores adrenérgicos pueden ser α (los α_1 son postganglionares y median respuestas excitadoras mientras que los α_2 son preganglionares y regulan la liberación y recaptación de noradrenalina) o β (los β_1 se ubican en el miocardio con función taquicardizante, los β_2 con relajación de la musculatura lisa vascular y gastrointestinal y los β_3 , situados en el tejido adiposo, entre otros).

El sistema nervioso simpático (SNS) se va a activar como mecanismo de respuesta de supervivencia, generando, entre otros, la dilatación pupilar, sudoración, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, broncodilatación, hiperglucemia, inhibición de las funciones digestivas, urinarias y genitales; mientras tanto, las funciones del Sistema nervioso parasimpático (SNP)

están relacionadas con la protección y conservación, favoreciéndose el funcionamiento orgánico en particular (57).

II. Regulación autonómica central del SNA. N. paraventricular, N. arcuato y N. del tracto solitario.

Se considera al hipotálamo y sobre todo el núcleo paraventricular, antes citado en relación con el balance energético, como un elemento fundamental en la regulación del sistema autonómico (56). Concretamente, sus células liberadoras de oxitocina se proyectan directamente sobre las neuronas autonómicas preganglionares en el núcleo motor dorsal del vago, en médula lateral ventral rostral y las columnas vertebrales intermedias, constituyendo un punto de influencia tanto parasimpática como simpática. Estas proyecciones descienden respectivamente por el troncoencéfalo, proyectándose entre otros en el NTS. Asimismo, el núcleo arcuato, piedra angular en la regulación del hambre y la saciedad, tiene múltiples conexiones con núcleos troncoencefálicos e hipotalámicos, demostrándose una activación simpática con su estimulación (58).

Anteriormente citado por ser un integrador de la actividad sensorial aferente y modulador de la respuesta eferente autonómica, el NTS es un núcleo fundamental de la *red neuronal autonómica central* (59), que va a tener múltiples integrantes e interacciones, incluyendo a las regiones bulbares donde se sitúan el 1) centro vasomotor, que consta de un área productora de adrenalina que proyecta sus fibras a las neuronas simpáticas de la médula espinal, un área vasodilatadora y un área sensorial (60) y el 2) centro cardiorregulador, con un área cardioinhibidora y otra cardioaceleradora que envía señales parasimpáticas bradicardizantes y simpáticas taquicardizantes, respectivamente (61).

III. Reflejo barorreceptor y otros reflejos periféricos cardiovasculares

La elevación de la presión arterial (PA) condiciona el estiramiento de los barorreceptores, que son mecanorreceptores situados en carótida y aorta que responden con alta sensibilidad a la PA, enviando impulsos aferentes mediante el glosofaríngeo y vago hasta el NTS, que conecta con los centros vasopresores bulbares que excitan el parasimpático (vía núcleos dorsal del vago y ambiguo) e

inhiben el centro vasomotor simpático (los núcleos rostral y caudal del bulbo ventrolateral que proyectan a la columna intermediolateral simpática) ocasionando una vasodilatación periférica así como un crono e ionotropismo cardíaco negativo. Si bien la respuesta barorreceptora es rápida y vigorosa, existe una adaptación en 48 horas a cualquier nivel de presión a la que estén expuestas de forma continuada (57). Ante una caída de la PA, el reflejo barorreceptor actúa de forma inversa (**Figura 8**).

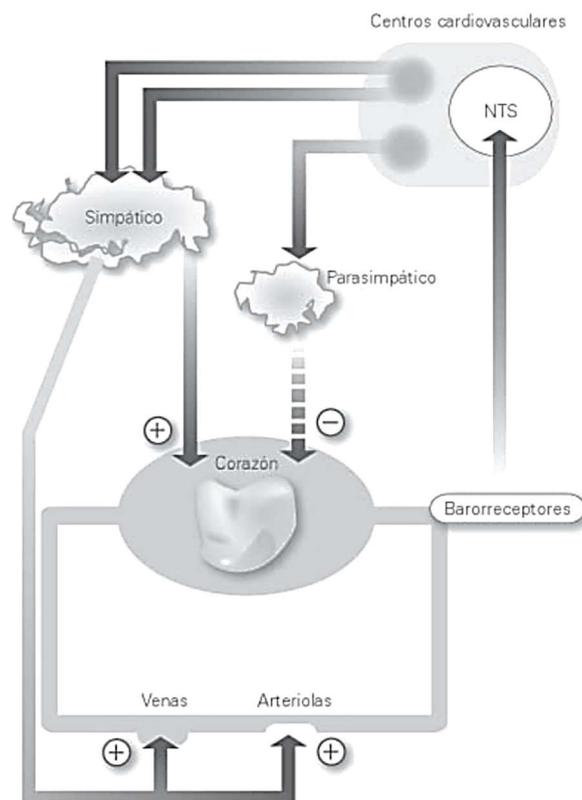


Figura 8. Representación esquemática del arco reflejo barorreceptor. Vías excitadoras (flechas continuas) e inhibitorias (flecha discontinua). Adaptado de Navarro (57).

Otros reflejos cardiovasculares mediados por el SNA son el 1) reflejo quimiorreceptor (similar al barorreceptor pero midiendo la falta de oxígeno y el exceso de CO₂), 2) reflejo de la arteria pulmonar (barorreceptores de baja presión que detectan los incrementos de volemia minimizando la hiperpresión ejercida), 3) reflejo auricular (distensión auricular que inhibe la secreción de ADH), 4) reflejo de Bainbridge (ante una distensión auricular se aumenta el ionotropismo y cronotropismo cardíaco impidiendo la estasis venosa), 5) reflejo de Bezold-Jarisch(62) (reflejo cardiomediado ocasionado por la estimulación de receptores

miocárdicos ventriculares que se activan por estímulos químicos como los contrastes angiográficos y estímulos mecánicos como los que se originan en la contracción forzosa de un ventrículo izquierdo prácticamente vacío como pudiera suceder en el infarto posteroinferior, en la cirugía de hombro -que se realiza en sedestación- y en las hemorragias severas agudas, generando un aumento brusco parasimpático ocasionando la tríada bradicardia, hipotensión arterial y apnea) (63); 6) metaborreflejo muscular, que se produce durante el ejercicio, donde hay un acúmulo de lactato, potasio, fosfato, adenosina, bradicinina y ácido araquidónico que es detectado por receptores musculares y remitido por fibras aferentes del SNA al núcleo del tracto solitario para inducir un incremento ventilatorio y un aumento del flujo mediante la contracción de los músculos no ejercitados para movilizar la sangre oxigenada a músculos esqueléticos en actividad, la elevación de la frecuencia cardíaca, el ionotropismo cardíaco y de la presión arterial (64,65).

IV. SNA y tejido adiposo

La lipólisis en el tejido adiposo blanco está regulada positivamente por el SNS así como inhibida potentemente por la insulina. El SNS induce la lipólisis del tejido adiposo mediante la activación de los receptores β_3 -adrenérgicos de los adipocitos, lo cual produce el aumento de los niveles de AMPc, que activan a la proteína quinasa A (PKA), quien fosforila la perilipina y ésta activa la lipasa, produciendo la liberación de AG. Asimismo, el SNS induce la termogénesis en el tejido adiposo marrón, contribuyendo al aumento del gasto total de energía(66). Estos efectos no están mediados por las catecolaminas suprarrenales, siendo únicamente un efecto neuromediado sobre el tejido graso. Es por ello por lo que el frío y el ayuno estimula la activación simpática movilizanddo AG libres y activando la termogénesis. Las investigaciones sobre la actividad parasimpática sobre el tejido graso no son concluyentes (54).

V. SNA, el riñón y el sistema renina-angiotensina.

La actividad del nervio simpático renal (RSNA) inerva los túbulos, los vasos y las células granulares yuxtaglomerulares del riñón. El aumento de la actividad

del RSNA disminuye el sodio urinario y la excreción de agua al aumentar la reabsorción de sodio en toda la nefrona; disminuye el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular al constreñir la vasculatura renal y aumenta la actividad del sistema renina-angiotensina.

El aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina está mediada por varios mecanismos:

A nivel intrarrenal, la inervación simpática estimula los receptores β_1 -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares liberando renina, y la subsecuente liberación de angiotensina II realiza su efecto antinatriurético mediante la acción directa sobre el túbulo proximal vía receptor AT_1 , pero sobre todo (un 75% de la acción estimada) potenciando a nivel presináptico la liberación de noradrenalina del RSNA a nivel renal.

A nivel central, la presencia de receptores AT_1 y AT_2 en troncoencéfalo y en la columna intermediolateral de la médula espinal condiciona la modulación de la respuesta simpática de los reflejos barorreceptores, quimiorreceptores y receptores somáticos a nivel vascular periférico y cardíaco. Este fenómeno se ha evidenciado en incrementos agudos de angiotensina II. Sin embargo, si bien se ha propuesto un modelo de reflejo hormonal simpático para el control a largo plazo de la presión arterial debido a niveles persistentemente elevados de angiotensina II, el mecanismo por el que se genera no está claro y no es atribuible a una activación persistente de los reflejos comentados. Sin embargo, estudios de laboratorio evidencian que la activación de los receptores de AT_1 en el área postrema (con sus proyecciones al núcleo del tracto solitario) y en el órgano subfornical (con sus proyecciones al núcleo paraventricular) pueden condicionar fenómenos de hipertensión a largo plazo mediante la activación simpática periférica. Si bien clásicamente se ha considerado los efectos de la angiotensina II circulante liberada por las células yuxtaglomerulares renales, se ha evidenciado que la angiotensina II es un auténtico neurotransmisor, siendo producido en el núcleo paraventricular y liberado en el núcleo del tracto solitario, con los efectos derivados sobre el sistema nervioso autónomo (67).

La **Figura 9** muestra un resumen de la regulación multifactorial de la circulación periférica.

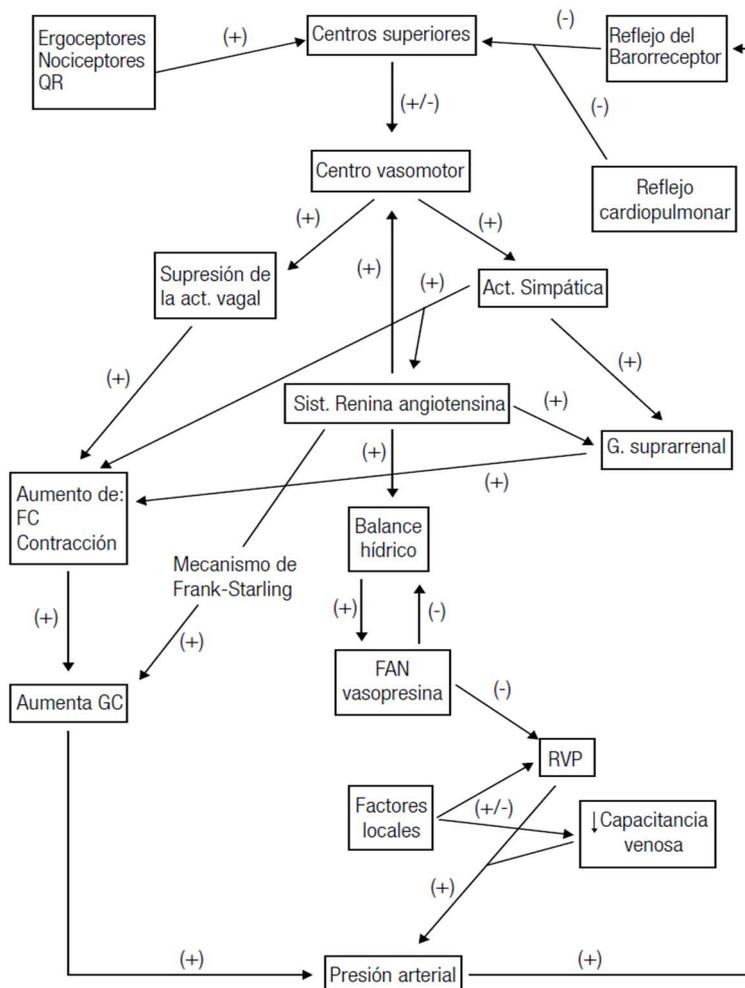


Figura 9. Componentes que participan en la regulación de la circulación periférica.

FAN: factor auricular natriurético, FC: frecuencia cardiaca, GC: gasto cardiaco, QR: quimiorreceptor, RVP: resistencia vascular periférica, (+): estimula, (-): inhibe, (+/-): efecto variable. Adaptado de Estañol (68)

1.4.6 ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS EN LA OBESIDAD

I. Obesidad, disfunción neurohormonal y del SNA

La obesidad se asocia con una resistencia a la acción de la leptina en el tejido graso y de la insulina no solo a nivel periférico sino también a nivel del SNC. El exceso de AG saturados en sangre periférica atraviesa la barrera hematoencefálica e induce una activación de la microglía, los macrófagos del SNC. Dicho proceso inflamatorio, que afecta al núcleo arcuato y al núcleo paraventricular, induce

resistencia a la insulina y a la leptina, para los cuales presenta receptores, conduciendo a un fenómeno de hiperfagia y alteración de la homeostasis glucémica debido a este déficit relativo hormonal. De hecho, en modelos animales empleando técnicas de *knockout* de leptina se ha evidenciado una ganancia ponderal (30). Asimismo, la ghrelina procedente del tubo digestivo tiene menor acción a nivel del núcleo arcuato como mecanismo adaptativo (y por lo tanto no se induce hiperfagia) pero sin embargo en el núcleo paraventricular su acción está preservada, condicionando un incremento de la adiposidad y del almacenamiento de energía (56).

Diversos estudios experimentales han demostrado que los sujetos obesos presentan un aumento de la actividad simpática de forma selectiva. Ello podría responder a un mecanismo adaptativo mediante el cual un aumento del gasto metabólico en reposo podría intentar condicionar la normalización del peso (69). La hiperactividad simpática actúa directamente sobre la musculatura vascular y el grado de actividad se correlaciona con la presencia de grasa visceral y no con la grasa subcutánea (70).

Los pacientes obesos presentan diversos reflejos alterados mediados por hiperactividad simpática aun siendo normotensos respecto a los sujetos con normopeso. Así, dichos sujetos presentan una menor respuesta hipotensora con el reflejo barorreceptor (71), una mayor respuesta simpática en relación a la hipercapnia aguda mediada por quimiorreceptores (72) o una disminución del metaborreflejo muscular (73). La respuesta a la hipoxia en sujetos obesos es similar a la de sujetos con normopeso (72).

Mientras que existen discrepancias sobre el comportamiento de la actividad cardíaca (especulándose incluso que el aumento de volumen causaría una reducción del tono simpático cardíaco), el tono simpático del territorio renal está aumentado en los pacientes obesos, hecho que se ha relacionado con la génesis de la hipertensión, pues ello causa retención hidrosalina, aumento de la secreción de renina y deterioro de la natriuresis (54). Es por esto que se sospecha que la hiperactividad del SNA tiene un importante papel en la hipertensión esencial, sobre todo en la de los sujetos obesos (74).

Los mecanismos centrales pueden ser relevantes en la HTA relacionada con la obesidad incluyendo en estos la fisiopatología de la activación de la leptina y la vía POMC, el síndrome de apnea obstructiva del sueño mediante los reflejos mediados por quimiorreceptores y la resistencia insulínica, en un sentido bidireccional (54):

LEPTINA y GHRELINA: Se ha demostrado su efecto excitatorio a nivel del SNC (75), con un efecto que parece mediado por el MC4R (76), habiendo estudios que relacionan los niveles de leptina con el riesgo de desarrollar hipertensión (77). Sin embargo, la administración exógena de leptina de forma crónica no parece ocasionar HTA o actividad del SNS, por lo que parece que existen más mecanismos implicados. En un sentido opuesto, la ghrelina ha mostrado beneficios en la presión arterial mediante la modulación de la actividad simpática de la musculatura vascular durante las respuestas de estrés (78).

SAOS: El síndrome de apnea obstructiva del sueño es una condición que causa fenómenos de hipoxia repetidos durante el sueño donde la obesidad es el mayor factor de riesgo para sufrirla. El SAOS es un factor predisponente para HTA, tanto nocturna como diurna, ya sea en sujetos obesos o con normopeso. El desarrollo de HTA se genera por activación simpática por reflejos de los quimiorreceptores, pero la contracción vascular también está causada por el estrés oxidativo e inflamación (80).

INSULINA: Existen controversias respecto a la acción de la hiperinsulinemia respecto a la hipertensión. Mientras hay estudios que muestran su acción vasoconstrictora mediante la activación del SNS, la administración directa de insulina tiene un efecto vasodilatador en sujetos euglucémicos a partir del reflejo barorreceptor. Es por ello que se propone que la acción dual de la insulina, tanto vasoconstrictora como vasodilatadora, esté desbalanceada en el sujeto obeso o hipertenso a favor del efecto vasoconstrictor, en probable relación a otros factores que activen el SNS y por aquellos que disminuyan la vasodilatación, como los que se relatarán en la disfunción endotelial, mostrando la condición multifactorial de la hipertensión arterial (74). En un modelo de causalidad inverso, se ha propuesto que el aumento de la actividad simpática en la hipertensión es la

principal condición que conduce a la resistencia insulínica y al aumento de peso dado que un entorno simpaticomimético condiciona una progresiva reducción de los receptores β -adrenérgicos y, por tanto, disminución de la termogénesis (81).

II. Obesidad como proceso inflamatorio y de resistencia insulínica

La obesidad supone un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad con elevación persistente de citocinas, PCR y moléculas de adhesión. La actividad proinflamatoria macrofágica del tejido adiposo así como la secreción de ciertas adipocinas como la leptina (que presenta marcadas elevaciones en sujetos obesos) originan elevaciones significativas de IL-1 y TNF α (82,83). La elevación de TNF α condiciona un aumento de la lipólisis y una inhibición de adiponectina (activador de PPAR γ 2, inhibidor de citocinas proinflamatorias citadas) (84). Además, el exceso de glucosa y AG al tejido adiposo condiciona un aumento de radicales libres producidos por las mitocondrias de los adipocitos (50), que condicionarán la generación de disfunción endotelial y aterosclerosis, lo que posteriormente se comentará.

De entre todos los marcadores de inflamación de bajo grado persistente en la obesidad, la PCR ultrasensible (PCR-US) es el más empleado en la práctica clínica. La PCR es una proteína miembro de la familia de las pentaxinas sintetizada principalmente en el hígado en respuesta a infecciones agudas, condiciones inflamatorias y traumatismos, lo que origina habitualmente su elevación por encima de los 10 mg/dl. Actualmente existen diversas técnicas para la medición en el rango de los 0-10 mg/dl para establecer la presencia de inflamación de bajo grado sistémica en ausencia de los trastornos anteriormente comentados. Numerosos estudios tanto observacionales como ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una asociación de niveles elevados de PCR-US con HTA, SM, coronariopatías, enfermedad arterial periférica e ictus, indicando que los beneficios cardiovasculares son más evidentes en aquellos sujetos que presentan una reducción de ésta además de la clásica terapia para reducir el LDLc (90-94).

En la obesidad, el exceso de AG sobrepasa la capacidad orgánica de las vías de oxidación y almacenamiento, generando un acúmulo de intermediarios como son el diacilglicerol y la ceramida en músculo e hígado. Estos intermediarios activan dos cascadas proinflamatorias muy potentes en hígado y músculo, como son la iKB kinasa (activador del complejo NFκB) y la c-Jun N-terminal Kinasa (JNK, uno de los componentes del factor de transcripción AP-1). Por otra parte, los AG libres, así como la resistina, pueden unirse a los receptores tipo Toll 4 (TLR4) presentes en los adipocitos. Estos receptores tienen una importante función en la inmunidad innata y pueden activar NFκB(85).

La activación de NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y AP-1 (proteína activadora 1) por mecanismos proinflamatorios como TNFα, IL-1, IL-6, intermediarios de ácidos grasos, resistina o interferón gamma (IFNγ) en diversa medida, condiciona la disfunción de los sustratos del receptor de la insulina 1 y 2, originando la resistencia insulínica (86,87). Estos complejos proteicos reguladores de la transcripción de ADN están implicados en los fenómenos de proliferación celular y supervivencia celular, por lo que están siendo evaluados en toda una serie de procesos inflamatorios, autoinmunes, infecciosos y oncológicos (88,89).

III. *Disfunción endotelial y estrés oxidativo.*

El endotelio sintetiza cantidad de sustancias implicadas en la coagulación (factor V, heparan sulfato, proteínas C y S, trombomodulina, factor tisular, factor de von Willebrand), en la fibrinólisis (inhibidor del activador del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, urokinasa), factores de crecimiento, citoquinas (interleucinas, proteína quimioatrayente de monocitos 1, TNFα), moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno (como peróxido de hidrógeno y superóxido) y especies reactivas de nitrógeno, así como sustancias vasoconstrictoras (angiotensina II, endotelina-1, tromboxano A₂) y vasodilatadoras (adrenomodulina, kininas, prostaciclina y óxido nítrico).

El óxido nítrico (NO) es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (NOS) a partir de la L-arginina, ya sea por su isoforma endotelial (eNOS) o la inducible (iNOS; que es estimulada a partir de citoquinas proinflamatorias y es mucho más

potente). La síntesis de NO por la NOS requiere, entre otros, de la proteína caveolina y de la coenzima NADPH oxidasa. El NO sintetizado difunde a las células del músculo liso vascular subyacente causando vasodilatación, teniendo además efectos antioxidantes, antiinflamatorios, de antiagregación plaquetaria y antiproliferativos de músculo liso vascular (95).

La disfunción endotelial, caracterizada por una disminución generalizada de la liberación de NO, condiciona una incorrecta vasodilatación endotelio-dependiente en respuesta a agonistas como acetilcolina, bradicinina o la dilatación mediada por el flujo. Existen múltiples mecanismos subyacentes a la reducción de la biodisponibilidad de NO, destacando la excesiva producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y superóxido (O_2^-) debido al aumento de la NADPH oxidasa, xantina oxidasa y al desacoplamiento de la eNOS causado por cambios en la lipoproteína LDL oxidada. Así, los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipercolesterolemia, hiperglucemia, HTA y tabaquismo así como los procesos inflamatorios presentan un anómalo aumento de la actividad de la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa. Además, la hipercolesterolemia y la homocisteinemia actúan inhibiendo la eNOS y, por tanto, la producción de NO, mediante el aumento de la caveolina-1 y la interacción con moléculas de LDL oxidadas. La hiperglucemia, por su parte, genera un aumento de los radicales libres mediante la iNOS que origina apoptosis de las células endoteliales de los islotes pancreáticos, así como una mayor agregación plaquetaria mediante la activación de NF κ B mediante la vía de la protein-kinasa C (95).

IV. Aterosclerosis como proceso inflamatorio cardiovascular primario.

El término aterosclerosis se refiere a la acumulación de material graso y/o fibroso en la íntima arterial, que se traduce en cambios micro y macroscópicos que, de hecho, le confieren su nombre, pues *Athera* viene a ser el alimento que hoy consideramos como *gachas*. El mecanismo fisiopatológico por el que se generan estas alteraciones micro y macroscópicas constaría de las siguientes fases:

INICIO DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA. Los estudios epidemiológicos y terapéuticos han evidenciado que la exposición acumulada de

una arteria al colesterol LDL durante años supone la principal causa de inicio y progresión de la placa de ateroma. Niveles superiores a los requerimientos fisiológicos (10-20 mg/dl) son suficientes para iniciar este proceso patológico (96). Se hipotetiza que las LDL oxidadas en la superficie endotelial se unen a los receptores depuradores de LDL de los macrófagos, generando las *células espumosas* características de este proceso, induciendo éstas fenómenos de inflamación tales como la liberación de TNF- α e interferón IFN- γ , que generan una respuesta inmunitaria humoral y adaptativa así como la liberación de radicales libres que incrementan los fenómenos de disfunción endotelial (97).

La disfunción endotelial subyacente genera una menor respuesta antioxidante, antiinflamatoria, antitrombótica y vasodilatadora a los fenómenos mecánicos de flujo turbulento, por lo que se producen alteraciones que generan una retroalimentación positiva en el lecho endotelial, siendo el motivo por el cual las placas ateroscleróticas son más frecuentes en las bifurcaciones como la carotídea (98).

PROGRESIÓN DE LA PLACA. Una vez establecida, las placas de ateroma se irán enriqueciendo de lípidos. Previamente se consideraba que los macrófagos del sistema monocito-macrófago de la sangre eran las formadoras de dichas células espumosas, pero se sugiere que el origen de estas células puede deberse también a la metaplasia de las células musculares(99). Tanto los macrófagos como las células musculares pueden sufrir muerte celular, incluso mediante apoptosis, siendo sus restos, junto a las partículas de LDL, el núcleo necrótico de la placa, perpetuando los fenómenos inflamatorios y la movilización inmunitaria en el seno de la placa. Este núcleo va a estar recubierto por moléculas de matriz extracelular secretadas por las células musculares lisas como el colágeno y la elastina, así como proteoglicanos y glicosaminoglicanos que contribuyen al engrosamiento de la capa íntima.

El proceso aterosclerótico está íntimamente relacionado con la inmunidad. Fisiológicamente, las células TH₂ producen citoquinas antiinflamatorias como IL-10 (inhibidor de las células T y del sistema monocito-macrófago), mientras que las células T reguladoras secretan factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)

que limita la proliferación muscular lisa y promueve la síntesis colágena. En cambio, existen fenómenos proinflamatorios como que las células TH₁ secreten IFN γ (activador macrofágico, formador de especies reactivas de oxígeno y en cuya señalización media la Janus quinasa (JAK) y el activador de la vía del factor citosólico de la transcripción (STAT-1)(100)), así como la síntesis macrofágica de metaloproteinasas de la matriz (MMP).

En la aterosclerosis se produce un descenso de TH₂ y T reguladoras así como una elevación de TH₁, ocasionando la degradación del colágeno intersticial y, por tanto, el adelgazamiento y debilitamiento estructural del capuchón fibroso de la placa, generando la susceptibilidad a la rotura mientras que se perpetúa la inflamación (97). Además, mutaciones en líneas mieloides (las denominadas células clonales hematopoyéticas con potencial indeterminado (CHIP), más frecuentes con la edad y en relación con la mutación en ciertos genes como JAK₂, pueden sensibilizar a los neutrófilos promoviendo la trombosis en la placa (101).

ROTURA DE LA PLACA: En el desarrollo de la placa aterosclerótica, es frecuente la calcificación de ésta, un proceso que remeda a los procesos biológicos de osteosíntesis. Las placas grandes de calcio se asocian a placas estables mientras que la calcificación microscópica se asocia con inestabilidad mecánica de la placa que puede causar la ruptura y trombosis aguda (102,103). La rotura de la placa es el desencadenante más frecuente en los eventos isquémicos coronarios debido a la exposición de factor tisular producido por macrófagos y células musculares lisas que genera un proceso procoagulante y de activación plaquetaria que forma el trombo (104) que se enfrenta a un descenso de los fibrinolíticos naturales debidos a la disfunción endotelial.

V. *Consecuencias de la resistencia a la insulina. Síndrome metabólico y dislipemia aterogénica.*

La resistencia a la insulina se caracteriza por la ausencia de una respuesta normal a la acción de dicha hormona en los tejidos periféricos. Inicialmente esta resistencia genera mecanismos compensatorios para mantener el control glucémico y puede calcularse en ayunas mediante el índice *homeostasis model*

assessment (HOMA index). Ascaso et al. establecieron el punto de corte de este índice para el área metropolitana de Valencia en 3,8 (105).

En la génesis de la resistencia a la insulina cabe destacar factores ya comentados previamente como los mecanismos inflamatorios-inmunológicos, el estrés oxidativo, la secreción de adipocinas y la modulación por parte de éstas en los factores transcritores del metabolismo lipídico como los PPARs, especialmente PPAR γ que, por acción de la leptina, tiene efecto lipolítico y sensibilizador a la insulina por los adipocitos y que reduce la secreción pancreática de insulina como mecanismo de contrarregulación (106,107).

En la evolución del estado de insulín-resistencia aparecen una serie de alteraciones metabólicas conocidas como *Síndrome Metabólico (SM)* donde coexisten obesidad abdominal, dislipoproteinemia, intolerancia a la glucosa o DM2, HTA, hiperuricemia o gota, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis, hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares, osteoporosis y elevada incidencia de enfermedad cardiovascular (108). Existen diferentes definiciones según los grupos de trabajo. Probablemente la formulada por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)* en 2001 ha sido la más empleada, pero una posterior revisión y el consenso internacional de 2009 establecieron criterios más estrictos para el criterio de glucemia compartidos (**Tabla 3**).

Si bien la HTA esencial se considera multifactorial, ya se ha comentado que existen una serie de mecanismos que condicionan la fisiopatología de la HTA en la obesidad. La resistencia insulínica, la actividad neurohormonal con la hiperactividad simpática y disfunción de los reflejos quimio y barorreceptores, la secreción de leptina e inhibición de adiponectina, la disfunción endotelial, el aumento de las respuestas presoras y de aldosterona a la angiotensina II así como la inhibición del péptido natriurético (estos dos últimos en buena parte debido a la resistencia insulínica) condicionan el aumento de la reabsorción de sodio y agua y, por tanto, del gasto cardíaco, del tono vascular y, por consiguiente, de la presión arterial (109).

Tabla 3. Comparación de distintos criterios de Síndrome Metabólico.

Medida clínica	OMS (1998)	ATP III (2001)	AACE (2003)	ATP III (2005)	IDF (2009)
R. Insulina	Requerido. GAA, IOG, DMT ₂ , BSI. + 2 criterios	No requerido + 3 criterios	GAA o IOG + 1 criterio	No requerido + 3 criterios	
Peso corporal	Ratio C/C H: >0.90 M: >0,85 y/o IMC >30 kg/m ²	CC H ≥ 102 cm M ≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	CC H ≥ 102 cm M ≥ 88 cm **	
Lípidos	TG ≥ 150mg/dl y/o HDL-c: H: <35 mg/dl; M: 39mg/dl	TG ≥ 150mg/dl HDL-c H: <40 mg/M: < 50 mg/dl	TG: ≥ 150mg/dl Y HDL-c: H: <40 mg/dl M: < 50 mg/dl	TG ≥ 150mg/dl o Tto activo HDL-c: H: <40 mg/dl M: < 50 mg/dl o Tto Activo	
Presión arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg O Tto activo	
Glucosa	GAA, IOG, DMT ₂	> 110 mg/dl (Inc. DMT ₂)	GAA, IOG, pero no DMT ₂	>100 mg/dl o Tto activo	
Otros	Proteinuria A ₂		Otros*		

OMS: Organización Mundial de la Salud; ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; IDF: International Diabetes Federation. GAA: Glucosa en ayunas alterada (GB 100-125mg/dl); IOG: Intolerancia oral a la glucosa (GB < 100mg/dl con glucemia tras sobrecarga oral de glucosa entre 140-199 mg/dl); DMT₂: Diabetes Mellitus tipo 2; BSI: Baja sensibilidad a la insulina: Condición hiperinsulinémica euglucémica. * Incluye historia familiar de DMT₂, síndrome de ovario poliquístico, vida sedentaria, edad avanzada. ** IDF: Población y país-específico (España: circunferencia de cintura (CC) H ≥ 102 cm M ≥ 88 cm).

La dislipemia aterogénica (DA) es un perfil lipídico caracterizado por el aumento de los TG (>150mg/dl), descenso de HDL (< 40mg/dl y 45 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente), aumento, en ocasiones leve, del LDLc (>100mg/dl) con presencia de partículas pequeñas y densas de las mismas (definido como TG/HDLc >2), constituyendo un aumento de las partículas ApoB (colesterol no-HDLc > 130mg/dl). La trascendencia clínica de la DA reside en su aparición de forma muy frecuente en los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura, afectando al 50% de estos sujetos, y su asociación con diferentes patologías con elevado riesgo cardiovascular como son el sobrepeso y obesidad, la DM así como el SM (110).

Ello es debido al exceso de grasa intraabdominal, que produce un aumento de la liberación de AG libres procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina hacia el hígado, esto induce una sobreproducción de VLDL ricas en TG, lo que

explica la hipertrigliceridemia de estos sujetos. En presencia de dicha hipertrigliceridemia y su persistencia en el plasma, se produce un aumento de expresión de la CETP, realizándose el intercambio de TG por ésteres de colesterol entre grandes moléculas VLDL y HDL durante más tiempo. Las partículas resultantes HDL ricas en TG son sustrato tanto para la LPL periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus TG. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de colesterol HDL de estos sujetos mientras que la VLDL y posterior IDL y LDL están cargados de colesterol y no de TG, convirtiéndose en partículas LDL pequeñas y densas (111). Esta sobreproducción de VLDL, así como el incremento en la carga de colesterol, condicionan el aumento de concentración de ApoB. Estas LDL pequeñas y densas tienen mayor tiempo de estancia en el espacio subendotelial, mayor fijación a los proteoglicanos arteriales, mayor susceptibilidad a la agregación subendotelial, a la oxidación y a los receptores *scavenger* de los macrófagos y menor afinidad por el receptor LDL hepático (112) (**Figura 10**).

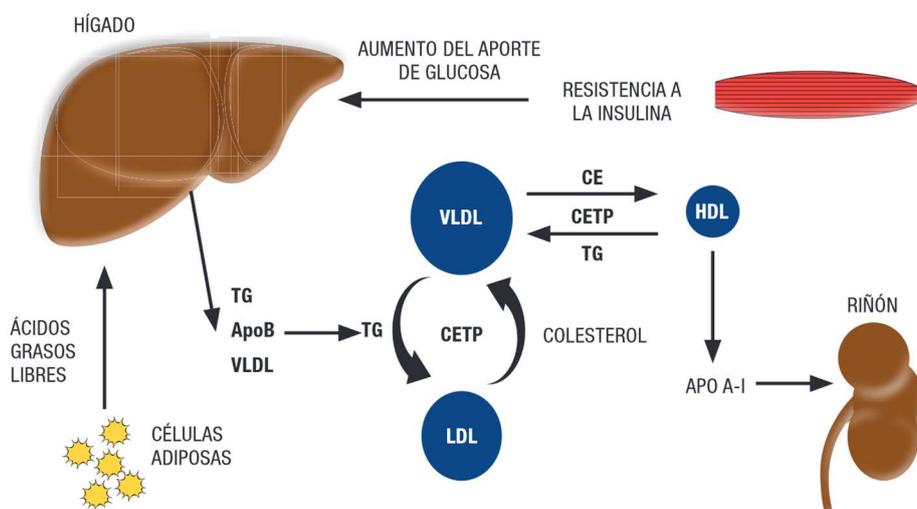


Figura 10. Mecanismo de generación de partículas aterogénicas LDL-c densas y pequeñas en el contexto de resistencia insulínica. TG: Triglicéridos; ApoB y A-I: Apolipoproteína B y A-I; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol. Adaptado de Pintó (44).

Epidemiológicamente, la disminución del HDL es un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la elevación de TG mientras que altas concentraciones de lipoproteínas ricas en TG (quilomicrones, VLDL) están

asociadas con menores concentraciones de HDL y viceversa. Sin embargo, la evidencia de estudios genéticos y ensayos que han fracasado elevando HDL han conducido a pensar que dicho descenso de HDL es un epifenómeno o marcador a largo plazo de altos niveles de lipoproteínas ricas en TG, participantes en la aterosclerosis y como factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares (113).

VI. Cambios hemodinámicos en la obesidad

Los cambios hemodinámicos de los sujetos obesos e hipertensos tienen un perfil mixto que procede de la interrelación entre los componentes individuales de la obesidad y de la elevación de la PA. Tradicionalmente el perfil hemodinámico de los sujetos obesos se ha caracterizado por un volumen intravascular y un gasto cardíaco (GC) elevados con una resistencia vascular sistémica (RVS) inadecuadamente normal respecto a lo que podría esperarse en un sujeto hipertenso no obeso (114,115). Ello está justificado en que la RVS es proporcional a la TA media e inversamente proporcional al GC, más elevado en obesos.

El aumento del GC es proporcional al incremento de la masa corporal y puede ser razón principal de aumento de PA puesto que si la frecuencia cardíaca (FC) permanece invariable, el aumento del GC en respuesta a las necesidades metabólicas elevadas y al aumento del volumen intravascular se produce fundamentalmente por medio del aumento del volumen sistólico. El GC aumenta en el estadio precoz del desarrollo de la HTA, pero desciende a partir de establecerse la hipertensión. La obesidad también parece modificar el ritmo circadiano normal de la PA. Existen estudios que demuestran que un 70% de los sujetos obesos-hipertensos presentan un patrón *no-dipper*, es decir, no experimentaban el descenso habitual de la presión arterial sistólica y diastólica durante el sueño (116,117).

La obesidad puede producir cambios considerables en la hemodinámica sistémica, así como adaptaciones estructurales de los vasos sanguíneos y del corazón que conllevarían el desarrollo de hipertrofia cardíaca "excéntrica" en oposición con la hipertrofia cardíaca "concéntrica" observada en la HTA esencial, debido al aumento del volumen intravascular y del volumen del ventrículo

izquierdo o presión de llenado (118). La combinación de obesidad e HTA produce una mayor elevación del trabajo sistólico del VI como resultado del aumento de la postcarga asociada con la HTA y el aumento de la precarga asociado con la obesidad. Dicha carga hemodinámica combinada aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita (119).

1.5 TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA ADIPOSIDAD

1.5.1 VALORES ANTROPOMÉTRICOS: ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

Pese a que generalmente se asume que un mayor IMC tiene relación con una mayor cantidad de exceso de grasa, el IMC no distingue entre la masa magra y la masa grasa. En las últimas décadas, diversos estudios han analizado el uso del IMC para detectar adiposidad corporal cuando se compara con técnicas que miden la composición corporal, mostrando resultados dispares en cuanto a la sensibilidad y la especificidad del IMC para ello. Algunos trabajos han sugerido que muchos estudios epidemiológicos no han mostrado un mayor riesgo de eventos adversos, sobre todo cardiovasculares, cuando se comparan con sujetos con normopeso debido a la limitada capacidad del IMC para diferenciar la grasa corporal de la masa magra (120). Así, el sexo, la edad, la raza y la actividad física pueden condicionar diferencias del porcentaje de exceso de grasa (121). En la raza caucásica, un IMC ≥ 30 kg/m² presenta un porcentaje de grasa corporal del 25% aproximadamente en varones jóvenes y del 30% en mujeres jóvenes (120).

Deurenberg et al. establecieron una ecuación para estimar el porcentaje total de grasa en adultos, basado en el IMC, la edad y el sexo (122):

$$\% \text{ grasa corporal} = 1,2 \cdot \text{IMC} + 0,23 \cdot \text{edad} - 10,8 \cdot \text{sexo} - 5,4$$

Donde *sexo* = 0 para mujeres y *sexo* = 1 para hombres.

Se observa que la grasa corporal es, aproximadamente, un 10% mayor aproximadamente en mujeres que en hombres. Los varones presentan una mayor cantidad de grasa visceral respecto a las mujeres, ya que éstas últimas presentan un aumento de la proporción del depósito de grasa subcutánea respecto a la

visceral. Es por ello que en el varón puede existir una correlación positiva entre la grasa visceral y el IMC, circunstancia no tan evidente en las mujeres (39).

Esta variabilidad también está presente en los estudios que comparan el IMC con el porcentaje de grasa corporal de diferentes grupos raciales. Por ejemplo, en población asiática el punto de corte de obesidad, en relación al porcentaje de grasa corporal, estaría más próximo a un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (122,123).

Por todo ello, pese a que emplear el IMC sea útil epidemiológicamente para comparar poblaciones, puede ser conveniente emplear otros métodos que evalúen la grasa abdominal.

La circunferencia abdominal es la medida antropométrica más utilizada para la evaluación de la grasa visceral, incluso mejor que el índice cintura-cadera, en relación con la estratificación del riesgo cardiovascular (124), independientemente del IMC (125) y su evaluación está incluida en la definición de síndrome metabólico más extendida, la propuesta por NCEP-ATP III (126). Una circunferencia de cintura (CC) mayor a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres identifica, con una alta sensibilidad y especificidad, a sujetos con IMC mayores a 25 kg/m^2 , mientras que una CC mayor a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres identifica a sujetos con un IMC mayor a 30 kg/m^2 (127). Los sujetos con un perímetro abdominal equivalente a valores de sobrepeso por IMC presentan un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (128), mientras que por otra parte existen autores que indican que la circunferencia abdominal es un mejor marcador de mortalidad por todas las causas que el IMC (129–131).

1.5.2 BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA

Para el estudio de la composición corporal existen varias herramientas de evaluación indirecta de adiposidad. La tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) son de referencia para estimar el área grasa abdominal, valorando los compartimentos de grasa subcutánea y visceral a nivel de la cuarta vértebra lumbar. Sin embargo, la irradiación del paciente en el primer caso y el elevado coste o el tiempo para la obtención de las imágenes en el segundo caso, hacen partícipe a otras herramientas evaluativas (39). La absorciometría dual

de rayos X (DXA) es un instrumento inicialmente concebido para medir la densidad mineral ósea, que ha mostrado una gran utilidad para el estudio de la composición corporal y es actualmente de referencia en investigaciones clínicas al ser una técnica no invasiva, fácilmente aplicable, con una radiación pequeña (el 10% de una radiografía de tórax) y una elevada precisión y fiabilidad pero presenta limitaciones con sujetos de pesos más extremos (incluyendo a los obesos), requiere de un radiólogo y el aparataje es caro. Es por ello por lo que se presenta la bioimpedancia eléctrica (BIA), como un método no invasivo, relativamente barato, de rápida y fácil aplicación, pero con moderada precisión y media-baja reproducibilidad (132).

I. Planteamiento teórico

Un circuito eléctrico de corriente alterna está definido por cuatro parámetros: intensidad (en amperios (A)), voltaje (en voltios (V)), impedancia (en ohmios (Ω)) y frecuencia de alternancia (en hercios (Hz)). La impedancia expresa la oposición del circuito al paso de la corriente. La ley fundamental de electricidad que relaciona la impedancia con la intensidad y el voltaje es la ley de Ohm:

$$\textit{Impedancia} = \textit{voltaje} / \textit{intensidad}$$

La oposición ocasionada en un circuito debido a la mala conductividad del medio se denomina resistencia, mientras que la oposición ocasionada en un circuito debido a la presencia de condensadores (entendido como elementos aislados del medio que acumulan y liberan carga eléctrica) se conoce como reactancia capacitiva. La impedancia es proporcional a la resistencia y a la reactancia mediante la siguiente ecuación:

$$\textit{Impedancia}^2 = \textit{resistencia}^2 + \textit{reactancia}^2$$

En un medio biológico, la resistencia está condicionada por la oposición de los diferentes tejidos a la conducción de la corriente eléctrica, pues los tejidos graso y óseo son malos conductores y la corriente circula mejor por los fluidos intra y extracelulares. La reactancia es debida al efecto aislante de las membranas celulares, que se comportan como condensadores (133).

En un sistema de corriente alterna (donde la magnitud y el sentido de la corriente varía con el tiempo, habitualmente en forma sinusoidal), la presencia de fenómenos de reactancia ocasiona el retraso entre la onda de intensidad y voltaje, que habitualmente coinciden, ocasionando un desfase. En biología humana, se aplica una corriente de 50 KHz (es la frecuencia ideal para maximizar la reactancia del organismo), apreciándose un retardo entre ambas que puede cuantificarse en unidades de tiempo (ms). Cuando el retardo se expresa en grados en relación con un periodo de la onda (que son 360°), se denomina ángulo de fase (AF) (**Figura 11**).

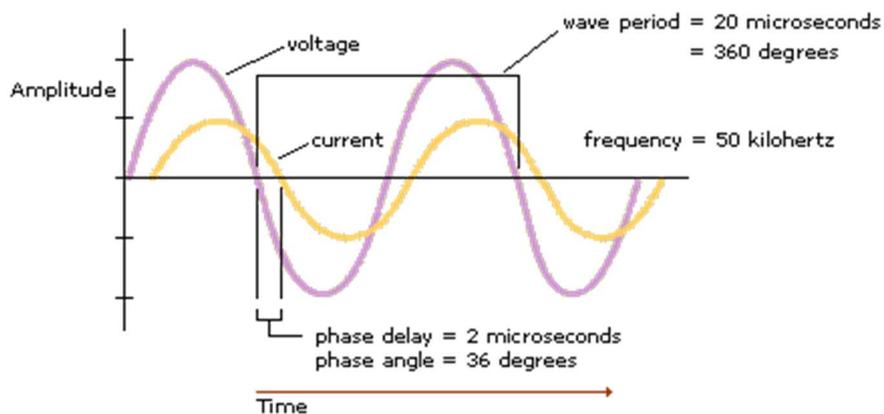


Figura 11. Representación gráfica del ángulo de fase. El periodo de cada onda a 50 KHz es de 20 microsegundos. Si por ejemplo el retraso de tiempo es del 10% del periodo, entonces el retraso de la fase es de 2 microsegundos, que corresponde a un ángulo de fase de 36°. Adaptado de Byodynamics Corporation (134).

Cuando el voltaje y la intensidad se circunscriben en un círculo en vez de moverse con el tiempo, se aprecia la relación entre el ángulo de fase, la reactancia y la resistencia, tal que (**Figura 12**):

$$\tan(\text{ángulo de fase}) = \text{reactancia}/\text{Resistencia}.$$

Por lo tanto, el AF es dependiente, por una parte, de la reactancia de los tejidos (que está ligada a la celularidad, tamaño de la célula e integridad de la membrana celular), y por otra, a la resistencia, que depende principalmente de la hidratación de los tejidos. Una vez obtenidos dichos valores, y en función de las variables prefijadas de edad, sexo, talla y peso, el sistema informático de los diferentes monitores accesibles en el mercado calcula, según ecuaciones teóricas, los valores de volúmenes y masas corporales (135).

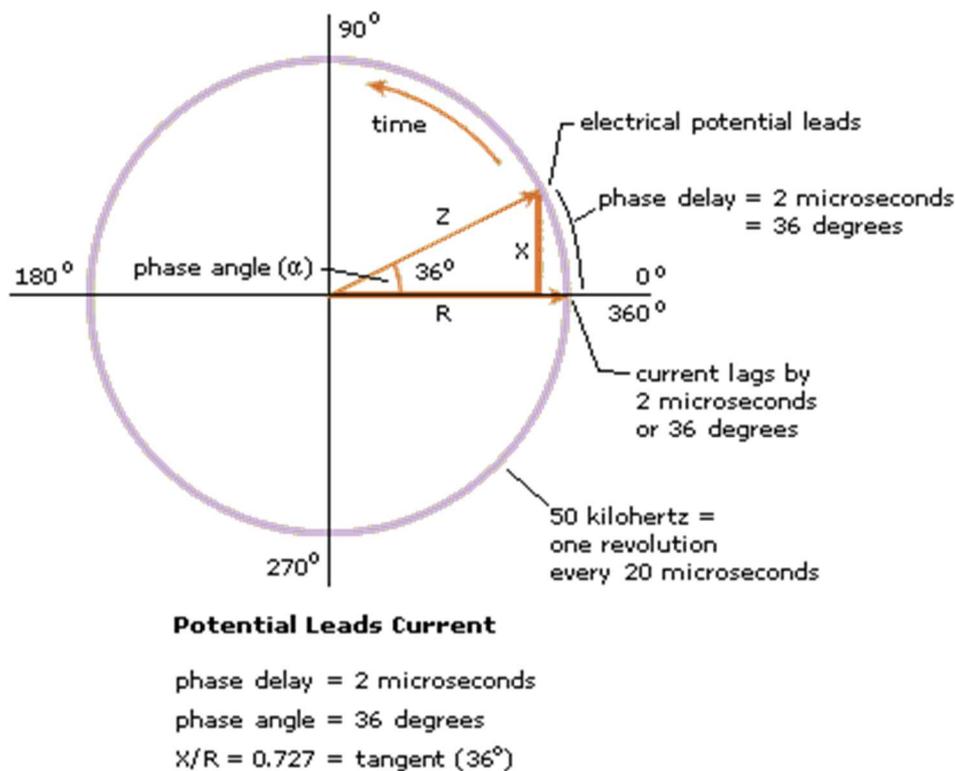


Figura 12. Representación gráfica del ángulo de fase (II). Adaptado de Byodynamics Corporation (134).

Existen dos métodos para el análisis de la bioimpedancia: el análisis de la bioimpedancia de una sola frecuencia (SF-BIA), que emplea solamente una frecuencia (habitualmente a 50 kHz a 0,8-mA de Intensidad), y el modelo de análisis de bioimpedancia con múltiples frecuencias (MF-BIA), que emplea una serie de frecuencias en el rango 0-500 kHz. Ello se recoge con un sistema de registro tetrapolar (136). SF-BIA no es capaz de diferenciar entre el agua intracelular y extracelular, pues a dicha frecuencia la corriente no penetra en la célula, a diferencia del MF-BIA. Sin embargo, la frecuencia óptima para calcular resistencia, reactancia y ángulo de fase siguen siendo los 50kHz (137-139).

La BIA es una técnica que permite evaluar el grado de nutrición e hidratación del cuerpo humano en función de la estimación del agua corporal total (ACT, en %), el porcentaje de masa libre de grasa (MLG, en %), el porcentaje de masa grasa (MG: complementaria de la MLG; en %), la masa muscular esquelética (MME; en Kg) y la masa muscular apendicular esquelética (MMAE; en Kg), así como aportando los valores elementales de reactancia, resistencia y ángulo de fase anteriormente descritos.

La MLG puede obtenerse mediante la ecuación de Kyle (140) mientras que la MG es el complementario de la MLG:

$$MLG = (-4,104) + [0,518 \cdot (T^2/R)] + (0,231 \cdot P) + (0,130 \cdot Xc) + (4,229 \cdot S).$$

Donde: MLG: masa libre de grasa (kg); T: talla (cm); R: resistencia (ohm); P: peso (kg); Xc: reactancia (ohm); S: sexo (1=varón; 0=mujer).

La MME puede estimarse mediante la ecuación de Janssen (141):

$$MME = [(T^2/R \cdot 0,401) + (S \cdot 3,825) + (E \cdot (-0,071))] + 5,102.$$

Donde: MME: masa muscular esquelética (kg); T: talla (cm); R: resistencia (ohm); S: sexo (1=varón; 0=mujer); E: edad (años).

La MMAE puede estimarse mediante la ecuación de Kyle (142):

$$MMAE = -4,211 + (0,267 \cdot T^2/R) + (0,095 \cdot P) + (1,909 \cdot S) + (-0,012 \cdot E) + (0,058 \cdot Xc)$$

Donde: MMAE: masa muscular esquelética esquelética (kg); T: talla (cm); R: resistencia (ohm); P: Peso (kg); S: sexo (1=varón; 0=mujer); E: edad (años), Xc: Reactancia (ohm).

El índice de masa grasa (IMG), índice de masa libre de grasa (IMLG) y el índice de masa muscular esquelética (IMME) se pueden calcular como se indica a continuación(143):

$$IMG (kg/m^2) = MG (kg) / Talla^2 (m^2).$$

$$IMLG (kg/m^2) = MLG (kg) / Talla^2 (m^2).$$

$$IMME (kg/m^2) = MME (kg) / Talla^2 (m^2)$$

II. Aplicabilidad clínica de la bioimpedancia

El MG ha adquirido valor en los últimos años. De acuerdo con estudios previos, se ha definido obesidad cuando el porcentaje de masa grasa supera el 25% en varones y el 35% en mujeres (123,144,145). Se ha demostrado que el exceso de grasa corporal está asociado con la disregulación metabólica independientemente del peso corporal, con una mayor presencia de factores y eventos cardiovasculares (129) y que puede ser un mejor predictor de éstos en relación al IMC, sobre todo en sujetos con normopeso según IMC pero con sobrepeso según criterios de porcentaje de masa grasa (146,147).

El IMG es un índice similar al IMC pero que considera únicamente el peso graso. Aunque puede pensarse que el IMG y el MG están compuestos por las mismas variables, cada uno de ellos cataloga el sobrepeso y la obesidad de forma diferente. Dado que la altura está positivamente correlacionada con el peso, con el IMG se elimina esta variable de confusión presente en el MG (148). Existen estudios que sugieren una asociación positiva e independiente de SM con el IMG y MG en adultos (149) o en niños (150). Sin embargo, se requieren más estudios que muestren posibles ventajas del IMG respecto a IMC y sobre todo, respecto a MG además de su justificación en la aplicación teórico-práctica (151). No existen puntos de corte consensuados. Se propone un valor indicativo de obesidad donde $IMG \geq 6,6 \text{ kg/m}^2$ en hombres y $\geq 9,5 \text{ kg/m}^2$ en mujeres (148).

El MMAE es útil en la evaluación del estado nutricional pues refleja la masa proteica de la musculatura de los miembros, que supone el 75% de la masa corporal total, con una buena correlación con los estudios de bioimpedancia y DXA (142). El IMME se ha empleado para evaluar nutricionalmente a los pacientes con riesgo de sarcopenia. Así, *el European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) determinó, en función de los resultados del análisis de NHANES III en sujetos mayores de 60 años, la presencia de sarcopenia si el IMME era menor a $6,42 \text{ kg/m}^2$ en mujeres y $8,87 \text{ kg/m}^2$ en varones (152).

El AF es el parámetro de la bioimpedancia mayoritariamente establecido para el diagnóstico de la desnutrición al estar asociado a los cambios en la integridad de la membrana celular y las alteraciones en el balance hídrico. Se ha evaluado como un indicador nutricional pronóstico en distintas condiciones clínicas como cirrosis hepática, neoplasias malignas, esclerosis sistémica, paciente VIH y en sometidos a cirugía. El valor de referencia normal para población general es muy discutido, planteándose un ángulo de fase mayor de 7° para hombres y $6,6^\circ$ en mujeres, pero depende de edad, sexo y población afecta a estudio (153).

1.6 TÉCNICAS DE EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD

1.6.1 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

I. *Presión arterial central y parámetros derivados de la onda de pulso.*

En la práctica clínica habitual el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HTA se basa en las mediciones de la PA a nivel periférico, ya sea en la consulta o de forma ambulatoria (154). Ésta es un predictor del riesgo cardiovascular del sujeto, y el tratamiento de estados hipertensivos reduce la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (155). No obstante, el estudio mediante técnicas no invasivas de la PA central y de los parámetros de rigidez arterial ha ganado protagonismo en los últimos años. Las elevaciones patológicas de estos parámetros se han considerado predictores independientes de riesgo cardiovascular (155).

La PA central es aquella existente en la raíz aórtica (para la mayoría de los dispositivos de medición no invasiva) o la presente al inicio de la arteria subclavia izquierda. La onda de PA generada en el circuito arterial por la eyección ventricular sufre una progresiva distorsión al alejarse del corazón. Así, en decúbito la presión arterial media y diastólica (PAM y PAD, respectivamente) varían poco entre las arterias centrales y periféricas mientras que la presión arterial sistólica y la onda de pulso (PAS y PP, respectivamente) aumentan hacia la periferia. Este fenómeno denominado *amplificación de la onda de pulso* se ha explicado clásicamente mediante la teoría de 1) un aumento en la rigidez (y por tanto aumento de la velocidad de propagación de la onda de pulso) e impedancia local arterial hacia la periferia y 2) existencia de ondas reflejadas que se suman a la onda de PA generadas por la eyección (denominada *onda incidente*) en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes en arterias centrales y periféricas. Así, a medida que las arterias se vuelven más rígidas (tanto por la edad como por diferentes condiciones patológicas como la arteriosclerosis), o presentan mayor impedancia (al disminuir su diámetro) se genera una mayor PP en arterias periféricas. A ello se suma que en

las discontinuidades biomecánicas (como pueden ser las bifurcaciones o arteriolas) se generan ondas reflejas que viajan centrípetamente, resultando en una PA central que es el resultado de la suma de ondas incidentes y reflejadas. En condiciones normales, las ondas reflejadas llegan en telesístole o en diástole, pero en ciertas condiciones, cuando llegan en plena sístole, originan el aumento de la PA central (156) (**Figura 13**).

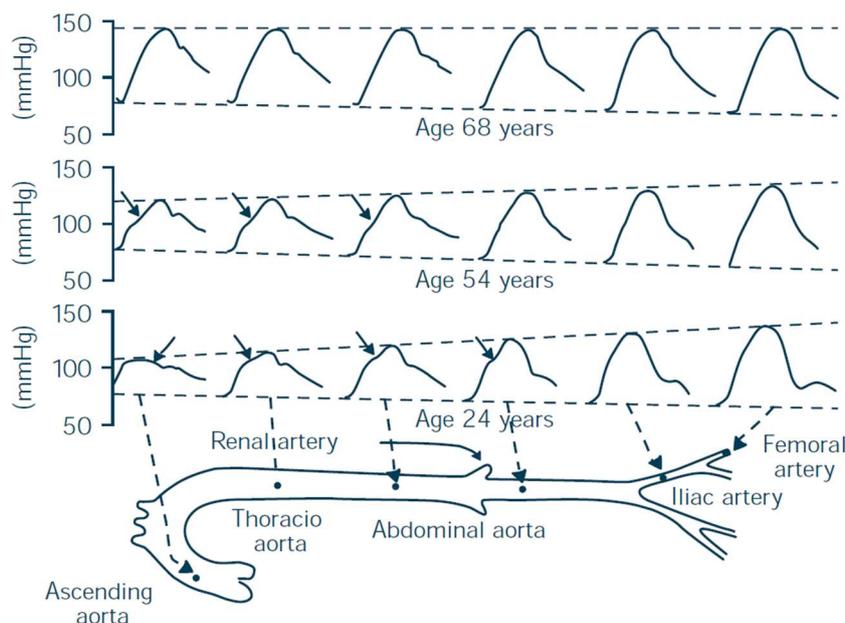


Figura 13. Cambios asociados al envejecimiento de la onda de PA en diferentes tramos arteriales. Conforme aumenta la edad, los mecanismos de rigidez arterial y la impedancia arterial, se produce un aumento progresivo de la PAS y PP en arterias centrales y una disminución de la amplificación de la onda de pulso. Adaptado AtCor Medical Pty Ltd (162).

El estudio *Conduit Artery Functional Evaluation* (CAFE), que es un subestudio del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) fue el primer gran estudio que evidenció la necesidad de evaluar no invasivamente la PA central y/o considerar la PA central y la PA periférica para adecuar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes hipertensos (157).

Respecto al diagnóstico, los pacientes con valores óptimos, normales o normales altos (según la clasificación de la *European Society of Hypertension* (ESH)) pueden presentar alteraciones en la PA central. En el grupo de PA normal alta, hasta un 78% de hombres y un 63% de mujeres se diagnosticaron de HTA estadio 1 en base a la PAS aórtica equivalente (158). Una baja proporción de sujetos jóvenes (generalmente varones) pueden manifestar un fenómeno denominado

Hipertensión sistólica aislada en jóvenes (HSA). Este fenómeno se ha atribuido a un aumento exagerado de la amplificación aorto-humeral del pulso que determina una PAS periférica elevada con una PAS central normal. Existen estudios que muestran que los sujetos jóvenes con HSA y PAS central normal presentan el mismo riesgo de desarrollar HTA que sujetos normotensos a 9,5 años, por lo que la evaluación de la PAS central en estos sujetos es importante (159). Pese a ello, existe controversia sobre si la HSA en el sujeto joven es un fenómeno espurio y si éste requiere tratamiento, considerándose al menos la HSA una condición intermedia entre el sujeto normotenso y el hipertenso (160,161).

Estudios previos han determinado que la PA central sería un mejor estimador de carga hemodinámica ventricular, de circulación coronaria, cerebral y renal en comparación a la PA periférica al estar la aorta más cerca de dichos órganos diana (163). Se ha demostrado que la PA central presenta una asociación con la masa e hipertrofia ventricular izquierda, la función diastólica, el grosor intimo-media carotídeo y con el grado de aterosclerosis coronaria (164,165). Sin embargo, no existe consenso sobre el valor pronóstico adicional obtenido con la PA central respecto a la obtenida con la evidencia de la PA periférica (156,163,166).

El estudio CAFE evidenció que a pesar de los efectos similares de varios antihipertensivos sobre la PA periférica (evaluado atenolol vs amlodipino), la reducción sobre la PA central fue diferente, a favor de amlodipino en este caso. Se ha sugerido que los IECA, ARA II, calcioantagonistas dihidropiridínicos y los nitratos podrían tener mayor efecto en la PA central respecto a los betabloqueantes pese a presentar similares efectos en la PA periférica (167). Ello podría explicar diferencias en la prevención de accidentes cerebrovasculares y en la regresión de la hipertrofia ventricular, por lo que la medición de la PA central contribuiría a una mejor decisión terapéutica (168).

Los equipos que se emplean para determinar no invasivamente la PA central emplean diferentes mecanismos y ámbitos de actuación: 1) técnicas de medición (ya sea por tonometría de aplanamiento, ultrasonido); 2) señales biológicas (ondas de PA, de distensión arterial); 3) análisis físico-matemáticos de las señales (dominio-frecuencial vs temporal); 4) condiciones de registro (consulta vs

ambulatorio); 5) tiempo de registro (puntual vs largos periodos). Los abordajes más empleados para determinar la PA central son: 1) Recalibración de onda de PA carotídea (*SphygmoCor*) o de distensión carotídea (*Echo-Tracking Prosound/Alpha-7*); 2) calibración de onda de PA periférica y empleo de funciones de transferencia (*Mobil-O-graph, SphygmoCor*), 3) análisis de la forma de onda de PA radial (*HEM9000AI*); 4) determinación de tiempo de tránsito del pulso (*Diasys Integra II*); 5) filtrado de señales del pulso arterial periférico mediante “filtros de media móvil” (*BPro+APulse*); 6) medición de señal de presión suprasistólica braquial y empleo de modelos propagatorios (*Arteriograph*), 7) ecuaciones multivariadas con índices de reflexión y rigidez arterial obtenidos por oscilometría humeral (156).

La obtención de la PA central a partir de la calibración de la onda de presión por tonometría de aplanamiento carotídea (*Sphygmocor*) o distensión carotídea (*ecografía: técnica de Echo-Tracking ProSound/Alpha-7*) se basa en obtener ondas carotídeas de PA (tonometría) o de distensión-diámetro (*ecografía*) que en forma son prácticamente idénticas a la onda de PA aórtica, calibrando la presión carotídea mediante valores de PA periférica obtenidos por esfigmomanometría convencional. El método por tonometría es de 6-10 veces más preciso que el método estimado ecográfico. Los tonómetros son sensores de presión direccionales que miden la presión perpendicular a una superficie plana. Si bien no se cumplen todos los condicionantes físicos para que mediante esta técnica se pueda obtener de forma precisa la PA a dicho nivel, es cierto que permite obtener la forma de la onda de pulso, que posteriormente se calibra con una determinación de PA braquial habitual. Existen diferentes tonómetros, siendo habitual el tipo “lápiz” o manuales como los empleados por *SphygmoCor*. El abordaje más usado asume que una persona en decúbito supino presenta la misma PAD y PAM en todas las arterias, pudiendo realizar una correspondencia con los valores obtenidos por tonometría y calculando la PAS mediante ecuaciones lineales y no lineales (156).

Por otra parte, la obtención de la PA central a partir de la onda de presión periférica y el uso de funciones de transferencia, como el empleado en el dispositivo *Mobil-o-Graph* o *SphygmoCor*, se basa en obtener matemáticamente la

onda de PA central a partir del registro y calibración de la onda de pulso periférico como pudiera ser por la tonometría de aplanamiento arterial radial (*Sphygmocor*) o por oscilometría braquial tradicional o modificaciones que convierten los manguitos en sensores pletismográficos (como el dispositivo *Mobil-O-Graph*). Independientemente del método de registro, a partir de la onda periférica los sistemas obtienen la onda de PA central usando funciones de transferencia generalizadas, principalmente basadas en el análisis en el dominio frecuencial (156).

Los parámetros derivados de la onda de pulso (PDOP) son aquellos derivados del análisis de la onda de pulso arterial que describen el estado funcional del sistema arterial y caracterizan componentes de la postcarga ventricular. Existen dos abordajes para medir los PDOP: Análisis de separación de ondas (patrón oro pero más complejo teórico y técnicamente) y el análisis de la forma de onda de pulso (PWA). Este último permite determinar diversos parámetros de interés, expuestos a continuación.

Una onda reflejada a la raíz aórtica puede llegar antes o después de que se alcance el pico sistólico máximo, generando un pico adicional en la onda de PA aórtica, denominándose P_1 y P_2 según el orden de aparición (determinado en los tiempos T_1 y T_2). La presión de aumento (AP) evalúa la contribución neta en mmHg de la onda reflejada, calculada como $P_2 - P_1$. El índice de aumento (AIx) evalúa dicha contribución de forma relativa, calculándose como $AP/PP \cdot 100$. Estos valores pueden tomar desde valores negativos ($P_1 > P_2$) típico de niño y joven o valores positivos ($P_1 < P_2$) típico de adultos y ancianos. Este fenómeno es frecuencia-dependiente (dado que si la FC es reducida la AP y AIx aumentan debido a que la eyección se prolonga, aumentando la probabilidad de que las reflexiones lleguen en sístole), por lo que los resultados se ofrecen habitualmente ajustados a 75lpm. Asimismo, la elevación de la velocidad de la onda de pulso (VOP, indicador de rigidez arterial) debido al aumento de la PA o al aumento de la rigidez intrínseca parietal (pej envejecimiento o aterosclerosis) generan un aumento de AP y AIx. Por último, el aumento de las RVS incrementa la PA y eleva

los fenómenos de reflexión periférica de la onda, y por tanto, aumenta la incidencia de ondas en sístole (156).

Por último, el índice de viabilidad subendocárdica o de Buckberg (SEVR), es el cociente entre el área de la fase diastólica y sistólica de la onda de PA central. El SEVR describe la relación entre la oferta y demanda de aporte nutricional/oxígeno al músculo cardíaco. La llegada temprana de ondas reflejas y/o rigidez arterial elevan las áreas sistólicas y reducen las diastólicas, reduciendo el SEVR (156).

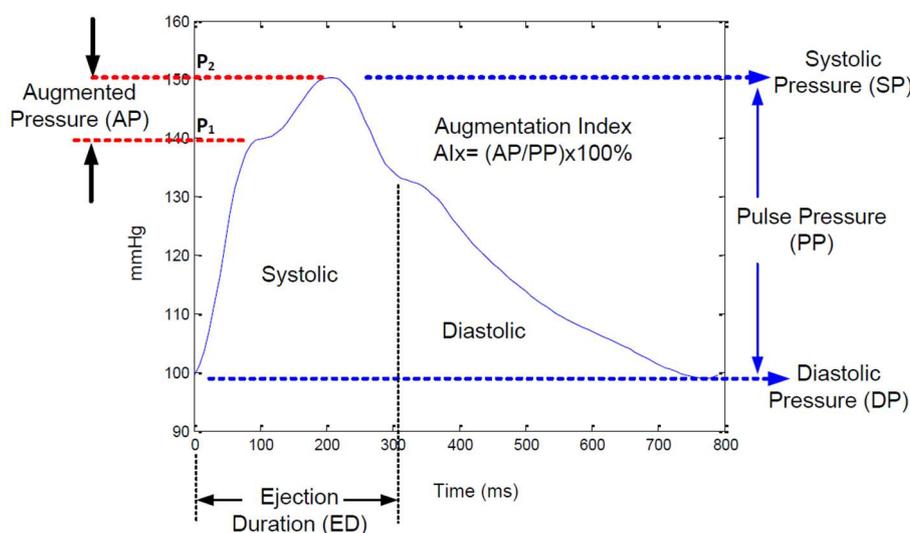


Figura 14. Parámetros derivados de la onda de pulso. Adaptado AtCor Medical Pty Ltd (162).

El parámetro PDOP más estudiado es el AIx, pues ha mostrado ser un predictor independiente de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa y tolerancia al ejercicio en cardiopatas, relacionándose el AIx con la regresión de la hipertrofia ventricular asociada a tratamientos antihipertensivos (156). Otros parámetros como la amplificación centro-periférica del pulso y el SEVR son predictores independiente de riesgo, de eventos cardiovasculares o mortalidad, aunque son menos estudiados que el AIx (156).

II. Velocidad de la onda de pulso

Para la determinación de la rigidez arterial, se emplea la velocidad de onda de pulso (VOP), considerado patrón oro. Se ha evidenciado que es un marcador independiente de enfermedad cardiovascular tanto en la población de alto riesgo

como en la población general. El método más empleado para su medición es mediante la tonometría por aplanamiento simultánea carótido-femoral (*SphygmoCor*) y es por ello por lo que puede realizarse esta determinación en el mismo procedimiento que se obtienen los parámetros derivados de la onda de pulso. Con el paciente colocado en decúbito supino se registra tanto la onda de pulso a nivel de la arteria femoral común y de la arteria carótida común homolateral. Se puede calcular la VOP mediante fórmulas específicas del fabricante midiéndose la distancia entre ambos puntos (habitualmente contando la distancia hacia la quilla esternal desde ambos puntos). Tanto las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión como las guía de Sociedad Europea de Cardiología sobre HTA y dislipemia, consideran apropiado la realización de estudios de rigidez arterial para recatalogar a un riesgo cardiovascular mayor a aquellos sujetos con una VOP > 10m/s (154,169,170).

Respecto a su relación con sobrepeso y obesidad, existen estudios contradictorios respecto el efecto del IMC sobre la PA central y la VOP mostrando incluso una correlación negativa entre estos elementos (171).

III. Valoración de la íntima-media carotídea.

Los eventos fisiopatológicos acaecidos en el territorio vascular condicionan entre otros el aumento de las capas íntima y media, que pueden ser determinadas a nivel carotídeo mediante técnica ecográfica. La ecografía en modo B es uno de los mejores métodos para la detección de las primeras etapas de la enfermedad aterosclerótica por su simplicidad, amplia disponibilidad y por poder representar la estructura de la pared arterial con mejor resolución que cualquier otra técnica (como la RMN o TAC) (172).

La determinación del grosor íntima-media (GIM) o la presencia de placas carotídeas predice el riesgo de un evento cardiovascular (173,174). Se considera patológico un GIM mayor a 0,9mm (aunque dicho límite se modifica con la edad), así como el aumento focal del grosor de 0,5 mm o más del 50% respecto al GIM circundante (172).

La presencia de placas carotídeas estenóticas tiene un potente valor predictivo de ictus e infarto de miocardio, independientemente de los factores de

riesgo CV tradicionales, siendo más precisa su predicción que el GIM. La presencia de placas carotídeas se considera un evento cardiovascular documentado por prueba de imagen, y ello reclasifica automáticamente el riesgo de los pacientes de intermedio a alto, hecho que no sucede con el GIM elevado (166).

Diversos estudios tanto en niños y adolescentes como en adultos han evidenciado que los sujetos con sobrepeso y obesidad muestran, independientemente de su estado metabólico, mayor grosor medio que los sujetos con normopeso. La mayoría de los estudios que han evaluado el GIM en sujetos obesos metabólicamente sanos (MHO) lo han hecho en referencia a sujetos con normopeso, mostrando diferencias significativas. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen las diferencias entre los sujetos MHO y obesos metabólicamente patológicos (MPO), donde muestra una tendencia creciente del GIM en sujetos MPO, pero sin diferencias estadísticamente significativas (175,176).

IV. Estimación indirecta del gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas

Se denomina gasto cardíaco (GC) a la cantidad de sangre que expulsa el corazón en un minuto, pudiéndose expresar como:

$$GC = \text{Volumen sistólico (VS)} \times \text{Frecuencia cardíaca (FC)}$$

Siendo sus valores de normalidad en torno a 4-6,5 l/min en el adulto sano. Si se emplea como referencia la superficie corporal, se determina el *índice cardíaco* (iC), que se estima normal en reposo en 2,5 l/min por m²).

El volumen sistólico (VS) estará determinado por la precarga, poscarga y la contractilidad cardíaca.

La precarga, definida en clínica como la dimensión ventricular en telediástole, está determinada por la longitud de la fibra cardíaca antes de la contracción. Según la ley de Frank-Starling, existe una relación directa entre el grado de elongación de la fibra en diástole y el posterior acortamiento de la fibra miocárdica en sístole, condicionando que a mayor precarga (o llenado ventricular en telediástole), generará mayor volumen sistólico hasta un punto donde las fibras alcanzan su máxima distensibilidad y, por tanto, el aumento de la precarga apenas aumenta el volumen sistólico y, por ende, el gasto cardíaco. Situaciones patológicas

como la sobredistensión ventricular en las miocardiopatías dilatadas (donde el miocito está alterado estructuralmente) o fenómenos que alteren la relajación ventricular como la hipertrofia o la fibrosis condiciona un menor volumen sistólico.

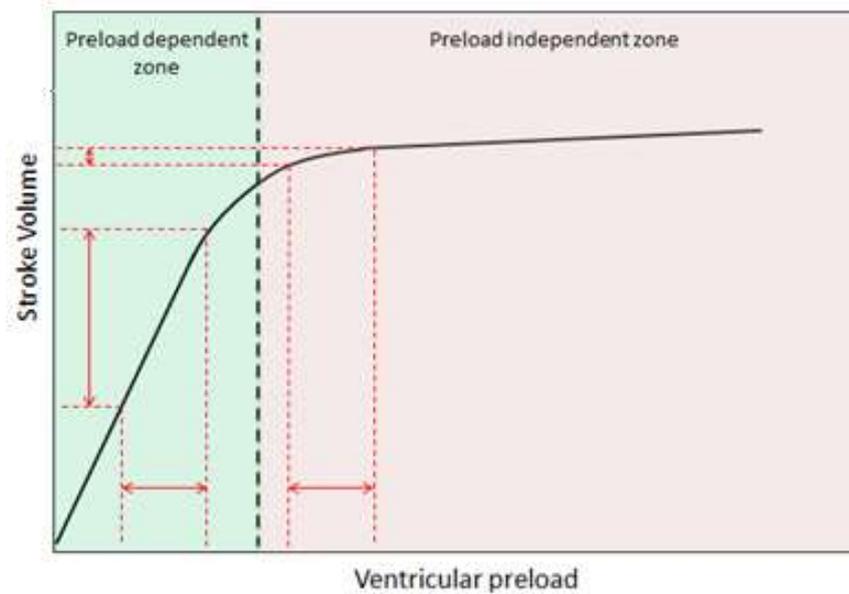


Figura 15. Curva de Frank-Starling. Relación entre la longitud de la fibra y la contractilidad miocárdica. En la zona preecarga-dependiente, el SV aumenta de forma lineal hasta el punto límite donde grandes aumentos de la preecarga generan escaso aumento del SV.

La poscarga supone la resistencia al vaciado del corazón. En condiciones normales, la poscarga equivale a la tensión de la pared ventricular en sístole, siendo esta tensión la presión que debe superar el ventrículo para contraerse. Los principales determinantes de la presión ventricular durante la sístole son la fuerza de la contracción ventricular, la distensibilidad de la pared aórtica y la resistencia vascular sistémica. Dado que la distensibilidad vascular es constante, en la práctica clínica se suele equiparar la poscarga con la resistencia vascular sistémica:

$$RVS = (PAM - PVC) / GC$$

Donde PAM es la presión arterial media y PVC es la presión venosa central. El índice de resistencias vasculares sistémicas (iRVS) resulta del cociente de la RVS y el índice cardíaco:

$$iRVS = RVS / iC$$

Para la determinación del gasto cardíaco, Fick describió la siguiente fórmula:

$$GC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

Donde el VO_2 es el consumo de Oxígeno, CaO_2 es el contenido arterial de oxígeno y el CvO_2 es el contenido venoso de oxígeno (la resta de ambos supone la *diferencia del contenido arteriovenoso de O_2*).

Es un método preciso pero dado su carácter invasivo, con requerimiento de mediciones en territorio arterial y venoso así la necesidad de un parámetro ventilatorio, en la práctica médica habitual ha sido sustituido por otros métodos, comentados a continuación: 1) métodos invasivos como el método de termodilución transcardíaca (se infunde suero a temperatura menor a la de la sangre en la aurícula derecha y es detectado en la arteria pulmonar la diferencia de temperatura por un termistor, calculándose el GC mediante la ecuación de Stewart-Hamilton); 2) métodos mínimamente invasivos como la termodilución transpulmonar (modificación del anterior, empleando una vía venosa central y una vía arterial) y el método de dilución de litio; 3) método de análisis de la curva de PA (se basan en el concepto de que el contorno de la onda de PA es proporcional al VS, convirtiendo mediante un análisis algorítmico de la onda de pulso la señal de PA en volumen, siempre que la resistencia e impedancia aórtica permanezca constante. Requiere de una calibración inicial mediante el empleo de una termodilución transpulmonar -PiCCO®-); 4) métodos no invasivos, como pueden ser los sistemas de bioimpedancia-biorreactancia eléctrica torácica y la ecocardiografía (determinando el VS mediante el Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo) (177).

Si bien los métodos anteriormente descritos han sido empleados profusamente en los servicios de Medicina Intensiva en la monitorización de pacientes críticos, todos ellos son empleados en situación estática del paciente. Para la monitorización del GC durante el ejercicio, se han empleado diversas técnicas como la reinhalación de gas inerte (habitualmente N_2O), impedanciometría cardíaca o el análisis de la onda de pulso aórtico tanto

intraarterial como no invasivo digital, siendo el valor obtenido muy dependiente de la técnica empleada (178).

Wasserman et al realizaron una nueva aproximación para la medición del gasto cardíaco a partir de los valores obtenidos durante la ergoespirometría. Así, conocida la FC y el VO₂ en un momento dado, podría obtenerse el VS y por tanto GC si pudiera estimarse la diferencia del contenido arteriovenoso sin requerimiento de mediciones sanguíneas. Estimaron que dicha diferencia del contenido arteriovenoso podía estimarse con una función lineal del consumo de VO₂:

$$(CaO_2 - CvO_2) = 5,72 + 0,105 \cdot \%VO_{2max}$$

Siendo ello evaluado tanto en sujetos normales como con insuficiencia cardíaca, que presentaban desde una no alteración en su capacidad aeróbica como aquellos con una disfunción severa (VO_{2max} >20 y <10 ml·kg⁻¹·min⁻¹, respectivamente), con una correlación con el método directo de Fick de r=0,96 (179).

1.6.2 TÉCNICAS DE VALORACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El interés suscitado por los efectos del SNA en el área cardiovascular ha planteado diversas técnicas de estudio.

La medición en plasma de noradrenalina ha sido un enfoque tradicional para evaluar el impulso adrenérgico. Las ventajas de este enfoque son su rendimiento relativamente fácil y su amplia aplicabilidad incluso en estudios a gran escala. Sin embargo, la sensibilidad y la reproducibilidad de las mediciones están lejos de ser óptimas ya que los niveles de noradrenalina circulantes son solo una pequeña fracción de la secretada por el terminal simpático y, por otra parte, existen diferencias regionales en la actividad simpática, por lo que emplear una determinación de niveles totales de noradrenalina circulante plasmática como una supuesta *actividad simpática generalizada* puede conducir a error (180,181). Además, los niveles de noradrenalina pueden variar tanto por si aumenta su liberación como por la reducción de su aclaramiento plasmático. Por otra parte,

inferir la actividad de SNA por la excreción de 24h en orina de noradrenalina, adrenalina y sus precursores o metabolitos confiere una imagen estática que impide la evaluación de fenómenos agudos. Además, es incierto la medida en que la noradrenalina urinaria excretada es derivada del plasma o de los nervios simpáticos renales. Por último, parece que la excreción es dependiente de la tasa de filtración glomerular, por lo que no puede ser empleada esta medición en pacientes con función renal alterada.

Sin embargo, la demostración de que la liberación de noradrenalina en un órgano es proporcional a la tasa de estimulación de sus nervios simpáticos permite estudiar clínicamente la secreción neta del neurotransmisor utilizando las mediciones de la tasa de aparición de la noradrenalina plasmática hacia el organismo empleando un marcador radiactivo. Es la denominada tasa de excedente (spillover) de noradrenalina y permite evitar el sesgo de la variación del aclaramiento de noradrenalina en el plasma. A diferencia de los métodos microneurográficos (comentados posteriormente) que solo pueden realizar mediciones en nervio musculares (superficiales) y en piel, las mediciones regionales de spillover de noradrenalina permiten mediante cateterización venosa del seno coronario y de la vena renal derecha la determinación de ésta mediante la infusión constante de noradrenalina marcada con isótopo. Ello permite evaluar las diferencias regionales de la regulación simpática como las que suceden en riñón y corazón. Se considera la mejor técnica para la medición de noradrenalina, pero la necesidad de medidas invasivas mediante cateterización renal y coronaria lo aleja de su uso generalizado (74).

Estudios experimentales han evidenciado que en sujetos obesos normotensos hay un aumento del spillover de noradrenalina renal pero disminución del mismo a nivel cardíaco con similar frecuencia cardíaca en reposo respecto a los sujetos con normopeso, siendo la determinación de la actividad simpática nerviosa global similar en ambos grupos. Los autores hipotetizan si el descenso de la actividad simpática cardíaca es un reflejo condicionado por la sobrecarga de volumen de los pacientes obesos. En estos sujetos obesos, evidenciaron un patrón de aumento de la actividad simpática renal similar al que

se produce en los sujetos delgados en fase postprandial de una ingesta con alta carga de carbohidratos, sin encontrar relación entre la actividad simpática y la hiperinsulinemia, apostando por los cambios relatados a nivel del SNC para la activación simpática renal en los obesos (182).

Otra de las técnicas empleadas para el estudio de la actividad simpática ha sido el método microneurográfico en nervios musculares (MSNA) mediante el registro intraneural directo del nervio peroneo que permite la medición directa del impulso simpático postganglionar eferente. Los obesos parecen mostrar un patrón de mayor actividad simpática en el músculo esquelético (71). Sin embargo, dicha activación no tiene por qué ser proporcional a la liberación de noradrenalina ni tampoco que sea representativa del territorio renal ni cardíaco no pudiéndose trasladar dicha actividad en estados patológicos (180).

La evaluación de la FC, basada en la evidencia de que la misma está regulada por los efectos cronotrópicos positivos de adrenalina y noradrenalina y negativamente por el parasimpático sobre el nodo sinusal, se ha empleado como un marcador de actividad del SNA. Sin embargo, precisamente por la influencia vagal, la FC no es un marcador de actividad adrenérgica puro, además de la ya comentada regionalidad de la actividad simpática, sugiriéndose que la FC no puede reflejar la sobrecarga simpática que se ejerce en otros territorios más allá del corazón y que pueden ser claves en HTA, obesidad o insuficiencia cardíaca congestiva (180).

Por otra parte, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) ha sido muy empleada para valorar la actividad simpática y parasimpática que se ejerce sobre el corazón. La HRV es la variación en el tiempo que transcurre en milésimas de segundos entre los intervalos R-R medidos en un electrocardiograma, y muestra la interacción entre el sistema nervioso autónomo y la frecuencia cardíaca (183). Múltiples parámetros pueden ser evaluados mediante la HRV, siendo el análisis de los dominios de frecuencia uno de los más empleados en los estudios de la literatura, estableciendo mediante diferentes métodos de estudio (periodograma de Welch, el método auto-regresivo y el periodograma de Lomb-Scargle) tres regiones espectrales a estudio: espectro de muy baja frecuencia (VLF;

$\leq 0,4$ Hz), baja frecuencia (LF; 0,04-0,15 Hz) y de alta frecuencia (HF; 0,15-1 Hz) expresadas en ms^2 si es en valor absoluto o en unidades normalizadas (u.n) que representan el valor relativo de cada componente en relación a la señal obtenida, así como el ratio LF/HF (184). A la hora de realizar inferencias sobre los efectos causados por sistema nervioso autónomo sobre el corazón mediante la evaluación de la HRV, estudios previos han evaluado que la actividad parasimpática-vagal constituye la mayor aportación al componente HF. Sin embargo, hay discrepancias respecto al componente LF, con estudios que sugieren que es un marcador de actividad simpática mientras que otros consideran que es un marcador tanto simpático como parasimpático. Por ello, algunos investigadores establecen que el cociente LF/HF puede mostrar el balance de ambos fenómenos autónomos (185).

1.6.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA: PRUEBA DE ESFUERZO (CPET)

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) consiste en aplicar un ejercicio de intensidad creciente progresivo hasta alcanzar el agotamiento o semiología limitante. Realizada ya sea en bicicleta ergométrica o en tapiz rodante y empleando un analizador de gases acoplado a una turbina conectada a la máscara, la medición de parámetros como la ventilación, el consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono permite una evaluación completa de los sistemas cardiovascular, respiratorio, muscular y metabólico durante el ejercicio, considerándose el *gold estándar* para la evaluación funcional cardiorrespiratoria. Su utilidad, desde la investigadora hasta su uso en la práctica clínica, permite la evaluación del atleta así como de aquellos sujetos con patología cardiopulmonar, proporcionando una evaluación pronóstica en éstos (186).

I. Variables registradas en la CPET

Durante la prueba se registran varios parámetros. El consumo de oxígeno (VO_2) es el volumen de O_2 extraído del aire inhalado durante la ventilación pulmonar en un periodo de tiempo (ml/min). Este valor puede ajustarse por el peso (VO_2/kg ; en ml/min/kg). Pese al aumento progresivo de la carga, se desarrolla,

llegado el momento de carga máxima, una meseta en la curva de VO_2 , obteniéndose el valor de $\text{VO}_{2\text{máxima}}$. Sin embargo, los sujetos no atléticos o enfermos habitualmente se agotan antes de llegar a la carga máxima, por lo que se obtiene el $\text{VO}_{2\text{pico}}$ y $\text{VO}_{2\text{pico/kg}}$ a carga submáxima (pues se estima que se realiza una actividad física vigorosa a partir del 85% de la FC estimada). Los valores normales dependen de factores tales como la edad, sexo, peso, talla, actividad física y origen étnico (187). Existen ecuaciones para predecir valores normales como la ecuación de Wasserman (188), aunque pueden aplicarse ecuaciones adaptadas a la población de estudio. El $\text{VO}_{2\text{pico}}$ se considera anormal cuando está por debajo del 85% del valor predicho (189).

La ventilación pulmonar (VE; litros/min) es el volumen de aire que entra y sale de los pulmones. Se determina como el producto de la frecuencia respiratoria por el volumen de aire exhalado en cada ciclo (volumen corriente). En reposo se ventilan de 7 a 9 L/ min, pero en los deportistas ese valor puede alcanzar los 200 L/ min con el máximo esfuerzo (189).

Durante el ejercicio, la ventilación se incrementa linealmente con el consumo de O_2 y producción de CO_2 , pero a intensidades elevadas la VE aumenta en dos ocasiones de forma desproporcionada al incremento de consumo de O_2 . El primer umbral de ventilación (VT_1) o umbral aeróbico (AT) está determinado por el primer aumento no lineal de la ventilación pulmonar en relación con el VO_2 y representa el momento donde la carga de trabajo es tal, que se inicia la síntesis de lactato en sangre (debido a la glicolisis anaerobia) generando una hiperventilación pulmonar compensatoria. Los valores máximos de VO_2 y AT están influidos por la predisposición genética, las enfermedades, el ejercicio y los tipos de entrenamiento aeróbico. Los valores medios normales de AT esperados para los adultos están alrededor del 40% al 65% del VO_2 pico. Cuando se produce el segundo aumento no lineal de la ventilación pulmonar, se determina el segundo umbral ventilatorio o umbral de compensación respiratoria (VT_2 , RCT), donde la producción de lactato es tal, que pese al incremento en la ventilación no se puede tamponar dicho exceso originando irreversiblemente una hiperlactacidemia (189). Si el sujeto mantiene su

carga de trabajo por debajo de este umbral, podrá mantener el ejercicio de forma prolongada (**Figura 16**).

A medida que los sujetos presentan un aumento de la carga de trabajo, presentan una mayor taquicardización, que será variable en relación con múltiples parámetros incluyendo sexo, edad, condición física y entrenamiento previo, tratamientos farmacológicos concomitantes y condición genética. Dado un momento dado del entrenamiento, los sujetos pueden conocer, a partir de una FC aproximada, los puntos de corte VT1, VT2 y VO₂max, que les permite regular su actividad física sin caer en hiperlactacidemia y exhaustación.

El coeficiente respiratorio (RER) expresa la ratio entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂ (VCO₂/VO₂). Se considera el mejor indicador no invasivo de ejercicio máximo o submáximo. Los valores entre 0,85-0,87 suelen aproximarse a VT1, pero los valores > 1,0, que se aproximan a VT2, reflejan un ejercicio intenso, considerándose $\geq 1,10$ un parámetro de agotamiento (187).

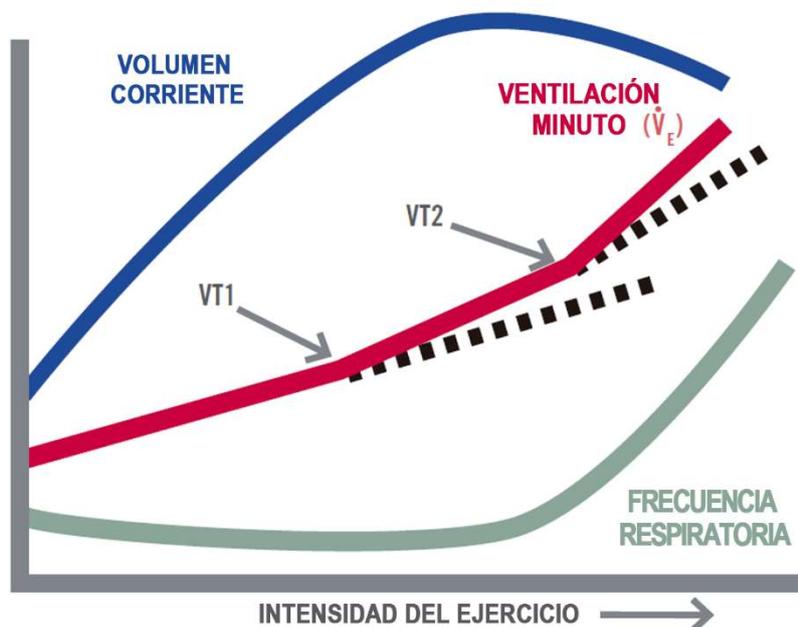


Figura 16. Representación de los cambios en la ventilación que permite la determinación de los umbrales anaerobios VT1 y VT2.

Los equivalentes ventilatorios de O₂ y CO₂ (VE/VO₂ y VE/VCO₂) son las ratios entre la ventilación pulmonar y el O₂ consumido o el CO₂ producido. Con el inicio de la prueba, ambos presentan inicialmente un descenso desde el punto en reposo. El VE/VO₂ se incrementa a partir del VT1 debido a la hiperventilación

mientras que el VE/VCO_2 aumenta a partir de VT_2 . El VE/VO_2 representa la eficiencia ventilatoria pues refleja la necesidad ventilatoria de un determinado nivel de consumo de O_2 . Los pacientes con IC y neumopatía tienen una alteración de la ventilación-perfusión (aumento del espacio muerto) con valores elevados de VE/VO_2 . Por otra parte, VE/VCO_2 representa la necesidad de ventilación para eliminar CO_2 de los tejidos. El cálculo de la pendiente de VE vs VCO_2 (*slope*) en ejercicio submáximo refleja los cambios en ventilación-perfusión o por hiperventilación. En condiciones patológicas, el *slope* refleja la severidad y pronóstico de pacientes con ICC, hipertensión pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, EPOC y enfermedad pulmonar restrictiva (186).

Un parámetro clásico empleado en la ergoespirometría es el denominado pulso de oxígeno, que es el cociente entre el VO_2 y la frecuencia cardíaca (VO_2/FC). Teniendo en cuenta la ecuación de Fick:

$$VO_2 = FC \cdot \text{Volumen sistólico} \cdot \text{Diferencia arteriovenosa } O_2$$

Y pese a que pueden existir variaciones de la diferencia arteriovenosa en el ejercicio, el pulso de oxígeno representa el volumen sistólico, y de alguna forma, el rendimiento del ventrículo izquierdo. El análisis de este parámetro se ha asimilado al de disfunción ventricular y de isquemia miocárdica asociada al esfuerzo en las ergoespirometrías dirigidas al estudio de cardiopatía isquémica (189). En este mismo sentido, se ha empleado el denominado doble producto (DP), que es la multiplicación de la PAS y la FC en un momento dado. Es un parámetro indicador del consumo miocárdico (190).

La evidencia existente en la actualidad muestra que aquellos sujetos que muestran una mayor capacidad cardiorrespiratoria presentan menores cifras de presión arterial y menor incidencia de HTA, así como menores cambios en la estructura cardiovascular, menor tamaño del ventrículo izquierdo, menor remodelado, menor rigidez arterial y mejor función sistólica (191).

Además, el impacto de la capacidad cardiorrespiratoria parece indicar que tiene una asociación inversa con los factores de riesgo cardiovascular clásicos como HTA, SM y dislipemia, siendo el exceso de peso un factor que incrementa el riesgo de aparición de dichos FRCV. El exceso de riesgo cardiovascular asociado al exceso

de peso podrían mitigarse parcialmente mejorando la capacidad cardiorrespiratoria, e igualmente, el exceso de riesgo asociado a la baja capacidad cardiorrespiratoria podría mejorarse con la pérdida del exceso de peso (192). En relación a lo anterior, se ha evidenciado que una mejor capacidad cardiorrespiratoria asocia una menor mortalidad por todas las causas (193).

1.7 EL CONCEPTO DE OBESO SANO

Un importante número de estudios ha evidenciado que existe un subgrupo de obesos que presentan una menor incidencia de las complicaciones cardiometabólicas propias del sobrepeso y la obesidad, siendo denominados obesos metabólicamente sanos (MHO), y que tal vez puedan tener menos eventos cardiovasculares o menor mortalidad por todas las causas (194,195). Algunos autores consideran esta condición una fase premórbida en transición hacia el estado de obeso patológico (MPO)(196). Si bien emplear en estos sujetos obesos el término *sano* causa cierta contrariedad al ser la obesidad una entidad patológica plenamente reconocida, uno de los principales puntos de discusión es la falta de acuerdo en la definición de MHO que genera controversias a la hora de evaluar su prevalencia (desde un 6 al 75%) así como los factores de riesgo y evaluación de eventos cardiovasculares (197) así como el pronóstico de estos sujetos y la *estabilidad* de su condición metabólica a lo largo del tiempo (198).

La mayoría de los estudios catalogan al MHO como aquel sujeto con ≤ 2 criterios de síndrome metabólico. Como se ha comentado previamente, la definición de SM también está en discusión, empleándose diferentes criterios como los de Wildman, Karelis o Matsuda, siendo la definición de la ATP III la más aceptada, cuyos criterios son el perímetro abdominal, la hipertrigliceridemia, bajo HDLc, HTA y la glucemia basal alterada. Pese al término de obesidad, se ha empleado en diferentes estudios recogidos en metaanálisis población con sobrepeso y obesidad (199).

Diferentes estudios aportan que, independientemente del criterio de SM establecido, los sujetos MHO no muestran un bajo riesgo cardiovascular y se asemejan al que presentan los obesos patológicos. Sin embargo, cuando se

considera no solo la presencia de criterios de SM sino también la presencia de insulín-resistencia, los sujetos MHO, definidos como aquellos con ≤ 2 criterios de SM e índice HOMA no elevado, no mostraban exceso de riesgo cardiovascular, considerándose por tanto que la ausencia de fenómenos de insulín-resistencia es un elemento capital en la supuesta existencia del sujeto obeso sano (200). El declive normal de la *salud metabólica* asociado al aumento de la edad y la tendencia a aumentar de peso durante la edad media de la vida influyen probablemente en la estabilidad de los MHO. Estudios longitudinales sugieren que entre el 30-50% de las personas con MHO se convierten en MPO tras 4-20 años de seguimiento, siendo los principales factores asociados a esta conversión el aumento de la resistencia a la insulina y el aumento de la glucemia basal en ayunas. Presentan mayor riesgo de conversión aquellos sujetos con un IMC y edad más elevadas, aquellos con valores patológicos más elevados, los sujetos con esteatosis hepática y un índice de estilo de vida deficiente (variable compuesta por la dieta, la actividad física en el tiempo libre y el tabaquismo)(201-205).

La relación entre ingesta alimentaria y salud metabólica se ha evaluado en grandes estudios poblacionales mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria o mediante el recuerdo de la dieta de 24h. La mayoría de los estudios no muestran una diferencia en la ingesta total de energía alimentaria o en la distribución de macronutrientes entre MHO y MPO. La *US National Health and Nutrition Examination Survey* no mostró diferencias en la calidad de la dieta (206), sin embargo, algunos estudios han evidenciado diferencias entre los grupos en relación a una menor ingesta de azúcar (incluyendo el aportado por las bebidas), grasas saturadas así como un mayor aporte de frutas enteras, granos enteros y proteínas de fuentes vegetales (207-209).

El aumento de la actividad física mejora la sensibilidad insulínica y las alteraciones del SM. Las encuestas de actividad física muestran que los sujetos MHO presentan durante más tiempo ejercicios moderados y de alta carga y menos tiempo sedentario en relación con las personas MPO. Los estudios de evaluación cardiorrespiratoria atribuyen una leve diferencia (1-2ml/kg/min) en el consumo de oxígeno a favor de los sujetos MHO (210-212).

Tesis doctoral

Como se ha comentado anteriormente, la obesidad suele estar asociada a un proceso inflamatorio crónico, de bajo grado y no infeccioso, infiriéndose como una de las causas de la resistencia insulínica. En los sujetos MPO se ha evidenciado una mayor cantidad de macrófagos proinflamatorios en el tejido adiposo, así como valores más elevados de PCR, PAI-1, IL-6 y TNF- α (213-215).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La obesidad en el adulto joven origina un riesgo cardiometabólico elevado que se puede manifestar no solo con la presencia de factores de riesgo cardiovascular sino con un deterioro de la capacidad cardiorrespiratoria del sujeto, determinado por su consumo máximo de VO_2 .

En el proceso fisiopatológico subyacente a estas alteraciones está comprendida la acción autocrina, paracrina y endocrina del tejido adiposo, implicada en los mecanismos ateroscleróticos de la inflamación, disfunción endotelial y dislipemia aterogénica, así como la regulación hipotalámica del peso y del sistema nervioso autónomo, expresada mediante la acción simpática y parasimpática órgano-específica o sistémica.

La descripción en la literatura de sujetos con exceso de peso catalogados como “sanos”, que no presentan fenómenos de insulín-resistencia ni las complicaciones y factores de riesgo anteriormente citados, plantea que pudieran existir diferencias fisiopatológicas que condicionen una diferente expresividad clínica del fenómeno de la obesidad.

La hipótesis del presente trabajo es que la insulín-resistencia, alteración fundamental de los sujetos metabólicamente patológicos, así como el deterioro de la capacidad cardiorrespiratoria condicionan una serie de fenómenos intermedios fisiopatológicos, incluyendo fenómenos de hiperactividad simpática, que podrían estar relacionados con la aparición de factores de riesgo cardiovascular englobados en el denominado síndrome metabólico en sujetos jóvenes con sobrepeso u obesidad.

2.2 OBJETIVOS

En relación con el sujeto joven con exceso de peso, los objetivos del presente estudio son:

2.2.1 *OBJETIVO PRIMARIO*

- Investigar el papel de la insulín-resistencia y la capacidad cardiorespiratoria en el sujeto obeso metabólicamente patológico y su interacción con parámetros clínico-metabólicos y estratificación de riesgo.

2.2.2 *OBJETIVOS SECUNDARIOS*

- Investigar los factores asociados de forma independiente con la insulín-resistencia y la capacidad cardiorespiratoria.
- Investigar la asociación entre el índice de insulín-resistencia y parámetros clínicos, analíticos, hemodinámicos, grosor íntima-media carotídea, ergoespirometría y bioimpedancia.
- Investigar la asociación entre la capacidad cardiorespiratoria y parámetros clínicos, analíticos, hemodinámicos, grosor íntima-media carotídea, ergoespirometría y bioimpedancia.
- Evaluar las diferencias existentes entre los sujetos obesos metabólicamente sanos respecto a los patológicos en relación con los parámetros indirectos de activación simpática: frecuencia cardíaca en distintos momentos evaluativos, sensibilidad barorreceptiva, tensión arterial en el máximo esfuerzo, volumen-latido, gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas estimadas.
- Evaluar el cribado realizado previamente de los FRCV en sujetos jóvenes asintomáticos con exceso de peso e investigar las variables que identifiquen la condición de sujeto con sobrepeso patológico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DE INTERÉS

- **Sobrepeso:** definido por un IMC superior a 25 kg/m², incluyendo en su definición al sujeto obeso (4).
- **Obesidad:** definida por un IMC mayor a 30 kg/m² (4).
- **Hipertensión arterial:** definida por (154):
 - **PA en consulta** \geq 140/90 mmHg.
 - **Medición ambulatoria de la presión arterial:**
 - **Promedio 24h:** \geq 130/80 mmHg.
 - **Diurna:** \geq 135/85 mmHg.
 - **Nocturna:** \geq 120/70 mmHg.
- **Insulin-resistencia:** definida como un HOMA-IR \geq 3,8 (105).
- **Síndrome metabólico:** sujeto que presente \geq 3 de las siguientes condiciones recogidas en los criterios de la IDF-ATP III modificado (216):
 - **HTA:** presión arterial \geq 130/85 mmHg.
 - **Circunferencia de cintura elevada:** CC > 102 cm o 88 cm en hombres o mujeres, respectivamente.
 - **Glucemia basal alterada en el ayuno:** GB \geq 100 mg/dl.
 - **Hipertrigliceridemia:** TG \geq 150 mg/dl.
 - **Bajo HDL:** niveles < 40 mg/dl y 50 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente.
- **Fenotipo obeso metabólicamente patológico (MPO):** aquel sujeto que presente insulinorresistencia y/o síndrome metabólico, a diferencia del fenotipo **obeso metabólicamente sano (MHO)**.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente tesis doctoral ha sido ejecutada en el marco del proyecto PROMETEO titulado “Innovación tecnológica en la evaluación del sistema nervioso simpático en adolescentes y adultos jóvenes. Papel en la estratificación del riesgo e intervención terapéutica. OBENOUTEC”, dirigido por el Profesor Josep Redón y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de INCLIVA, vinculado al Hospital Clínico Universitario de Valencia, con fecha 28 de febrero de 2019.

Todos los estudios realizados a los sujetos participantes fueron realizados en un único día de evaluación en una secuencia determinada. Citados en ayunas, se practicó la extracción analítica, las mediciones antropométricas y el estudio bioimpedanciométrico. Posteriormente, y tras ingesta adecuada, se realizaron las mediciones de presión arterial periférica, estudio de la velocidad de onda de pulso, estimación indirecta de la presión arterial central, estudio ecográfico carotídeo con determinación del GIM carotídeo y parámetros de rigidez arterial mediante echo-tracking. Finalmente, se realizó el estudio ergoespirométrico con las fases de reposo en decúbito supino con monitorización electrocardiográfica, espirometría en sedestación y prueba de esfuerzo en tapiz rodante. Aquellos sujetos que aceptaron la realización de la medición ambulatoria de la presión arterial fueron citados en días sucesivos para portar el monitor durante 24 horas en un día de actividad rutinaria.

Las diversas técnicas descritas en el presente trabajo fueron llevados a cabo en las instalaciones del Grupo de Riesgo Cardiovascular y Renal de INCLIVA, vinculado a la Unidad de hipertensión arterial y riesgo cardiovascular del Instituto de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia. El periodo de ejecución de las pruebas estuvo comprendido entre el 1 de marzo de 2019 y 31 de diciembre de 2019.

Presentamos un estudio observacional transversal. Los sujetos fueron seleccionados de forma oportunista por muestreo no probabilístico, intencional, cuando cumplieron los criterios de inclusión.

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad comprendida entre 18 y 45 años.
2. Mujeres con IMC mayor o igual a 25 Kg/m², que corresponde a la categoría de sobrepeso u obesidad de acuerdo con los criterios de la OMS (4), mientras que en varones se empleó un IMC mayor o igual a 27 Kg/m².
3. Firma del consentimiento informado tanto de los procedimientos experimentales realizados en la Unidad como el consentimiento para almacenar muestras en Biobanco.

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Negativa para participar en el estudio.
2. Incapacidad para comprender totalmente o realizar los estudios planteados.
3. Limitación física transitoria o permanente que impida la realización de la ergoespirometría.
4. Comorbilidad conocida con impacto en el área cardiovascular, como síndrome de apnea-hipopnea del sueño, insuficiencia cardíaca, arritmia, valvulopatía, insuficiencia renal, enfermedad arterial periférica o ictus isquémico o hemorrágico.
5. Tratamiento activo que pueda condicionar la evaluación cardiometabólica, ya sea con antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes.
6. Embarazo o lactancia en el momento del reclutamiento.
7. Neoplasias activas o previas.

3.3 RECLUTAMIENTO Y PREPARACIÓN PREVIA

Los sujetos que componen esta cohorte han sido reclutados en las consultas externas de Medicina Interna y de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los pacientes que, a criterio del facultativo, pudieran ser candidatos para el estudio, fueron derivados a nuestra Unidad, estableciéndose contacto telefónico y electrónico, explicándoseles las características del estudio y comprobando los criterios de inclusión y exclusión anteriormente citados. Los sujetos que confirmaron su participación recibieron indicaciones sobre:

- Guardar ayuno desde la medianoche del día anterior.
- Evitar en la mañana del estudio el uso de excitantes como cafeína o té, consumo enólico o tabaquismo.
- Acudir con ropa y calzado cómodo para la realización de las distintas pruebas.

3.4 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Las muestras sanguíneas se extrajeron tras un mínimo de 8 horas de ayuno. Se extrajeron 2 tubos malva EDTA de 6 mL, 1 tubo suero de 8,5 mL y 1 tubo de orina

de primera hora de la mañana. Las muestras fueron procesadas mediante los procedimientos habituales establecidos en el Laboratorio Central del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Las determinaciones analíticas realizadas fueron: hemograma, microalbuminuria en orina y bioquímica general. Ésta última incluía: glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), sodio (mmol/L), potasio (mmol/L), cloro (mmol/L), fósforo (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), HDL colesterol (mg/dL), LDL colesterol calculado (mg/dL) mediante la ecuación de Friedewald (217) ($LDL = \text{Colesterol Total} - HDL - (\text{Triglicéridos}/5)$); siempre que los Triglicéridos fueran menores a 400 mg/dL), apolipoproteína A (mg/dL), apolipoproteína B (mg/dL), albúmina (g/dL), bilirrubina total (mg/dL), aspartato amino transferasa (GOT) (U/L), alanina amino transferasa (GPT) (U/L), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (U/L), fosfatasa alcalinas totales (mU/mL), hemoglobina glicada (HbA1c) (%), proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) (mg/L), insulina ($\mu\text{U/mL}$) e índice de insulín-resistencia [*Homeostasis model assessment* (HOMA)] según la fórmula de Matthews et al (218):

$$HOMA = \text{Insulina}(\mu\text{U/ml}) \times [\text{glucosa (mmol/l)}] / 22,5].$$

3.5 PARÁMETROS CLÍNICOS Y HÁBITOS TÓXICOS

El peso y la talla fueron evaluados con los sujetos sin zapatos y con ropa ligera. El IMC fue calculado usando la fórmula $\text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Se estimó la superficie corporal mediante la fórmula de DuBois y DuBois:

$$\text{Superficie corporal} = 0,007184 \cdot \text{peso}^{0,425} \cdot \text{altura}^{0,725}$$

La medición de la circunferencia de la cintura (CC) (cm) se realizó en el plano horizontal del borde superior de la cresta iliaca. Para la valoración del consumo de alcohol, se practicó el cuestionario de la OMS de Identificación de los trastornos debido al consumo del mismo conocido como AUDIT, validado en población española (219). Para la valoración del hábito tabáquico, se preguntó si era consumidor activo, exfumador o nunca fumador, número de cigarrillos al día, edad de inicio y años que ha fumado (índice paquetes-año), si fuera el caso.

3.6 BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA

La realización del análisis de BIA se llevó a cabo a primera hora y en ayunas. Los sujetos, pesados y tallados, se situaron en decúbito supino con los miembros separados del tronco, fueron descalzados y permanecieron sin mantener contacto con cualquier superficie conductora. El análisis de bioimpedancia se realizó con el dispositivo NutriLab (Akern, Italia) en modo monofrecuencia (50 kHz), aplicando el set de 4 electrodos en muñeca y tobillo. Los parámetros que se obtuvieron en la exploración fueron: masa libre de grasa (MLG; %), masa grasa (MG, complementario de MLG; %), índice de masa muscular esquelética (IMME; kg/m²), masa muscular apendicular (MMA; kg), hidratación corporal (%), resistencia (Ω), reactancia (Ω) y ángulo de fase (AF).



Figura 17. Disposición en decúbito supino para la realización de la bioimpedancia mediante electrodos tetrapolares.

3.7 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PERIFÉRICOS

La medición de la PA en la consulta fue realizada con un dispositivo semiautomático *OMRON M-6* empleando el manguito más apropiado para la circunferencia del brazo no dominante. Las mediciones fueron realizadas de forma acorde a las recomendaciones de la ESH (166). Éstas se practicaron en una sala tranquila en posición sentada. Se realizaron 3 medidas que fueron adquiridas con un intervalo mínimo de 3 minutos entre sí. Se estableció el valor final tanto de PA sistólica como de PA diastólica mediante sendas medias aritméticas de estas

medidas repetidas. La PP se calculó como la resta de la PAS menos la PAD. La PAM se obtuvo mediante la siguiente fórmula: $(PAS + 2 \cdot PAD)/3$.

3.8 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS CENTRALES Y DE RIGIDEZ ARTERIAL

La PA central y la VOP fueron obtenidas mediante el uso del dispositivo *SphygmoCor*[®] (AtCor Medical, Australia). Previamente al inicio de la prueba, los sujetos permanecieron 10 minutos en decúbito supino en una sala tranquila.

Para la obtención de la PA central, en primer lugar, se obtuvieron 10 segundos de lectura de las ondas de presión mediante la aplicación del tonómetro a nivel de la arteria radial para posteriormente realizar una reconstrucción de la onda de la PA central aórtica mediante una función de transferencia validada (220) empleando la PA periférica previamente medida (**Figura 18, Figura 19**).



Figura 18. *Tonometría de la arteria radial para la obtención de la PA central estimada.*

Se obtuvieron los siguiente parámetros: presión arterial central sistólica (cPAS), presión arterial central diastólica (cPAD), presión de pulso central (cPP), tiempo de duración de eyección (ED: correspondiente al tiempo desde la apertura de la válvula aórtica hasta su cierre; ms y % del ciclo cardíaco), tiempo al primer pico aórtico (T₁: la duración desde el inicio de la forma de onda hasta el primer pico; ms), tiempo al segundo pico aórtico (T₂: la duración desde el inicio de la forma de onda hasta el segundo pico; ms), tiempo de reflexión (Tr: tiempo de

retorno de la onda de reflexión de la forma de onda aórtica; ms), presión de la onda primaria en T_1 (P_1 : la diferencia entre la presión mínima (presión diastólica) y la presión en el primer pico (T_1); ms), índice de aumento P_2/P_1 ($AIxP_2/P_1$: indica el tamaño del pico reflejado (T_2) con respecto al pico primario (T_1); %), presión de aumento (AP: diferencia entre la primera presión máxima sistólica (P_1) y la segunda presión máxima sistólica (P_2); mmHg), índice de amplificación PP (PPP/PP: la amplificación de la presión de pulso periférica (PPP) con respecto a la presión de pulso aórtica (PP); %), índice de aumento AP/PP ajustado a FC75 ($AIxAP/PP@HR75$: relación entre la presión aumentada (AP) y la presión del pulso (PP) ajustado a una frecuencia cardíaca estándar de 75 latidos por minuto; %), relación de viabilidad subendocárdica (ratio Buckberg SEVR: relación entre el área diastólica y el área sistólica del pulso de presión que refleja el suministro de sangre cardíaca y la relación de demanda del órgano, %).

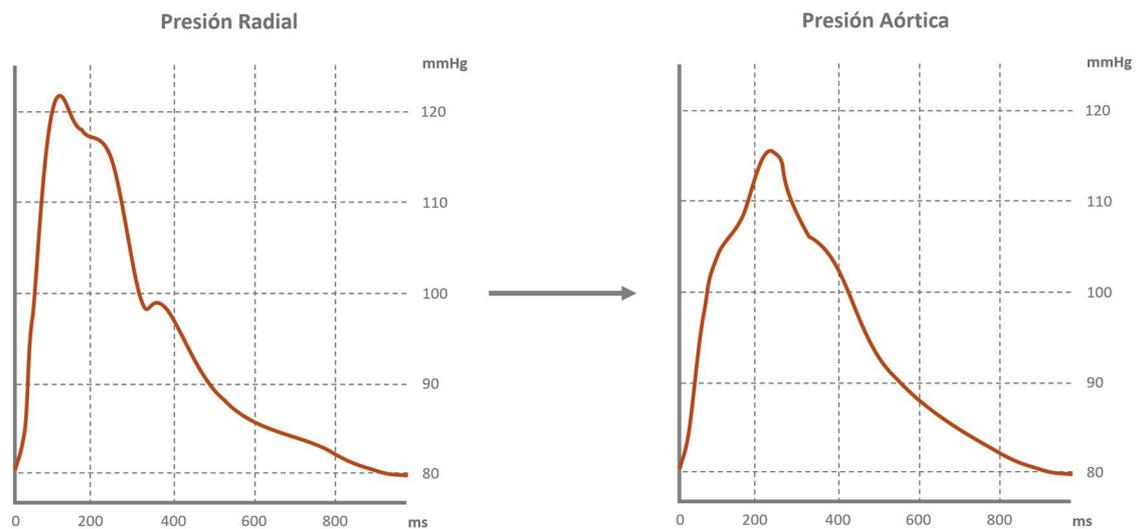


Figura 19. Ejemplo de adquisición de los parámetros hemodinámicos centrales. Elaboración propia.

Otros parámetros obtenidos fueron: índices de tiempo de presión sistólico y diastólico (PTIs, PTId: área bajo el pulso de presión durante la sístole y la diástole, respectivamente, por minuto mmHg.s/min) PTIs está relacionado con el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno, mientras que PTId está asociado con la presión y tiempo de perfusión coronaria (221), presión al final de la sístole (ESP, mmHg) y presión arterial media durante la sístole y diástole (MPs, MPd: la presión arterial media durante la sístole es la presión media entre T_0 y ED y la presión

arterial media durante la diástole es la presión media entre el ED y el final del pulso promediado (TF); mmHg), (Figura 20)

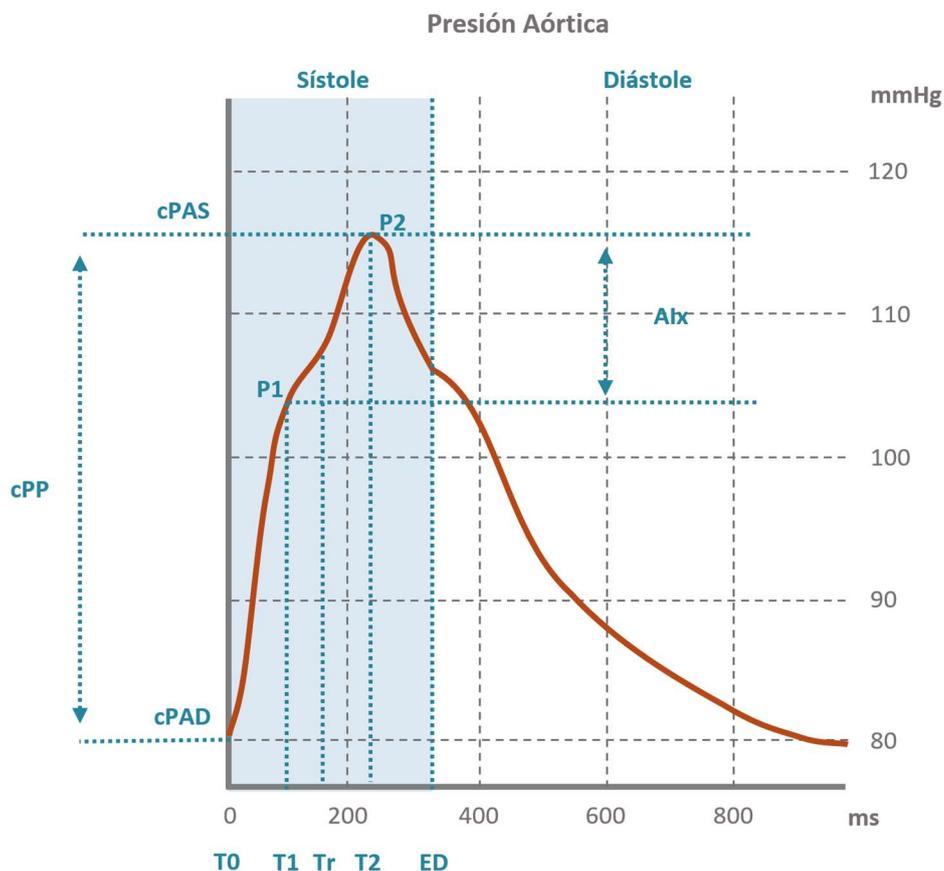


Figura 20. Representación de las diferentes determinaciones realizadas en la onda de presión aórtica central.

La VOP (m/s) se obtuvo mediante el registro de las ondas de presión a nivel carotídeo y femoral asistido por monitorización electrocardiográfica. Se obtuvieron 10 segundos de lectura de alta calidad (*índice de operador*, establecido por el software) en cada una de las localizaciones. Mediante el uso de algoritmos validados para el cálculo de la intersección de rectas tangentes a la onda de presión (para la obtención del punto exacto de medición), así como algoritmos para la detección del pie de la onda de presión, se obtuvo el tiempo de tránsito pie-pie carotídeo-femoral (R). La distancia del segmento arterial se estimó restando la distancia existente desde la localización carotídea a la escotadura esternal (D_1) y la distancia entre la escotadura esternal y la localización femoral (D_2). La VOP se

obtuvo como el cociente de la distancia (metros) y el tiempo de tránsito (segundos).

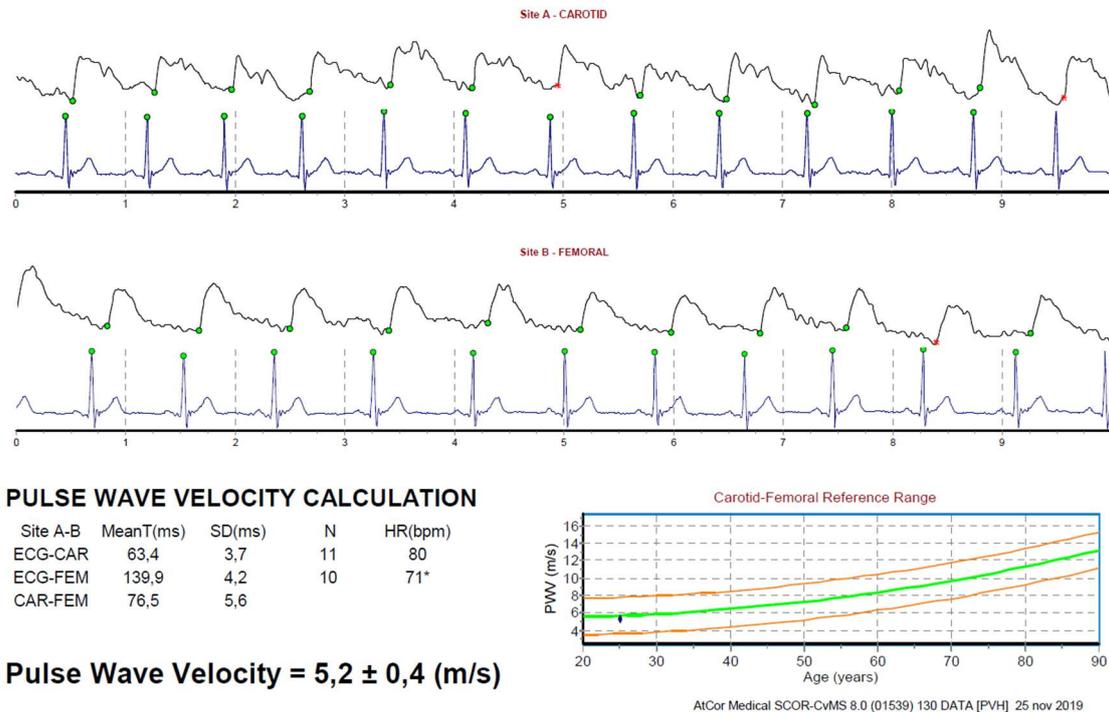


Figura 21. Ejemplo de adquisición de la velocidad de la onda de pulso mediante tonometría a nivel radial y posteriormente femoral.

3.9 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL 24 HORAS (OPCIONAL)

A todos los sujetos seleccionados se les ofreció la realización de una monitorización ambulatoria 24h de la presión arterial central mediante el empleo de un monitor *Mobil-o-Graph*® (I.E.M. GmbH, Alemania) durante un día laborable (Figura 22). Los registros se iniciaron entre las 8:30h y las 9:00h, con un intervalo de lectura cada 20 minutos desde las 6:00h hasta 00:00h y de 30 minutos desde 00:00h hasta las 6:00h. Previo al inicio del registro 24h, se realizó una validación de las lecturas mediante la comparación de éstas con un sistema semiautomático de PA (*OMRON M-6*). Se consideró válida aquella prueba que presentara más de un 70% de lecturas válidas. Las diferentes variables fueron evaluadas mediante el valor medio de los respectivos parámetros obtenidos durante el total de 24h, periodo diurno y periodo nocturno. Adicionalmente a los parámetros promediados de presión arterial sistólica, diastólica (tanto periférica como estimación central;

mmHg), frecuencia cardíaca (lpm) y presión de pulso (mmHg), se valoró el índice de aumento estandarizado a 75 latidos por minuto (%), resistencia vascular periférica total (s*mmHg/ml), coeficiente de reflexión (%), velocidad de onda de pulso (m/s), porcentaje de valores por encima del límite tanto sistólico como diastólico así como patrón *dipping* sistólico y diastólico.



Figura 22. Monitor de presión arterial central ambulatoria monitor Mobil-o-Graph®.

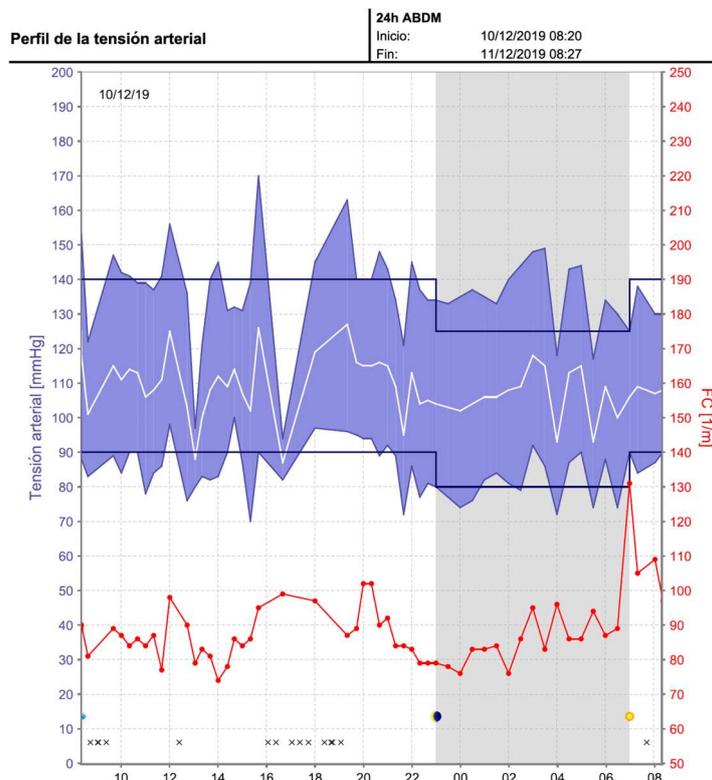


Figura 23. Ejemplo de representación gráfica 24h de los resultados de cifras tensionales periféricas y frecuencia cardíaca. También puede obtenerse para representar la evolución de las resistencias vasculares sistémicas, velocidad de onda de pulso, gasto cardíaco y cifras tensionales centrales estimadas por el software.

3.10 DETERMINACIÓN DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

Con el paciente en decúbito supino y mediante ecografía carotídea bilateral, se obtuvieron mediciones del GIM carotídeo (222) y placa de ateroma si existiese, de acuerdo al criterio consensuado de Mannehim (172). Para ello, se empleó una sonda lineal de alta frecuencia (12Mhz) y el ecógrafo Pro-Sound Alpha-10 de Aloka (Hitachi-Aloka, Tokyo, Japan) en modo B. Durante la exploración se ajustó la ganancia de compensación y la profundidad de foco al área evaluada para mejorar la visualización y la técnica de medición. Para la medición del GIM, se practicó la medición en la pared posterior de la arteria carótida común a una distancia de 1,5 cm de la bifurcación carotídea, realizándose tres mediciones en los planos anterolateral, mediolateral y posterolateral. Todas las mediciones fueron obtenidas en diástole. Para ello se empleó monitorización electrocardiográfica. Adicionalmente, se exploró tanto bifurcación carotídea como el inicio de carótida interna y carótida externa para evaluar la presencia de placas de ateroma. Se consideró patológico un grosor de GIM $> 0,9\text{mm}$, mientras que se consideró placa aquella estructura focal que 1) protruyera al menos $0,5\text{mm}$ o 50% respecto al GIM que le rodeara o 2) mostrara un engrosamiento absoluto de $1,5\text{ mm}$ de GIM.

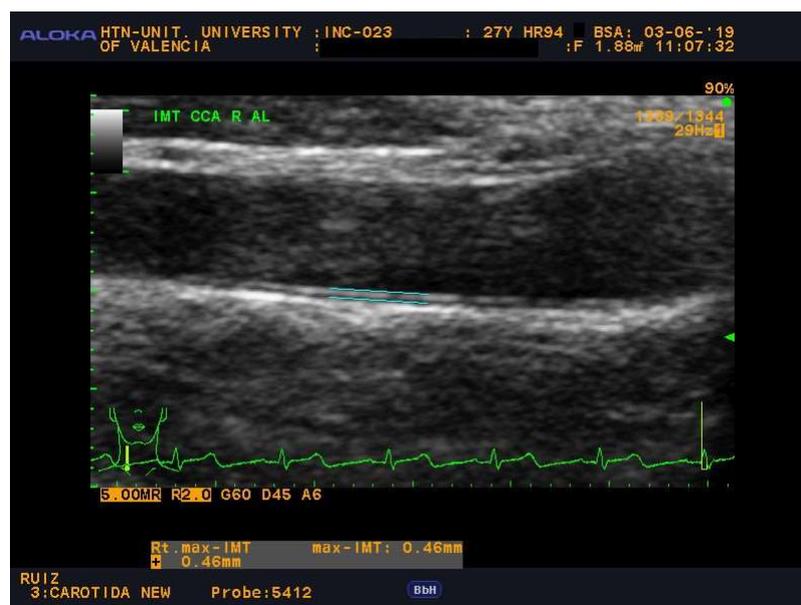


Figura 24. Ejemplo de medición del grosor de la íntima-media carotídea mediante ecografía.

3.11 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL MEDIANTE ECHO-TRACKING CAROTÍDEO

Mediante el uso de la misma instrumentación empleada para la determinación del GIM, se realizó el estudio de *echo-tracking* carotídeo asistido por software propietario de Aloka®. Para ello, se situó la sonda lineal longitudinal a la arteria carótida, en posición medio-lateral, obteniendo una imagen contrastada de la íntima de toda la sección del vaso, tanto la pared anterior como la posterior. A continuación, se situó el cursor a 1,5 cm de la bifurcación carotídea para evitar cualquier influencia del flujo turbulento del seno carotídeo, iniciando el registro en modo M, obteniendo una curva aórtica e iniciando la grabación durante al menos 10 ciclos cardíacos (**Figura 25, izquierda**). Posteriormente, se obtuvieron los siguientes parámetros tras ajuste de las cifras de PA periférica obtenidas previamente (**Figura 25, derecha**):

- 1) β : Índice de rigidez beta, calculado como la ratio del logaritmo del cociente PAS/PAD y el cambio relativo del diámetro arterial:

$$\beta = \ln(PAS/PAD)/[(Ds - Dd)/Dd]$$

Donde PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Ds: diámetro sistólico, Dd: diámetro diastólico.

- 2) E_p (épsilon): Módulo de Young o módulo de elasticidad longitudinal:

$$E_p = (PAS - PAD)/[(Ds - Dd)/Dd]$$

- 3) AC: Distensibilidad arterial (*Arterial compliance*), determinado por el área transversal arterial y la presión arterial:

$$AC = \pi(Ds \times Ds - Dd \times Dd)/[4 \times (PAS - PAD)]$$

- 4) PWV β : Velocidad de la onda de pulso en un punto, calculada a partir del tiempo de retardo entre dos formas de onda de distensión adyacentes, basada en la ecuación del golpe de ariete (*Water hammer*) y utilizando el índice de rigidez β :

$$PWV\beta = \sqrt{\frac{\beta \cdot Pd}{2 \cdot p}}$$

Donde p corresponde a la densidad sanguínea (1050 kg/m^3)

- 5) Alx carotídeo: Índice de aumento de pulso local definido como la ratio entre el incremento de la presión arterial sistólica y la presión de pulso.

$$AI = \Delta P / PP$$

Donde PP : presión de pulso; ΔP : la diferencia entre el primer pico sistólico y el segundo pico sistólico.

También se registraron el diámetro máximo y el diámetro mínimo del vaso.

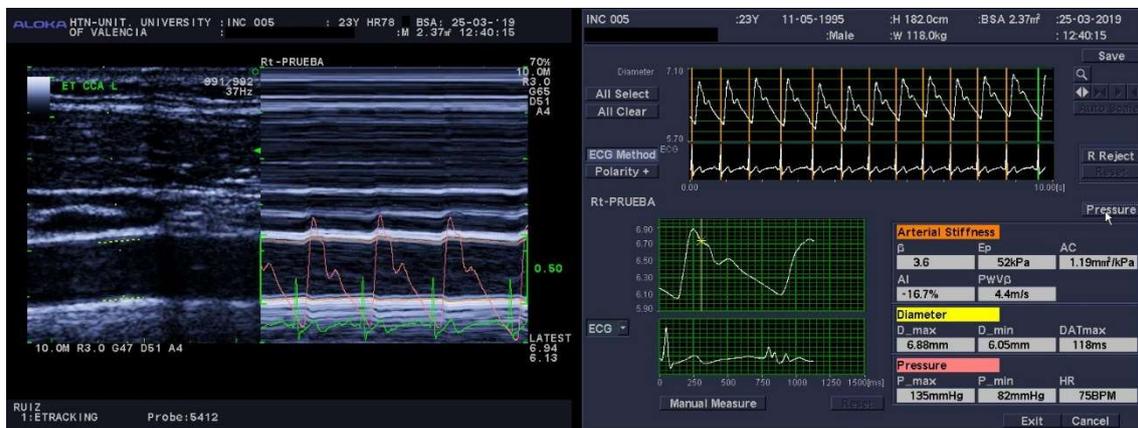


Figura 25. Ejemplo de determinación de parámetros de rigidez arterial puntual mediante técnica de Echotracking carotídeo.

3.12 ESTUDIO ERGOESPIROMÉTRICO

3.12.1 MATERIAL EMPLEADO

El estudio ergoespirométrico se realizó con el siguiente equipo: 1) ordenador de escritorio x86 con Windows 10 (Microsoft, USA) como software operativo, con sistema de doble pantalla y entradas COM, serie y USB, instalado en mueble móvil, 2) cinta de ergometría *Trackmaster TM400* (Full Vision Inc, USA), monitor de presión arterial con micrófono para los sonidos de Korotkoff en fase de ejercicio activo *TANGO M2* (SunTech Medical Inc, USA), 3) módulo de registro electrocardiográfico de 12 derivaciones *Cardiodirect 12* (Spacelabs Healthcare Inc, USA), 4) módulo analizador de intercambio de gases *Metalyzer 3B* con turbina

(CORTEX Biophysik GmbH, Alemania), 5) mascarilla tamaño S V₂ MASK (Hansrudolph Inc, USA), 6) material fungible con electrodos de alta adherencia y línea de análisis de gases y 7) software para la realización de la prueba, empleándose para el módulo electrocardiográfico el del fabricante *Spacelabs Healthcare Cardionavigator* y el software *MetaSoft Studio* (CORTEX Biophysik GmbH, Alemania), interconectados por la interfaz *Schiller SDS-104*.

3.12.2 PROCEDIMIENTO

Se protocolizó la prueba en los siguientes términos: la habitación donde ocurriría la prueba se mantenía a 21°C constantes. Al inicio de cada sesión se calibró el dispositivo *Metalyzer*, tanto el sensor de flujo mediante la jeringa de calibración de 3L 010-00-083 (CORTEX) como el sensor de gases con el gas calibración CO₂ 5% 010-00-005 (CORTEX). Se registraron los datos básicos del paciente incluyendo su peso y talla, empleados para los cálculos de porcentajes teóricos empleados por el software. Con el paciente en decúbito supino, y tras haber realizado la monitorización electrocardiográfica de 12 derivaciones, se obtuvo un registro de 15 minutos en reposo. A los 5 minutos de iniciado el reposo se obtuvo una toma de PA.

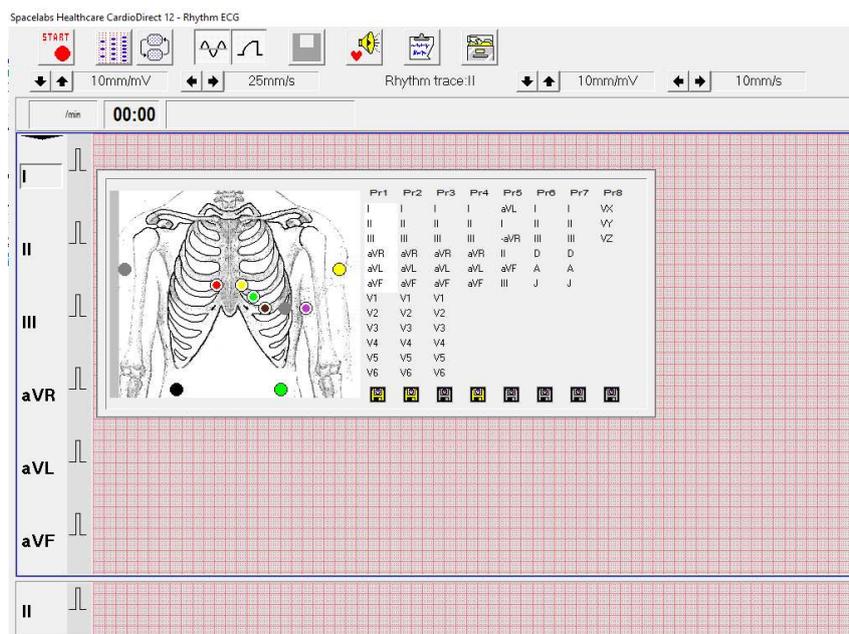


Figura 26. Ventana de registro electrocardiográfico.

3.12.3 ESPIROMETRÍA

Posteriormente, se realizó la espirometría de acuerdo con los criterios normalizados de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (223), incluyendo los referentes a las técnicas espirométricas y la adecuación de la curva flujo-volumen. Las principales variables obtenidas fueron la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y el flujo espiratorio medio (FEF₂₅₋₇₅). Los porcentajes de valores teóricos de las mencionadas variables fueron obtenidos a partir de las ecuaciones de Roca et al, idóneas para población española entre 20-65 años (224). Se realizaron un mínimo de 3 espirometrías, seleccionándose aquella ejecutada satisfactoriamente y cuya suma de FVC y FEV₁ fuera mayor.

Máxima Bucle de Flujo-Volumen

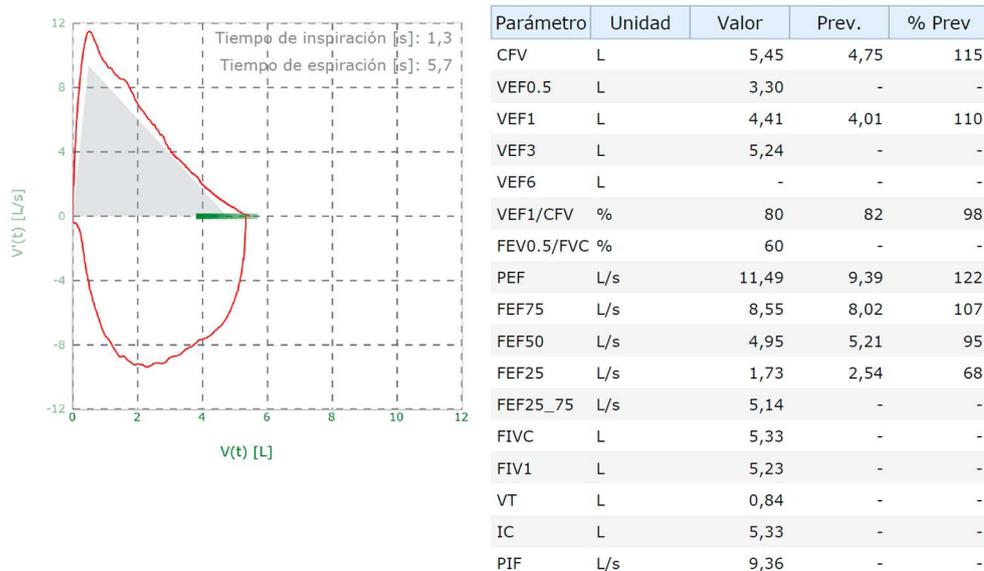


Figura 27. Ejemplo de resultados de medición espirométrica practicada en el estudio.

3.12.4 ERGOMETRÍA

Tras la espirometría se dieron instrucciones a los pacientes para realizar la ergometría. Los sujetos se situaron en la cinta ergométrica con la monitorización de 12 derivaciones, manguito de presión arterial y máscara conectada a turbina de flujo y sensor de gases. Se dieron las pautas de seguridad para la ejecución de la prueba, incluyendo cinturón de seguridad y botón de parada de emergencia. El protocolo interno incluía material preparado para situación de emergencia,

incluyendo equipo de desfibrilación semiautomático. Durante la prueba se acompañó al paciente en todo momento y se evaluaba si existía alguna incidencia. No se permitía hablar por posible alteración de las curvas de flujo y gases pero sí para indicar la detención de la prueba. La prueba consistía en tres fases:

- 1) Fase de calentamiento, donde el sujeto deambulaba a 3km/h con pendiente a 0° durante 3 minutos.
- 2) Fase activa, donde se aplicaba el protocolo de carga. Dadas las características de nuestros sujetos (sobrepeso-obesidad en rango variable), la fase de carga se realizó de acuerdo con el protocolo *Balke original* (225), donde se establece una velocidad constante de 5,3 km/h y elevación de 1 grado por cada minuto transcurrido. Se programó la toma automática de PA cada 2 minutos. Se mantuvo al paciente monitorizado clínica y electrocardiográficamente durante dicha fase. Se consideró que la prueba era válida si el sujeto alcanzaba el 85% de su frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMt), obtenida mediante la ecuación de Tanaka (226):

$$FCMt = 208 - (0,7 \cdot Edad) \cdot 0,85.$$



Figura 28. Ergoespirometría en fase de carga con monitorización electrocardiográfica y presión arterial.

- 3) Fase de recuperación: durante los siguientes 2 minutos, y para evitar síncope con relación a la detención inmediata, se mantuvo deambulando al sujeto sobre la cinta a 0 grados a velocidad progresivamente menor. Una vez detenida la cinta, se obtuvo toma de PA y sin retirar la monitorización cardíaca, tensional ni espirométrica, se indicaba al sujeto que iniciara sedestación durante 10 minutos. Tras ello, se obtuvo una nueva PA y se finalizó la prueba.

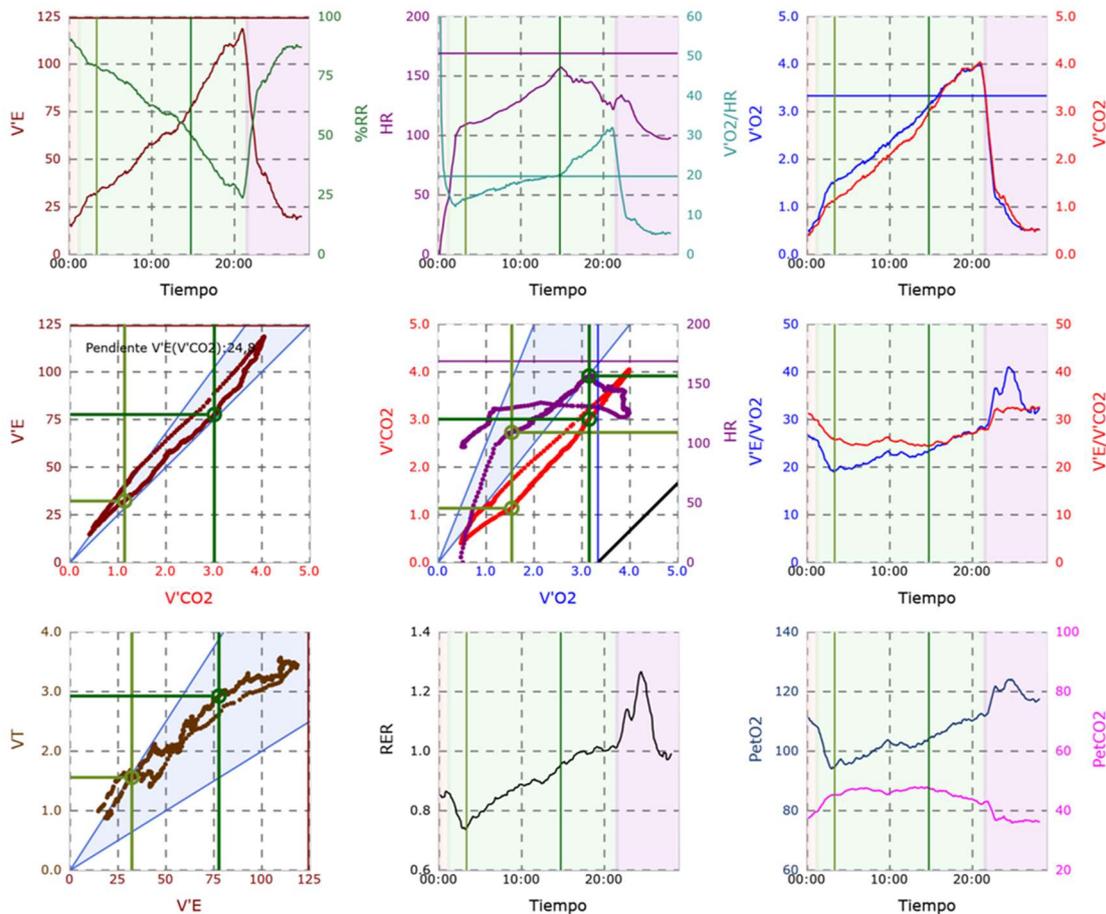


Figura 29. Ejemplo de gráfico de 9 paneles de Wasserman de un sujeto del estudio.

3.12.5 PARÁMETROS EVALUADOS Y MÉTODOS DE OBTENCIÓN ERGOMÉTRICOS

Los siguientes parámetros fueron obtenidos tabulados con lecturas cada segundo durante la duración total de la prueba: consumo de oxígeno (VO_2/kg ; $ml/min/kg$) y frecuencia cardíaca (FC, lpm), frecuencia respiratoria (FR; rpm), cociente respiratorio (RER), pulso de oxígeno (VO_2/FC), ventilación pulmonar ($V'E$; L/min), volumen total (VT; L), equivalente respiratorio de O_2 ($V'E/V'O_2$),

equivalente respiratorio CO₂ ($V'E/V'CO_2$), presión parcial al final de la espiración de oxígeno (PetO₂) y de CO₂ (PetCO₂). Los valores teóricos para edad, sexo y peso fueron calculados mediante la ecuación de Wasserman (188).

Los siguientes parámetros fueron obtenidos en el cálculo posterior a la realización de la prueba: equivalente metabólico o *metabolic equivalent of task* (METs), entendido como la ratio de la actividad física realizada respecto a la situación de reposo en sedestación, siendo este último establecido por convenio como $1 MET = consumo de 3,5 ml/kg/min$, parámetros máximos obtenidos de VO₂pico (VO₂ pico/kg), FC y PA. Para el cálculo de los umbrales ventilatorios (VT₁, VT₂) se realizó un alisamiento de las curvas de 30 puntos establecido por software. Los puntos de corte de los umbrales ventilatorios fueron definidos manualmente en relación con los parámetros de VE/VO₂, VE/VCO₂, PetO₂ y PetCO₂, de acuerdo a los criterios de Davis (227) y aplicados por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Cardiología (228). El umbral VT₁ fue determinado en el momento donde se produce un incremento no lineal de la ventilación pulmonar que origina 1) un aumento de VE/VO₂ sin aumento simultáneo de VE/VCO₂ y 2) se produce un aumento de PetO₂ sin disminución de la PetCO₂. El umbral VT₂ se estableció en el segundo incremento no lineal de la V'E, donde 1) se produce un aumento de VE/VO₂ y simultáneamente de VE/VCO₂ y 2) se produce un aumento de PetO₂ con descenso de PetCO₂.

Los datos ergoespirométricos fueron tabulados por los umbrales ventilatorios, el momento de VO₂pico establecido, así como la fase de recuperación a los 2 y 5 minutos tras cesar el ejercicio.

3.13 ESTIMACIÓN INDIRECTA DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS: GASTO CARDÍACO Y RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS

Mediante la obtención de valores directos de VO₂ durante la ejecución de la ergoespirometría, se procedió a realizar una estimación del GC y de las RVS, así como sendos índices ajustados por superficie corporal tanto al inicio de la prueba

(transcurridos 10 segundos desde el calentamiento), en el máximo esfuerzo y a los 2 minutos en fase de recuperación en sedestación.

El GC puede calcularse mediante:

$$GC = \text{Volumen sistólico} \times \text{Frecuencia cardíaca}$$

O mediante el método de Fick:

$$GC = \text{Consumo } VO_2 / [C(a-vD_{O_2})]$$

Donde el denominador es la diferencia del contenido arteriovenoso.

Empleando la regresión de Wasserman, se obtuvo una estimación del contenido arteriovenoso en función del porcentaje de VO_{2max} alcanzado de forma incruenta (179).

El índice cardíaco (iC), adecuado para ajustar el GC al tamaño corporal, resulta de la división del GC entre la superficie corporal estimada:

$$iC = GC / \text{Superficie corporal estimada}$$

Las resistencias vasculares sistémicas resultan de la siguiente ecuación:

$$RVS = \frac{(PAM - PVC) * 79,92}{GC}$$

Donde PAM es la presión arterial media y PVC es la presión venosa central.

Ésta requiere de técnicas invasivas para poder determinarla. Sus valores habituales son de 0-3,5 mmHg en reposo, pudiéndose producir en sujetos sanos incrementos de 4,6 mmHg iniciales durante el ejercicio en relación al aumento de la precarga pero normalizando a 2,0 mmHg durante la siguiente fase del ejercicio gracias a un adecuado reflejo cardíaco (229). Se consideró que la no consideración de la PVC condicionaría un error del 0-5,5% aproximadamente, por lo que se simplificó la fórmula:

$$RVS = \frac{PAM * 79,92}{GC}$$

El índice de resistencias vasculares sistémicas se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$iRVS = RVS/iC$$

3.14 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó usando el programa informático *R software* v 3.6.1 (230) empleando el entorno de desarrollo *Rstudio* v 1.2.5019 (231).

Las características basales de la población y las diferencias existentes de la población agrupada por sexo fueron evaluadas, para la comparación de medias, mediante el t-test para variables normales y Mann-Whitney para variables no-normales, mientras que se empleó, para la comparación de variables categóricas, la prueba de Chi-cuadrado para variables normales y el test de Fisher para variables no-normales. Se realizó un análisis de la covarianza (ANCOVA) para la comparación de medias ajustadas por edad y sexo. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar para variables cuantitativas, y como número (porcentaje) para variables cualitativas.

Los análisis univariante y multivariante fueron realizados previa comprobación de la normalidad de los datos mediante test de Shapiro-Wilk. En variables no-normales se aplicó transformación logarítmica natural o transformación cuadrática según la asimetría mostrada por histograma.

Se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson, junto a su significación estadística y el coeficiente de determinación R^2 (obtenido elevando al cuadrado el coeficiente de correlación) para la correlación entre variables cuantitativas. En el presente trabajo se muestran aquellas correlaciones con un coeficiente de correlación de Pearson $|x| \geq 0,3$. La representación gráfica de las matrices de correlación-dispersión múltiples fueron obtenidas mediante los paquetes de R *ggplot2*, *GGally* y *Hmisc* (232–234).

Los estudios de regresión lineal múltiple fueron realizados a partir de aquellos parámetros seleccionados que mostraron diferencias entre los grupos mediante el ANCOVA anteriormente citado y/o que presentaran un coeficiente de correlación de Pearson $|x| \geq 0,3$ con las variables dependientes. Las regresiones lineales múltiples fueron ajustadas por edad y sexo. La selección de los mejores predictores se realizó mediante un método paso a paso (*stepwise*) mixto basado en el método Akaike (AIC), que seleccionó la regresión con el mayor coeficiente de determinación R^2 ajustado aplicando criterios de parsimonia. Se detectó la colinealidad de los datos mediante técnicas de análisis de VIF (235) obteniendo valores <5 , así como mediante matrices de correlación entre las variables implicadas en la regresión que presentaran un grado de correlación moderado o

alto. Las ecuaciones superaron la prueba RESET de Ramsey de linealidad (236). Se comprobó la normalidad de los residuos, así como el estudio de posibles valores atípicos mediante la comparación múltiple de los residuos con corrección de Bonferroni y el análisis de los residuos mediante la distancia de Cook $|x| > 1$.

El estudio de la capacidad discriminativa de diversas variables mediante la aplicación de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) fue realizado calculando el área bajo la curva (AUC) así como el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden, obteniendo un punto de corte teórico con su respectiva sensibilidad y especificidad, por sexos, mediante el paquete *OptimalCutpoints* (237), mientras que la representación gráfica fue realizada mediante el paquete *ROCit* (238).

Se consideró estadísticamente significativa una p-value en la prueba bilateral $< 0,05$ a lo largo del presente trabajo.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO Y VARIABLES DE INTERÉS

4.1.1 *Población a estudio*

Un total de 32 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión fueron incluidos en el presente estudio, 15 de ellos hombres y 17 mujeres. A todos los sujetos se les realizaron todas las técnicas indicadas en el presente proyecto salvo el MAPA central, que fue optativo y se recomendó a los sujetos con evaluación tensional elevada en la consulta.

4.1.2 *Características clínicas*

Las características clínicas de la población a estudio, agrupada por sexo, se muestran en la **Tabla 4**. Los pacientes presentaron un IMC promedio catalogado de obesidad grado I, con una CC elevada (107 cm), presentando criterios de SM (≥ 3 factores) 7 sujetos (21,8%). Presentaron criterios de HTA 5 sujetos.

No hubo diferencias entre sexos en relación con la edad, IMC, CC, diagnóstico de HTA según criterios ESH ni respecto al número de factores de SM. Los hombres presentaron de forma significativa una PAS y una puntuación AUDIT más elevada, mientras que las mujeres presentaron una FC en reposo durante la triple toma de PA más elevada que los hombres de forma significativa.

Tabla 4. Características clínicas, antropométricas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y hábitos tóxicos de los sujetos agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
Edad [años]	31,62 ± 7,12	30,20 ± 6,19	32,88 ± 7,82
Peso [kg]	93,13 ± 12,98	98,79 ± 8,82	88,14 ± 14,20*
Talla [cm]	171,28 ± 9,37	179,00 ± 6,22	164,47 ± 5,57***
IMC [kg/m ²]	31,76 ± 4,10	30,88 ± 2,93	32,54 ± 4,87
SC [m ²]	2,05 ± 0,18	2,17 ± 0,11	1,94 ± 0,16 ***
CC [cm]	106,82 ± 9,74	108,42 ± 8,96	105,44 ± 10,48
PAS clínica [mmHg]	120,12 ± 14,87	128,13 ± 10,44	113,06 ± 14,83**
PAD clínica [mmHg]	80,91 ± 12,41	81,60 ± 10,02	80,29 ± 14,48
PAM clínica [mmHg]	93,98 ± 12,51	97,11 ± 9,38	91,22 ± 14,46
HTA [†]	5 (15,6)	2 (13,3)	3 (17,6)
FC triple toma [lpm]	77,06 ± 13,36	70,13 ± 12,40	83,18 ± 11,26**
CC elevado	23 (82,1)	9 (69,2)	14 (93,3)
Glucemia alterada [‡]	8 (25,0)	4 (26,7)	4 (23,5)
HDL bajo [‡]	5 (15,6)	1 (6,7)	4 (23,5)
HTA [‡]	15 (46,9)	9 (60,0)	6 (35,3)
Hipertrigliceridemia [‡]	7 (21,9)	3 (20,0)	4 (23,5)
Nº Factores SM [‡]			
0	3 (9,4)	2 (13,3)	1 (5,9)
1	10 (31,2)	4 (26,7)	6 (35,3)
2	12 (37,5)	6 (40,0)	6 (35,3)
3	5 (15,6)	2 (13,3)	3 (17,6)
4	1 (3,1)	1 (6,7)	0 (0,0)
5	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (5,9)
Puntuación AUDIT	3,48 ± 3,76	4,93 ± 4,68	1,93 ± 1,33*
Alguna vez fumador	14 (48,3)	6 (40,0)	8 (57,1)

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). †: Definida según criterios ESH 2018 (166). ‡ Definida según criterios del consenso unificado internacional de 2009 del Síndrome Metabólico (216). Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1. Índice de masa corporal (IMC); Superficie corporal (SC), Circunferencia de cintura (CC), Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), Presión arterial media (PAM); Hipertensión arterial (HTA), Síndrome Metabólico (SM), Frecuencia cardíaca (FC), Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (HDL-c), Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT); Alguna vez fumador recoge estados de tabaquismo activo y exfumador.

4.1.3 *Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica.*

Los resultados analíticos, así como los índices calculados de la población a estudio, agrupados por sexo, se muestran en la **Tabla 5**. La media de los parámetros analizados se mostró dentro de los rangos de normalidad, salvo la PCR-US, superior a 3 mg/dl y el HOMA-IR, próximo al punto de corte establecido para nuestra población de referencia, de 3,8. Se evidenció en 6 sujetos una glucosa en ayuno alterada, mientras que un sujeto presentó un diagnóstico de DM2 por presentar hiperglucemia y elevación de HbA_{1c} en la misma muestra, de acuerdo con los criterios de la ADA. Los varones mostraron cifras más elevadas de urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT y hemoglobina, mientras que las mujeres presentaron cifras más elevadas de HDL, ApoA₁ y plaquetas de forma significativa. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes índices calculados.

Tabla 5. Parámetros analíticos e índices calculados de dislipemia aterogénica de los sujetos a estudio agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
Glucosa [mg/dl]	94,25 ± 13,62	94,47 ± 19,01	94,06 ± 6,57
Urea [mg/dl]	32,84 ± 9,17	37,33 ± 8,08	28,88 ± 8,39**
Creatinina [mg/dl]	0,76 ± 0,14	0,87 ± 0,11	0,67 ± 0,08***
Ácido úrico [mg/dl]	5,60 ± 1,35	6,21 ± 1,35	5,06 ± 1,14*
Sodio [mmol/L]	140,69 ± 1,82	141,60 ± 1,68	139,88 ± 1,58**
Potasio [mmol/L]	4,24 ± 0,27	4,20 ± 0,26	4,27 ± 0,29
Cloro [mmol/L]	104,88 ± 2,17	104,67 ± 2,58	105,06 ± 1,78
Fosforo [mmol/L]	3,19 ± 0,46	3,26 ± 0,53	3,13 ± 0,40
Colesterol [mg/dl]	198,78 ± 43,44	191,33 ± 27,80	205,35 ± 53,68
HDL [mg/dl]	53,81 ± 10,08	50,00 ± 9,61	57,18 ± 9,51*
LDL Calculado [mg/dl]	131,53 ± 35,40	125,73 ± 25,26	136,65 ± 42,54
Triglicéridos [mg/dl]	106,38 ± 58,62	121,80 ± 65,26	92,76 ± 50,13
ApoA1 [mg/dl]	146,19 ± 26,93	134,33 ± 15,33	156,65 ± 30,85*
ApoB [mg/dl]	89,00 ± 21,35	86,07 ± 17,53	91,59 ± 24,48
Bilirrubina total [mg/dl]	0,50 ± 0,23	0,54 ± 0,21	0,46 ± 0,25
GOT [U/L]	25,62 ± 11,28	31,40 ± 14,16	20,53 ± 3,54**
GPT [U/L]	30,19 ± 24,14	42,60 ± 29,57	19,24 ± 9,58**
GGT [U/L]	21,97 ± 10,45	24,87 ± 13,52	19,41 ± 6,08
F. alcalinas totales [mU/mL]	70,19 ± 19,82	73,33 ± 18,51	67,41 ± 21,07
Microalbuminuria [mg/L]	6,53 ± 2,53	5,87 ± 1,96	7,11 ± 2,88
Leucocitos [$\times 10^9/L$]	7,37 ± 2,04	7,10 ± 1,07	7,60 ± 2,63
Hemoglobina [g/dL]	14,50 ± 1,21	15,43 ± 0,55	13,68 ± 1,01***
Plaquetas [$\times 10^9/L$]	248,56 ± 54,07	215,87 ± 26,44	277,41 ± 56,26**
HbA1c [%]	5,35 ± 0,34	5,42 ± 0,42	5,29 ± 0,25
PCR-US [mg/dl]	4,34 ± 5,14	2,13 ± 2,67	6,29 ± 6,03*
Insulina [$\mu U/mL$]	15,99 ± 9,65	15,42 ± 10,68	16,50 ± 8,94
HOMA-IR	3,79 ± 2,39	3,67 ± 2,66	3,88 ± 2,19
ÍNDICES CALCULADOS			
Colesterol No HDL [mg/dl]	144,97 ± 42,41	141,33 ± 30,43	148,18 ± 51,50
Cociente Col Total/HDL	3,80 ± 1,05	3,97 ± 0,99	3,66 ± 1,11
Cociente TG / HDL	2,08 ± 1,36	2,57 ± 1,61	1,65 ± 0,94 ^o
Cociente ApoA1/ApoB	1,73 ± 0,49	1,64 ± 0,42	1,82 ± 0,54
Cociente ApoB/ApoA1	0,63 ± 0,20	0,65 ± 0,17	0,61 ± 0,23
Insulina/Kg [$\mu U/mL \cdot kg$]	0,17 ± 0,09	0,15 ± 0,10	0,18 ± 0,09
Insulina/Kg magro [$\mu U/mL \cdot kg$]	0,27 ± 0,16	0,22 ± 0,15	0,31 ± 0,16 ^o
Insulina/Kg graso [$\mu U/mL \cdot kg$]	0,48 ± 0,25	0,52 ± 0,30	0,44 ± 0,20

Las variables se expresan en media \pm sd o número (%). Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ^o $p < 0,1$. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (HDL-c), Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); Apoproteína A₁ y B (ApoA₁; ApoB); Aspartato aminotransferasa (GOT); alanina aminotransferasa (GPT); gamma glutamil transpeptidasa (GGT); Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}); Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US); Índice de insulino-resistencia HOMA (Homeostatic model assessment). Peso magro y peso graso estimados a partir de resultados estimados de la bioimpedancia.

4.1.4 Ecografía carotídea

Los valores obtenidos en la ecografía carotídea y *echo-tracking* de la población a estudio, agrupados por sexo, se muestran en la **Tabla 6**. No se evidenció ningún engrosamiento patológico o placa carotídea entre los sujetos evaluados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, incluyendo engrosamiento GIM o diferente velocidad de onda de pulso local. Sin embargo, durante la evaluación carotídea se evidenció una FC menor en hombres que en mujeres de forma significativa.

Tabla 6. Características ecográficas y de rigidez arterial puntual carotídea de los sujetos a estudio agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
GIM Global [mm]	0,49 ± 0,07	0,50 ± 0,06	0,49 ± 0,08
Beta Global	5,03 ± 1,54	5,33 ± 1,39	4,79 ± 1,65
Ep Global [kPa]	66,45 ± 21,33	73,64 ± 20,49	60,53 ± 20,72°
AC Global [mm ² /kPa]	5,03 ± 19,00	1,96 ± 2,54	7,56 ± 25,63
AI Global [%]	4,98 ± 11,44	1,08 ± 9,46	8,19 ± 12,18°
PWVB Global [m/s]	5,02 ± 0,76	5,22 ± 0,74	4,86 ± 0,77
FC durante la exploración	70,84 ± 11,35	65,00 ± 10,18	76,00 ± 9,94*

El concepto global asume el valor más elevado en la evaluación bilateral carotídea. El GIM global recoge la máxima medición apreciada en los tres ejes evaluados bilateralmente. Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ° $p < 0,1$. Grosor de la íntima-media carotídea (GIM); índice de rigidez beta (beta); módulo de Young o módulo de elasticidad longitudinal épsilon (Ep); Distensibilidad arterial (AC); Índice de aumento de pulso local carotídeo (AI); Velocidad de la onda de pulso puntual (PWVB).

4.1.5 Parámetros hemodinámicos periféricos y centrales

De los 5 sujetos identificados como HTA en consulta, 4 realizaron el MAPA opcional. Se confirmó el diagnóstico de HTA persistente en 3 de ellos, mientras que uno de ellos fue catalogado de HTA de bata blanca al presentar una hipertensión arterial sistólica aislada con MAPA normal y con estudio de PA sistólica central normal. Se catalogó de HTA enmascarada a un sexto sujeto, que presentó tensión normal-alta en consulta, pero MAPA con criterios de HTA. El resumen de los cambios hemodinámicos presentes en las distintas pruebas del estudio se muestra en la **Tabla 11**.

Los resultados obtenidos de la evaluación hemodinámica central de la población a estudio, agrupados por sexo, se muestran en la **Tabla 7**. Los hombres mostraron una aparición del primer componente de la onda aórtica central más elevada y tardía respecto a las mujeres, así como una onda refleja aórtica y un índice de tiempo de presión diastólica mayor respecto a las mujeres, mientras que éstas presentaron un mayor índice de aumento. No hubo diferencias en el resto de los parámetros, incluyendo la velocidad de onda de pulso, así como la frecuencia cardíaca en decúbito. Una mujer presentó una PWV ≥ 10 m/s. Ajustado por edad (239), 9 hombres y 11 mujeres presentaron cifras teóricamente más elevadas que el límite superior de la normalidad, sin presentar diferencias entre grupos.

Tabla 7. Características hemodinámicas centrales de los sujetos a estudio agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
cPAS [mmHg]	107,03 ± 14,35	111,93 ± 10,02	102,71 ± 16,39°
cPAD [mmHg]	81,69 ± 12,65	82,40 ± 10,25	81,06 ± 14,74
cPP [mmHg]	31,53 ± 20,14	34,00 ± 18,58	29,35 ± 21,75
FC en decúbito [lpm]	70,53 ± 14,46	65,27 ± 16,09	75,80 ± 10,73*
ED [ms]	37,06 ± 4,77	329,00 ± 17,00	314,88 ± 34,78
ED [%]	37,06 ± 4,77	35,20 ± 4,25	38,71 ± 4,70*
T ₁ [ms]	107,19 ± 15,71	114,73 ± 18,08	100,12 ± 8,85*
T ₂ [ms]	260,25 ± 313,13	213,73 ± 26,97	197,12 ± 35,6
Tr [ms]	152,68 ± 20,10	162,50 ± 21,10	144,59 ± 15,56*
P ₁ [mmHg]	22,81 ± 6,26	27,40 ± 5,64	17,41 ± 5,23***
AP [mmHg]	5,97 ± 22,12	1,67 ± 2,61	9,76 ± 30,16
AIx AP/PP [%]	8,34 ± 11,77	6,07 ± 9,03	10,35 ± 13,71
Aix P ₂ /P ₁ [%]	107,03 ± 23,34	107,00 ± 10,06	107,06 ± 31,10
AIx AP/PP@HR75 [%]	6,16 ± 13,28	0,33 ± 9,15	11,29 ± 14,45*
PPP/PP [%]	156,22 ± 16,74	157,47 ± 12,48	155,12 ± 20,10
Buckberg SEVR [%]	155,00 ± 39,18	168,33 ± 32,51	143,24 ± 41,66°
PTIs [mmHg.s/min]	2175 ± 563,26	2176 ± 361,44	2174 ± 707,38
PTId [mmHg.s/min]	3356 ± 525,08	3573 ± 408,93	3165 ± 55*
ESP [mmHg]	98,19 ± 14,15	101,80 ± 10,07	95,00 ± 16,62
MPs [mmHg]	100,78 ± 13,53	104,87 ± 9,57	97,18 ± 15,65
MPd [mmHg]	89,03 ± 13,21	91,20 ± 10,00	87,12 ± 15,57
HTA central [†]	4 (12,4)	1 (3,1)	3 (9,3)
PWV [ms/s]	6,38 ± 1,11	6,18 ± 0,67	6,55 ± 1,39
PWV elevada (>10m/s)	1 (3,1)	0 (0)	1 (3,1)
PWV elevada aj. edad [‡]	20 (62,5)	9 (28,1)	11 (34,3)

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). [†] Resultado de PAS central ≥ 130 /90 mmHg; [‡] Obtenido límite superior de la normalidad de The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration (239). Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1. Presión arterial central sistólica (cPAS); presión arterial central diastólica (cPAD); presión de pulso central (cPP); Tiempo de duración de eyección (ED); tiempo al primer y segundo pico aórtico (T₁ y T₂); tiempo de reflexión (Tr); Presión de la onda primaria en T₁ (P₁); índice de aumento P₂/P₁ (AIxP₂/P₁); Presión de aumento (AP); índice de amplificación PP (PPP/PP); índice de aumento AP/PP ajustado a FC75 (AIxAP/PP@HR75); relación de viabilidad subendocárdica (ratio Buckberg SEVR); índice de tiempo de presión sistólico y diastólico (PTIs, PTId); presión al final de la sístole (ESP); presión arterial media durante la sístole y diástole (MPs, MPd); velocidad de la onda de pulso (PWV).

4.1.6 Ergoespirometría e índices estimados

Los resultados obtenidos de la evaluación cardiorrespiratoria de la población a estudio, agrupados por sexo, se muestran en la **Tabla 8**. Todos los sujetos superaron el criterio del 85% de la FC máxima para poder ser incluidos en

el estudio. De forma esperable, los hombres mostraron una mayor capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo en la espirometría en reposo. Los hombres presentaron un consumo de O₂ ajustado por peso así como un pulso de oxígeno significativamente mayores durante el ejercicio, tanto en el umbral ventilatorio 1, umbral ventilatorio 2, en el momento de consumo pico de O₂ así como en la fase de recuperación. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en el consumo de O₂ ajustado al peso magro absoluto estimado en ninguna de las fases.

En bipedestación antes de iniciar la prueba, los hombres presentaron una frecuencia cardíaca menor que las mujeres, pero sin alcanzar la significación estadística. Asimismo, no hubo diferencias entre sexos en la frecuencia cardíaca máxima alcanzada. Sin embargo, los hombres mostraron mayor descenso porcentual de la frecuencia cardíaca máxima respecto a la obtenida a los 5 minutos de recuperación respecto a las mujeres (FC Δ_2). No se evidenciaron diferencias respecto a la PA máxima alcanzada ni en las diversas tomas tensionales y mediciones de frecuencia respiratoria y cociente respiratorio realizadas a lo largo de la prueba.

Tabla 8. Características ergoespirométricas de los sujetos a estudio agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
Duración [min]	15,91 ± 4,52	17,67 ± 4,95	14,35 ± 3,55*
METS alcanzados	11,04 ± 1,80	11,63 ± 1,71	10,52 ± 1,76°
FC máxima [lpm]	175,19 ± 15,07	175,80 ± 10,19	174,65 ± 18,67
FC máxima [%]	93,47 ± 7,97	93,33 ± 5,96	93,59 ± 9,59
PAS decúbito [mmHg]	125,13 ± 15,04	129,64 ± 14,77	121,41 ± 14,65
PAD decúbito [mmHg]	75,74 ± 12,30	77,64 ± 11,55	74,18 ± 13,02
PAS al inicio bipedest. [mmHg]	139,44 ± 24,59	144,27 ± 26,22	135,18 ± 22,99
PAD al inicio, bipedest. [mmHg]	86,34 ± 15,92	90,73 ± 12,65	82,47 ± 17,80
PAS máxima [mmHg]	208,69 ± 33,66	216,20 ± 27,85	202,06 ± 37,64
PAD máxima [mmHg]	79,97 ± 17,37	80,27 ± 17,67	79,71 ± 17,64
PAS al terminar, bipedest. [mmHg]	171,77 ± 39,71	169,60 ± 36,65	173,81 ± 43,47
PAD al terminar, bipedest. [mmHg]	73,74 ± 18,30	72,93 ± 14,69	74,50 ± 21,62
PAS 10 minutos, sedestación [mmHg]	122,37 ± 20,58	117,93 ± 17,56	126,80 ± 22,95
PAD 10 minutos, sedestación [mmHg]	78,17 ± 11,77	77,67 ± 9,89	78,67 ± 13,74
CFV [L]	4,92 ± 1,45	6,24 ± 1,31	3,96 ± 0,43 ***
VEF ₁ [L]	3,66 ± 0,79	4,28 ± 0,73	3,20 ± 0,45 ***
FEF ₂₅₋₇₅ [L]	4,05 ± 1,00	12,35 ± 16,91	5,86 ± 1,19
REPOSO-BIPEDESTACIÓN			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	4,90 ± 1,25	5,20 ± 1,01	5,41 ± 1,66
FC [lpm]	82,59 ± 20,16	74,67 ± 17,68	88,82 ± 21,28 °
VO ₂ /FC [ml/latido]	6,50 ± 2,76	7,27 ± 2,63	5,88 ± 2,80
FR [rpm]	18,47 ± 4,98	17,33 ± 4,79	19,47 ± 5,08
RER	0,81 ± 0,06	0,80 ± 0,06	0,82 ± 0,06
UMBRAL VENTILATORIO 1			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	17,34 ± 5,15	20,73 ± 5,47	14,35 ± 2,21 ***
FC [lpm]	121,59 ± 15,04	121,27 ± 12,76	121,88 ± 17,20
VO ₂ /FC [ml/latido]	13,38 ± 4,19	16,73 ± 3,75	10,41 ± 1,33 ***
FR [rpm]	23,47 ± 4,48	22,80 ± 5,25	24,06 ± 3,73
RER	0,84 ± 0,08	0,86 ± 0,08	0,82 ± 0,06
UMBRAL VENTILATORIO 2			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	25,22 ± 5,20	28,20 ± 5,43	22,59 ± 3,30 **
FC [lpm]	150,72 ± 15,99	151,53 ± 15,41	150,00 ± 16,92
VO ₂ /FC [ml/latido]	15,59 ± 3,22	18,13 ± 2,75	13,35 ± 1,46 ***
FR [rpm]	27,88 ± 5,25	26,93 ± 4,93	28,71 ± 5,52
RER	0,98 ± 0,06	0,97 ± 0,05	0,99 ± 0,07
VALORES EN VO₂pico			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	30,65 ± 6,44	34,93 ± 6,54	26,76 ± 3,23 ***
FC [lpm]	157,56 ± 22,37	161,53 ± 21,25	154,06 ± 23,38

VO ₂ /FC [ml/latido]	18,50 ± 5,35	21,80 ± 5,68	15,59 ± 2,81 ***
FR [rpm]	36,66 ± 5,50	35,27 ± 5,34	37,88 ± 5,50
RER	1,05 ± 0,06	1,03 ± 0,05	1,07 ± 0,07 °
TRAS 2 MINUTOS DE RECUPERACIÓN			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	11,19 ± 1,88	11,87 ± 1,60	10,71 ± 1,05 *
FC [lpm]	126,28 ± 21,26	126,73 ± 18,12	125,88 ± 24,25
VO ₂ /FC [ml/latido]	12,22 ± 20,58	17,07 ± 29,65	7,94 ± 3,07
FR [rpm]	27,88 ± 3,92	27,67 ± 3,89	28,06 ± 4,05
RER	1,20 ± 0,10	1,18 ± 0,07	1,21 ± 0,12
FC Δ ₁ [%]	27,77 ± 11,13	27,86 ± 9,42	27,70 ± 12,75
TRAS 5 MINUTOS DE RECUPERACIÓN			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	6,13 ± 1,25	6,73 ± 1,87	5,65 ± 0,61 *
FC [lpm]	105,50 ± 14,73	100,67 ± 15,32	109,76 ± 13,19 °
VO ₂ /FC [ml/latido]	8,53 ± 16,59	13,00 ± 23,84	4,59 ± 0,87
FR [rpm]	23,31 ± 4,27	22,80 ± 4,44	23,76 ± 4,19
RER	1,10 ± 0,14	1,12 ± 0,09	1,09 ± 0,18
FC Δ ₂ [%]	39,65 ± 7,63	42,74 ± 7,91	36,92 ± 6,42 *
FC Δ ₃ [%]	26,72 ± 10,11	29,89 ± 11,70	23,93 ± 7,79 °
INDICES ESTIMADOS			
VO ₂ /kg magra (Rep-bip) [ml/min/kg]	7,62 ± 2,11	6,86 ± 1,18	8,29 ± 2,54 °
VO ₂ /kg magra (Max) [ml/min/kg]	46,93 ± 5,98	48,88 ± 6,55	45,20 ± 5,01 °
VO ₂ /kg magra (2 min rec) [ml/min/kg]	17,37 ± 3,06	17,00 ± 3,02	17,70 ± 3,15
VO ₂ /kg magra (5 min rec) [ml/min/kg]	9,47 ± 1,63	9,28 ± 1,98	9,63 ± 1,29
Pendiente (Slope)	25,27 (4,19)	24,73 (4,19)	25,75 (4,26)

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1. Equivalentes metabólicos (METs); Frecuencia cardíaca (FC); Presión arterial sistólica (PAS); Presión arterial diastólica (PAD); Capacidad vital forzada (CFV); Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁); velocidad máxima del flujo mesoespiratorio (FEF₂₅₋₇₅); Consumo de O₂ por kg y minuto (VO₂/kg); pulso de oxígeno (VO₂/FC), Frecuencia respiratoria (FR); cociente respiratorio (RER); Diferencia porcentual entre la FC máxima y la obtenida a los 2 minutos del reposo (FC Δ₁); Diferencia porcentual entre la FC máxima y la obtenida a los 5 minutos del reposo (FC Δ₂); Diferencia porcentual entre la FC obtenida a los 5 minutos del reposo y la FC clínica triple toma (FC Δ₃). El índice estimado VO₂/kg masa magra se obtiene a partir de la estimación, a partir de la bioimpedancia, de la masa libre de grasa; Pendiente (Slope) obtenida del cambio de la regresión entre VT₁ y VT₂ en la gráfica V'E / V'CO₂.

4.1.7 Bioimpedancia

Los resultados obtenidos de la evaluación de la composición corporal mediante bioimpedancia se muestran en la **Tabla 9**, con grandes diferencias entre sexos de forma esperable. Los hombres mostraron una resistencia, ángulo de fase, masa libre de grasa, índice de masa muscular esquelética y masa muscular apendicular mayor que las mujeres de forma significativa.

Tabla 9. Resultados de la bioimpedancia de los sujetos a estudio agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
Resistencia [Ω]	463,57 \pm 66,85	417,13 \pm 39,39	504,54 \pm 59,13***
Reactancia [Ω]	56,04 \pm 7,81	55,47 \pm 8,09	56,54 \pm 7,77
Ángulo de fase [$^\circ$]	6,98 \pm 1,10	7,59 \pm 1,09	6,45 \pm 0,82**
Masa libre de grasa [%]	67,80 \pm 9,66	75,41 \pm 5,38	61,09 \pm 7,30***
Masa grasa [%]	32,21 \pm 9,66	24,60 \pm 5,39	38,92 \pm 7,30***
Índice m. muscular esquelética [kg/m ²]	10,37 \pm 1,71	11,82 \pm 1,04	9,09 \pm 1,02***
Masa muscular apendicular [kg]	25,78 \pm 5,24	30,62 \pm 2,64	21,51 \pm 2,40***
Hidratación [%]	73,28 \pm 0,35	73,27 \pm 0,35	73,29 \pm 0,37
ÍNDICES ESTIMADOS			
Masa libre de grasa estimada [Kg]	60,41 \pm 10,75	70,29 \pm 5,35	51,70 \pm 5,18***
Masa grasa estimada [Kg]	32,72 \pm 9,41	28,51 \pm 6,75	36,43 \pm 10,02*
Índice de masa grasa estimada [Kg/m ²]	11,31 \pm 3,72	8,92 \pm 2,22	13,42 \pm 3,53***
Índice de masa magra estimada [Kg/m ²]	20,45 \pm 2,23	21,96 \pm 1,57	19,13 \pm 1,87***

Las variables se expresan en media \pm sd o número (%). Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1.

4.1.8 Índices hemodinámicos calculados

Los resultados obtenidos de las estimaciones de gasto cardíaco, resistencias vasculares y doble producto, agrupadas por sexo, se muestran en la **Tabla 10**. Durante el máximo esfuerzo y la recuperación los hombres presentaron significativamente mayor índice cardíaco que las mujeres, mientras que éstas presentaron mayores resistencias vasculares periféricas e índice de resistencias vasculares periféricas durante el máximo esfuerzo y en la recuperación. No hubo diferencias respecto al doble producto.

Tabla 10. Índices hemodinámicos calculados a partir de los sujetos a estudio, agrupados por sexo.

	Total (n=32)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=17)
GC _{INI} [L/min]	6,02 ± 1,18	6,65 ± 0,93	5,46 ± 1,12
GC _{ME} [L/min]	17,56 ± 4,28	21,18 ± 3,17	14,38 ± 1,91
GC _{REC} [L/min]	10,83 ± 2,36	12,61 ± 1,78	9,26 ± 1,55
iC _{INI} [L/min/m ²]	2,93 ± 0,53	3,06 ± 0,43	2,82 ± 0,59
iC _{ME} [L/min/m ²]	8,50 ± 1,65	9,76 ± 1,49	7,39 ± 0,76***
iC _{REC} [L/min/m ²]	5,24 ± 0,85	5,80 ± 0,75	4,15 ± 0,68*
RVS _{INI} [dyn*s/cm ⁵]	1432,86 ± 349,00	1327,61 ± 220,01	1525,74 ± 417,24
RVS _{ME} [dyn*s/cm ⁵]	590,35 ± 149,45	489,46 ± 119,67	679,37 ± 113,06***
RVS _{REC} [dyn*s/cm ⁵]	809,82 ± 203,84	679,54 ± 137,60	931,95 ± 180,42***
iRVS _{INI} [dyn*s/cm ⁵ *m ²]	2933,80 ± 730,40	2874,31 ± 421,31	2986,30 ± 933,84
iRVS _{ME} [dyn*s/cm ⁵ *m ²]	1200,29 ± 291,15	1062,56 ± 261,08	1321,82 ± 266,69**
iRVS _{REC} [dyn*s/cm ⁵ *m ²]	1652,29 ± 400,91	1475,25 ± 303,38	1818,27 ± 418,12*
DP _{TT} [lpm*mmHg]	9243,53 ± 1916,31	9015,00 ± 1909,90	9445,18 ± 1957,31
DP _{ME} [lpm*mmHg]	32981,88 ± 7460,22	34891,40 ± 6429,49	31297,00 ± 8076,25

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ° $p < 0,1$. Triple toma (TT; durante la medición de la TA en consulta); Análisis de la onda de pulso (AOP); Inicio prueba (INI); Máximo esfuerzo durante ergoespirometría (ME); Recuperación (REC); Gasto cardíaco estimado (GC); Índice cardíaco estimado (iC); Resistencias vasculares sistémicas estimadas (RVS); índice de resistencias vasculares sistémicas (iRVS); Doble producto (DP).

Tabla 11. Características de los cambios hemodinámicos centrales y de los sujetos participantes en el estudio

INC	Sexo	Edad	PAS TT	PAD TT	PAS Ao	PAD Ao	PAS 24h	PAD 24h	PASc Dia	PASc Dia	PAS ME	PAD ME	PAS 10 min rec	PAD 10 min rec	FC TT	FC decúbito	FC ME	FC 5 min rec.	Aix75	PWV
1	H	31	114	73	101	73					209	65	122	79	67	86	160	103	2	6,3
2	H	32	130	77	114	78					221	84	130	83	49	95	163	98	1	6,2
3	M	42	109	73	98	74					152	97	130	83	86	24	167	111	19	5,9
4	M	27	105	77	94	77					264	40	127	66	93	17	186	120	0	5,6
5	H	23	135	82	114	83	126	65	115	67	261	70	134	75	83	31	192	133	4	6,8
6	H	33	117	75	99	75					205	70	103	71	72	69	176	102	-11	5,2
7	M	42	100	71	93	71					213	77	112	66	82	73	179	101	25	6,2
8	H	21	113	75	98	76					205	42	110	71	80	69	185	101	0	5,2
9	H	31	143	86	122	86	124	73	115	77	169	82	104	81	67	54	178	99	-17	6,8
10	H	26	123	66	106	66					191	78	126	76	41	43	163	74	-8	5,9
11	H	26	122	79	108	79	114	68	107	72	239	70	103	67	62	51	176	102	-2	6,1
12	H	32	148	111	138	112	122	81	116	88	224	71	90	60	80	67	178	128	15	6,9
13	M	32	158	117	152	118					263	121	188	111	85	77	154	100	33	11,1
14	M	33	111	83	102	84					200	80	121	68	77	69	187	115	9	5,8
15	M	23	102	65	86	65					151	71	111	65	69	66	141	110	-24	4,7
16	H	33	137	78	114	79	117	77	108	81	253	105	100	63	74	67	186	81	-8	5,9
17	H	44	131	86	118	87					204	77	134	81	79	67	169	105	14	7,4
18	M	38	101	67	92	68					175	73	112	73	75	73	185	99	20	6,2
19	M	45	108	74	100	75					175	77	110	76	79	74	145	90	22	7,3
20	M	41	120	86	111	86					175	73	121	88	85	77	191	108	17	8
21	H	31	119	88	109	89					170	112	118	88	73	68	189	108	8	5,7
22	M	21	109	80	97	81					233	63	122	73	109	97	188	134	0	6,6
23	M	27	102	65	86	65					217	71	109	68	70	65	161	104	-8	5,5
24	M	43	94	60	85	61	106	64	100	66	154	77	104	67	70	72	146	86	19	6
25	H	25	135	83	117	85	135	81	125	89	254	103	156	92	78	74	167	97	8	6,5
26	H	40	124	80	109	82					218	87	107	87	63	60	170	85	5	6,6
27	M	34	121	95	114	99	126	88	124	93	191	103	123	90	106	101	181	122	23	6,7
28	M	25	120	89	107	89	121	78	115	84	210	95	115	86	83	77	197	131	0	6,2
29	M	25	114	76	98	77					177	81	113	76	81	76	175	116	1	5,9
30	H	25	131	85	112	86					220	88	132	91	84	78	185	94	-6	5,2
31	M	27	119	88	109	89	123	79	116	87	250	72	143	91	87	79	195	118	18	6,9
32	M	34	129	99	122	99	137	86	123	91	235	84	166	95	77	61	191	101	18	6,8

Las presiones arteriales expresadas en mmHg, la frecuencia cardíaca en lpm. El índice de aumento en %, la PWV en m/s Sexo: H= Hombre, M= Mujer. PAS: Presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica. TT: Triple toma. Ao: Aórtica. Dia: Durante el día, ME: Máximo esfuerzo ergometría

4.2 CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES OBESOS METABÓLICAMENTE PATOLÓGICOS

Del total de 32 sujetos incluidos en el estudio, 18 fueron catalogados como obesos metabólicamente sanos (MHO) y 14 sujetos fueron catalogados como patológicos (MPO). Los resultados fueron ajustados por edad y sexo mediante análisis de la covarianza (ANCOVA).

4.2.1 *Características clínicas*

Las diferencias clínicas entre ambos grupos se muestran en la **Tabla 12**. Los pacientes MPO mostraron cifras más elevadas de peso, IMC, superficie corporal, circunferencia de cintura, mayor presión arterial diastólica y media, así como mayor frecuencia cardíaca en reposo durante la triple toma de la tensión arterial. No hubo diferencias significativas en relación con la presión arterial sistólica, glucemia alterada, HDL bajo o hipertrigliceridemia.

Tabla 12. Características clínicas, antropométricas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y hábitos tóxicos de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
Sexo [mujer, %]	17 (53)	9 (50,0)	8 (7,1)
Edad [años]	31,62 ± 7,12	33,00 ± 7,00	29,86 ± 7,12
Peso [kg]	93,13 ± 12,98	87,83 ± 12,03	99,95 ± 11,11**
Talla [cm]	171,28 ± 9,37	172,56 ± 10,39	169,64 ± 7,94
IMC [kg/m ²]	31,76 ± 4,10	29,41 ± 2,46	34,79 ± 3,83***
SC [m ²]	2,05 ± 0,18	2,01 ± 0,20	2,10 ± 0,15*
CC [cm]	106,82 ± 9,74	101,35 ± 7,82	113,14 ± 7,84***
PAS clínica [mmHg]	120,12 ± 14,87	117,00 ± 13,55	124,14 ± 16,01°
PAD clínica [mmHg]	80,91 ± 12,41	74,78 ± 7,68	88,79 ± 13,08***
PAM clínica [mmHg]	93,98 ± 12,51	88,85 ± 8,98	100,57 ± 13,59**
HTA [†]	5 (15,6)	1 (5,6)	4 (28,6)°
FC triple toma [lpm]	77,06 ± 13,36	70,28 ± 11,51	85,79 ± 10,33***
CC elevado	23 (82,1)	10 (66,7)	13 (92,8) *
Glucemia alterada [‡]	8 (25,0)	4 (22,2)	4 (28,6)
HDL bajo [‡]	5 (15,6)	1 (5,6)	4 (28,6)
HTA [‡]	15 (46,9)	5 (27,8)	10 (71,4) **
Hipertrigliceridemia [‡]	7 (21,9)	2 (11,1)	5 (35,7)°
Nº Factores SM [‡]			
0	3 (9,4)	3 (16,7)	0 (0,0)
1	10 (31,2)	8 (44,4)	2 (14,3)
2	12 (37,5)	7 (38,9)	5 (35,7)
3	5 (15,6)	0 (0,0)	5 (35,7)
4	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
5	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Puntuación AUDIT	3,48 ± 3,76	3,88 ± 4,62	2,92 ± 2,07
Alguna vez fumador (%)	14 (48,3)	9 (52,9)	5 (41,7)

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 4.

4.2.2 Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica.

Las diferencias analíticas entre ambos grupos se muestran en la **Tabla 13**. Los sujetos MPO mostraron de forma significativa menores niveles de urea y HDL así como mayores niveles de ácido úrico (sobrepasando los 6 mg/dl) y de triglicéridos, resultando en un cociente TG/HDL-c >2. Además, estos sujetos mostraron niveles patológicos de PCR-US. Respecto a los índices calculados de insulina ajustados por peso total, masa magra y masa grasa, mostraron elevaciones significativas de cada uno de ellos respecto a los sujetos MHO.

Tabla 13. Parámetros bioquímicos e índices calculados de dislipemia aterogénica de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
Glucosa [mg/dl]	94,25 ± 13,62	91,72 ± 9,34	97,50 ± 17,55°
Urea [mg/dl]	32,84 ± 9,17	36,44 ± 9,81	28,21 ± 5,82*
Creatinina [mg/dl]	0,76 ± 0,14	0,78 ± 0,13	0,75 ± 0,15
Ácido úrico [mg/dl]	5,60 ± 1,35	5,17 ± 1,19	6,16 ± 1,39*
Sodio [mmol/L]	140,69 ± 1,82	141,00 ± 1,71	140,29 ± 1,94
Potasio [mmol/L]	4,24 ± 0,27	4,23 ± 0,26	4,25 ± 0,29
Cloro [mmol/L]	104,88 ± 2,17	105,06 ± 1,92	104,64 ± 2,50
Fosforo [mmol/L]	3,19 ± 0,46	3,20 ± 0,51	3,18 ± 0,41
Colesterol [mg/dl]	198,78 ± 43,44	197,06 ± 35,39	201,00 ± 53,40
HDL [mg/dl]	53,81 ± 10,08	55,89 ± 10,03	51,14 ± 9,86
LDL Calculado [mg/dl]	131,53 ± 35,40	130,94 ± 32,50	132,29 ± 40,07
Triglicéridos [mg/dl]	106,38 ± 58,62	87,83 ± 35,81	130,21 ± 73,69*
ApoA1 [mg/dl]	146,19 ± 26,93	146,83 ± 22,89	145,36 ± 32,30
ApoB [mg/dl]	89,00 ± 21,35	86,39 ± 18,35	92,36 ± 25,01
Bilirrubina total [mg/dl]	0,50 ± 0,23	0,55 ± 0,28	0,43 ± 0,14
GOT [U/L]	25,62 ± 11,28	26,22 ± 13,05	24,86 ± 8,93
GPT [U/L]	30,19 ± 24,14	24,78 ± 21,71	37,14 ± 26,08
GGT [U/L]	21,97 ± 10,45	20,28 ± 11,96	24,14 ± 8,02
F.A. totales [mU/mL]	70,19 ± 19,82	65,33 ± 16,88	76,43 ± 22,13°
Microalbuminuria [mg/L]	6,53 ± 2,53	6,53 ± 2,64	6,53 ± 2,47
Leucocitos [x10 ⁹ /L]	7,37 ± 2,04	6,64 ± 1,03	8,30 ± 2,63*
Hemoglobina [g/dL]	14,50 ± 1,21	14,33 ± 1,20	14,73 ± 1,22°
Plaquetas [x10 ⁹ /L]	248,56 ± 54,07	248,28 ± 55,42	248,93 ± 54,35
HbA1c [%]	5,35 ± 0,34	5,37 ± 0,21	5,33 ± 0,47
PCR-US [mg/dl]	4,34 ± 5,14	2,02 ± 1,69	7,32 ± 6,50**
Insulina [μU/mL]	15,99 ± 9,65	9,71 ± 3,92	24,07 ± 8,77***
HOMA-IR	3,79 ± 2,39	2,25 ± 1,02	5,76 ± 2,18***
ÍNDICES CALCULADOS			
Colesterol No HDL [mg/dl]	144,97 ± 42,41	141,17 ± 35,81	149,86 ± 50,67
Cociente Col Total/HDL	3,80 ± 1,05	3,64 ± 0,98	4,02 ± 1,13°
Cociente TG / HDL	2,08 ± 1,36	1,62 ± 0,73	2,67 ± 1,74**
Cociente ApoA1/ApoB	1,73 ± 0,49	1,79 ± 0,49	1,67 ± 0,51
Cociente ApoB/ApoA1	0,63 ± 0,20	0,61 ± 0,20	0,66 ± 0,21
Insulina/Kg [μU/mL*kg]	0,17 ± 0,09	0,11 ± 0,04	0,24 ± 0,09***
Insulina/Kg magro [μU/mL*kg]	0,27 ± 0,16	0,17 ± 0,08	0,40 ± 0,15***
Insulina/Kg graso [μU/mL*kg]	0,48 ± 0,25	0,34 ± 0,11	0,66 ± 0,27***

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 5.

4.2.3 Ecografía carotídea

Los resultados obtenidos del estudio ecográfico y *echo-tracking* carotídeo se muestran en la **Tabla 14**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Durante la exploración se evidenció una FC media superior en los sujetos MPO de forma significativa.

Tabla 14. Características ecográficas y de rigidez arterial puntual carotídea de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
GIM Global [mm]	0,49 ± 0,07	0,50 ± 0,06	0,48 ± 0,08
Beta Global	5,03 ± 1,54	5,54 ± 1,44	4,42 ± 1,47
Ep Global [kPa]	66,45 ± 21,33	69,12 ± 17,50	63,21 ± 25,54
AC Global [mm ² /kPa]	5,03 ± 19,00	7,43 ± 25,66	2,12 ± 2,51
AI Global [%]	4,98 ± 11,44	2,77 ± 10,47	7,66 ± 12,36
PWVB Global [m/s]	5,02 ± 0,76	5,08 ± 0,61	4,95 ± 0,94
FC durante exploración [lpm]	70,84 ± 11,35	66,44 ± 11,05	76,50 ± 9,30 **

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 6.

4.2.4 Parámetros hemodinámicos periféricos y centrales

Los resultados obtenidos respecto a la evaluación hemodinámica central se muestran en la **Tabla 15**. Los pacientes MPO mostraron de forma significativa mayores valores tanto de presión arterial sistólica como diastólica, índices PTI sistólico y diastólico, presión telesistólica, presión media sistólica y diastólica, así como del índice de aumento AP/PP ajustado a 75lpm. En cambio, los pacientes MPO presentaron un primer pico aórtico menor y más precoz que los sujetos MHO.

Por otra parte, los pacientes MPO presentaron mayor velocidad de onda de pulso, pero no hubo diferencias significativas en la prevalencia de elevación de PWV ajustada por edad.

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos centrales de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
cPAS [mmHg]	107,03 ± 14,35	102,67 ± 10,94	112,64 ± 16,56*
cPAD [mmHg]	81,69 ± 12,65	75,44 ± 7,84	89,71 ± 13,34***
cPP [mmHg]	31,53 ± 20,14	30,67 ± 15,12	32,64 ± 25,80
FC en decúbito [lpm]	70,53 ± 14,46	68,88 ± 12,47	72,69 ± 12,01
ED [ms]	321,71 ± 28,13	327,72 ± 32,39	313,38 ± 19,04
ED [%]	37,06 ± 4,77	36,22 ± 5,88	38,14 ± 2,60
T1 [ms]	103,84 ± 24,45	112,50 ± 17,46	99,85 ± 9,18*
T2 [ms]	204,91 ± 32,49	210,67 ± 22,83	197,50 ± 41,60
Tr [ms]	152,68 ± 20,10	157,11 ± 21,32	146,54 ± 17,19
P1 [mmHg]	22,81 ± 6,26	24,83 ± 6,43	20,00 ± 4,97***
AP [mmHg]	5,97 ± 22,12	1,89 ± 2,99	11,21 ± 33,21
AIx AP/PP [%]	8,34 ± 11,77	7,17 ± 11,75	9,86 ± 12,05°
Aix P2/P1 [%]	107,03 ± 23,34	108,89 ± 13,56	104,64 ± 32,37
AIx AP/PP@HR75 [%]	6,16 ± 13,28	2,50 ± 13,59	10,86 ± 11,69***
PPP/PP [%]	156,22 ± 16,74	154,94 ± 14,08	157,86 ± 20,10
Buckberg SEVR [%]	155,00 ± 39,18	164,00 ± 48,27	143,43 ± 18,93°
PTIs [mmHg.s/min]	2175 ± 563,26	1932,22 ± 563,33	2487,79 ± 393,18***
PTId [mmHg.s/min]	3356 ± 525,08	3212,33 ± 446,19	3542,36 ± 575,44*
ESP [mmHg]	98,19 ± 14,15	93,11 ± 10,16	104,71 ± 16,16***
MPs [mmHg]	100,78 ± 13,53	96,00 ± 10,14	106,93 ± 15,15**
MPd [mmHg]	89,03 ± 13,21	83,11 ± 8,64	96,64 ± 14,42**
HTA central†	4 (12,4)	0 (0,0)	4 (28,6) *
PWV [ms/s]	6,38 ± 1,11	6,16 ± 0,74	6,66 ± 1,45°
PWV elevada (>10m/s)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
PWV elevada aj. edad‡	20 (62,5)	10 (55,6)	10 (71,4)

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 7.

4.2.5 Ergoespirometría e índices calculados

Los resultados obtenidos respecto a la evaluación cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 16**. Los sujetos MPO realizaron una prueba de menor duración (y por tanto obtuvieron menos METS) respecto a los sujetos MHO. Asimismo, presentaron una peor capacidad cardiorrespiratoria evaluada por valores disminuidos de VO₂ ajustado por peso y pulso de oxígeno en las fases de esfuerzo (sin evidenciarse diferencias en reposo ni en la fase de recuperación). Esta diferencia también está presente en el máximo esfuerzo con el índice calculado VO₂/ajustado a kg de masa magra. Cabe destacar que no se evidenciaron

diferencias en los valores espirométricos previos al inicio de la prueba, así como en el cociente respiratorio, mayor de 1 en ambos grupos en el momento de máxima carga, siendo un indicador de agotamiento.

A nivel hemodinámico, los sujetos MPO presentaron de forma significativa mayor presión arterial sistólica máxima registrada durante la prueba, sin apreciarse diferencias en las restantes determinaciones de la presión arterial periférica durante las distintas fases de la ergometría.

Tabla 16. Características ergoespirométricas de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
Duración [min]	15,91 ± 4,52	17,89 ± 4,20	13,36 ± 3,63**
METS alcanzados	11,04 ± 1,80	11,96 ± 1,40	9,86 ± 1,59***
FC máxima [lpm]	175,19 ± 15,07	168,72 ± 14,72	183,50 ± 11,24*
FC máxima [%]	93,47 ± 7,97	90,50 ± 8,45	97,29 ± 5,50**
PAS decúbito [mmHg]	125,13 ± 15,04	120,72 ± 14,71	131,23 ± 13,77
PAD decúbito [mmHg]	75,74 ± 12,30	72,17 ± 8,62	80,69 ± 15,07°
PAS al inicio bipedest. [mmHg]	139,44 ± 24,59	132,17 ± 20,55	148,79 ± 26,87°
PAD al inicio, bipedest. [mmHg]	86,34 ± 15,92	82,61 ± 14,32	91,14 ± 17,08
PAS máxima [mmHg]	208,69 ± 33,66	196,39 ± 32,93	224,50 ± 28,37*
PAD máxima [mmHg]	79,97 ± 17,37	80,22 ± 11,43	79,64 ± 23,42
PAS al terminar, bipedest. [mmHg]	171,77 ± 39,71	159,71 ± 25,46	186,43 ± 49,18
PAD al terminar, bipedest. [mmHg]	73,74 ± 18,30	72,59 ± 15,51	75,14 ± 21,75
PAS 10 min, sedestación [mmHg]	122,37 ± 20,58	116,00 ± 14,23	130,69 ± 24,91°
PAD 10 min, sedestación [mmHg]	78,17 ± 11,77	75,71 ± 8,89	81,38 ± 14,48
CFV [L]	4,92 ± 1,45	5,14 ± 1,71	4,66 ± 1,11
VEF1 [L]	3,66 ± 0,79	3,74 ± 0,81	3,56 ± 0,79
FEF25-75 [L]	4,05 ± 1,00	4,05 ± 0,99	4,05 ± 1,05
REPOSO-Bipedestación			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	4,90 ± 1,25	5,31 ± 1,34	4,36 ± 0,90*
FC [lpm]	82,59 ± 20,16	79,22 ± 24,09	86,93 ± 13,19
VO ₂ /FC [ml/latido]	6,50 ± 2,76	7,33 ± 3,38	5,43 ± 1,02*
FR [rpm]	18,47 ± 4,98	19,44 ± 4,77	17,21 ± 5,15
RER	0,81 ± 0,06	0,80 ± 0,07	0,82 ± 0,06
UMBRAL VENTILATORIO 1			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	17,34 ± 5,15	18,94 ± 5,92	15,29 ± 3,05*
FC [lpm]	121,59 ± 15,04	118,78 ± 14,01	125,21 ± 16,06
VO ₂ /FC [ml/latido]	13,38 ± 4,19	14,22 ± 4,92	12,29 ± 2,81°
FR [rpm]	23,47 ± 4,48	23,94 ± 4,66	22,86 ± 4,33

RER	0,84 ± 0,08	0,84 ± 0,09	0,83 ± 0,06
UMBRAL VENTILATORIO 2			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	25,22 ± 5,20	27,44 ± 5,49	22,36 ± 3,05**
FC [lpm]	150,72 ± 15,99	146,89 ± 16,30	155,64 ± 14,68
VO ₂ /FC [ml/latido]	15,59 ± 3,22	16,44 ± 3,60	14,50 ± 2,35
FR [rpm]	27,88 ± 5,25	27,28 ± 5,09	28,64 ± 5,54
RER	0,98 ± 0,06	0,97 ± 0,05	0,99 ± 0,07
VALORES EN VO₂pico			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	30,65 ± 6,44	33,26 ± 6,82	27,29 ± 4,06***
FC [lpm]	157,56 ± 22,37	149,11 ± 21,77	168,43 ± 18,64**
VO ₂ /FC [ml/latido]	18,50 ± 5,35	20,17 ± 6,20	16,36 ± 3,00*
FR [rpm]	36,66 ± 5,50	35,61 ± 4,96	38,00 ± 6,04
RER	1,05 ± 0,06	1,03 ± 0,04	1,07 ± 0,07°
TRAS 2 MINUTOS DE RECUPERACIÓN			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	11,19 ± 1,88	11,13 ± 1,84	11,25 ± 2,00
FC [lpm]	126,28 ± 21,26	121,22 ± 16,81	132,79 ± 25,05
VO ₂ /FC [ml/latido]	12,22 ± 20,58	14,83 ± 27,35	8,86 ± 3,16
FR [rpm]	27,88 ± 3,92	28,94 ± 3,51	26,50 ± 4,11*
RER	1,20 ± 0,10	1,16 ± 0,07	1,24 ± 0,12*
FC Δ ₁ [%]	27,77 ± 11,13	27,82 ± 10,48	27,72 ± 12,33
TRAS 5 MINUTOS DE RECUPERACIÓN			
VO ₂ /Kg [ml/min/kg]	6,13 ± 1,25	6,42 ± 1,47	5,74 ± 0,79°
FC [lpm]	105,50 ± 14,73	98,89 ± 11,76	114,00 ± 14,09**
VO ₂ /FC [ml/latido]	8,53 ± 16,59	11,06 ± 22,03	5,29 ± 1,20
FR [rpm]	23,31 ± 4,27	23,56 ± 4,46	23,00 ± 4,15
RER	1,10 ± 0,14	1,07 ± 0,14	1,15 ± 0,14°
FC Δ ₂ [%]	39,65 ± 7,63	41,06 ± 8,05	37,84 ± 6,91
FC Δ ₃ [%]	26,72 ± 10,11	28,70 ± 10,74	24,18 ± 8,98
INDICES ESTIMADOS			
VO ₂ /kg magra (Reposo) [ml/min/kg]	7,62 ± 2,11	7,99 ± 2,47	7,14 ± 1,51
VO ₂ /kg magra (Max) [ml/min/kg]	46,93 ± 5,98	48,93 ± 6,37	44,35 ± 4,43**
VO ₂ /kg magra (2 min rec) [ml/min/kg]	17,37 ± 3,06	16,54 ± 2,58	18,44 ± 3,39
VO ₂ /kg magra (5 min rec) [ml/min/kg]	9,47 ± 1,63	9,51 ± 1,81	9,41 ± 1,42
Pendiente (Slope)	25,27 (4,19)	24,63 ± 4,37	26,09 ± 3,95

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 8.

4.2.6 Bioimpedancia

Los resultados obtenidos respecto a la evaluación de la composición corporal mediante bioimpedancia se muestran en la **Tabla 17**. Los sujetos MPO presentaron mayor porcentaje de masa grasa, así como de índice de masa grasa estimada de forma significativa. No hubo diferencias en el ángulo de fase, en la masa muscular apendicular ni en el índice de masa muscular esquelética.

Tabla 17. Resultados de la bioimpedancia de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
Resistencia [Ω]	463,57 \pm 66,85	467,88 \pm 77,20	458,01 \pm 52,95
Reactancia [Ω]	56,04 \pm 7,81	54,49 \pm 7,52	58,02 \pm 8,00
Ángulo de fase [$^{\circ}$]	6,98 \pm 1,10	6,73 \pm 0,96	7,31 \pm 1,22
Masa libre de grasa [%]	67,80 \pm 9,66	71,21 \pm 9,13	63,42 \pm 8,76**
Masa grasa [%]	32,21 \pm 9,66	28,81 \pm 9,15	36,59 \pm 8,74**
Índice m. muscular esquelética [kg/m ²]	10,37 \pm 1,71	10,31 \pm 1,85	10,45 \pm 1,60
Masa muscular apendicular [kg]	25,78 \pm 5,24	25,44 \pm 5,63	26,22 \pm 4,86
Hidratación [%]	73,28 \pm 0,35	73,36 \pm 0,34	73,19 \pm 0,35
ÍNDICES ESTIMADOS			
Masa libre de grasa estimada [Kg]	60,41 \pm 10,75	59,53 \pm 11,52	61,55 \pm 9,97 ^o
Masa grasa estimada [Kg]	32,72 \pm 9,41	28,30 \pm 7,86	38,40 \pm 8,28**
Índice de masa grasa estimada [Kg/m ²]	11,31 \pm 3,72	9,59 \pm 2,91	13,52 \pm 3,55***
Índice de masa magra estimada [Kg/m ²]	20,45 \pm 2,23	19,82 \pm 2,20	21,27 \pm 2,06**

Las variables se expresan en media \pm sd o número (%). Véase pie de Tabla 9.

4.2.7 Índices hemodinámicos calculados

Los resultados obtenidos respecto a las estimaciones de gasto cardíaco, resistencias vasculares y doble producto se muestran en la **Tabla 18**.

En la fase inicial de la ergometría, así como en el momento de máximo esfuerzo, se evidenció que los pacientes MPO presentaron menores valores de índice cardíaco, así como mayores valores de índice de resistencias vasculares sistémicas. Adicionalmente, se observó un aumento significativo del doble producto tanto en fase inicial como en máximo esfuerzo en estos sujetos patológicos. La frecuencia cardíaca en los distintos momentos de la evaluación según fenotipo se muestra en la **Figura 30**. Los sujetos MPO presentaron de forma

significativa una frecuencia cardíaca más elevada durante la evaluación mediante ecografía carotídea en decúbito supino, en la sedestación durante la triple toma de presión arterial, en el máximo esfuerzo y 5 minutos tras la realización de éste, mientras que no se apreciaron dichas diferencias en el decúbito supino y en la bipedestación.

Tabla 18. Índices hemodinámicos calculados a partir de los sujetos a estudio agrupados según criterio de obeso metabólicamente sano (MHO) o patológico (MPO).

	Total (n=32)	MHO (n=18)	MPO (n=14)
GC INI [L/min]	6,02 ± 1,18	6,19 ± 1,43	5,80 ± 0,74
GC ME [L/min]	17,56 ± 4,28	18,13 ± 4,92	16,84 ± 3,31
GC REC [L/min]	10,83 ± 2,36	10,58 ± 2,48	11,15 ± 2,23
iCINI [L/min/m ²]	2,93 ± 0,53	3,06 ± 0,61	2,77 ± 0,34*
iCME [L/min/m ²]	8,50 ± 1,65	8,91 ± 1,88	7,98 ± 1,18*
iCREC [L/min/m ²]	5,24 ± 0,85	5,21 ± 0,91	5,28 ± 0,80
RVSINI [dyn*s/cm ⁵]	1432,86 ± 349,00	1340,66 ± 336,77	1551,42 ± 339,46°
RVSME [dyn*s/cm ⁵]	590,35 ± 149,45	556,35 ± 136,25	634,05 ± 159,14°
RVSREC [dyn*s/cm ⁵]	809,82 ± 203,84	791,12 ± 192,49	832,52 ± 221,98
iRVSINI [dyn*s/ cm ⁵ *m ²]	2933,80 ± 730,40	2682,06 ± 636,67	3257,47 ± 735,87*
iRVSME [dyn*s/ cm ⁵ *m ²]	1200,29 ± 291,15	1106,22 ± 238,75	1321,24 ± 315,59*
iRVSREC [dyn*s/ cm ⁵ *m ²]	1652,29 ± 400,91	1582,98 ± 360,37	1736,46 ± 444,03
DP TT [lpm*mmHg]	9243,53 ± 1916,31	8184,44 ± 1485,04	10605,21 ± 1524,17***
DP ME [lpm*mmHg]	32981,88 ± 7460,22	29309,33 ± 6524,69	37703,71 ± 5861,66***

Las variables se expresan en media ± sd o número (%). Véase pie de Tabla 10.

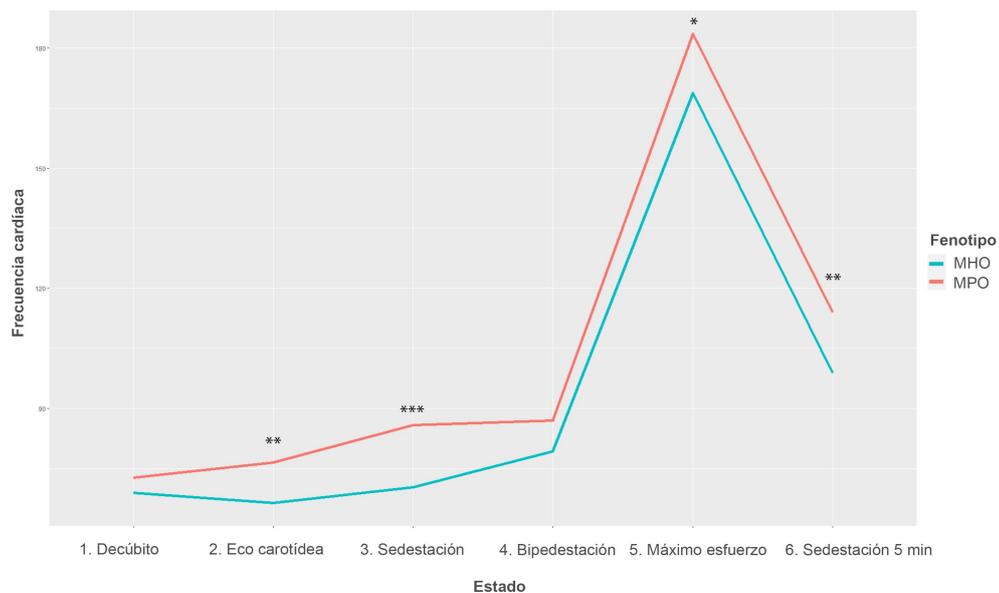


Figura 30. Frecuencia cardíaca en los distintos momentos de la evaluación según fenotipo. Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$. La exploración carótidea en decúbito supuso un masaje del seno carotídeo.

4.3 ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ANALIZADOS

Se estudió el grado de asociación entre valores de HOMA-IR y de VO_{2pico} (como valores representativos de la insulin-resistencia y de la capacidad cardiorrespiratoria de los sujetos, respectivamente) con parámetros clínicos, analíticos, hemodinámicos y bioimpedanciométricos. A continuación, mostramos aquellos con un coeficiente de correlación de Pearson $|x| \geq 0,3$ así su coeficiente de determinación (R^2). El histograma de las variables implicadas, así como las correlaciones según sexo, sus diagramas de correlación-dispersión y la correlación existente entre las variables implicadas se muestran de la **Figura 31** a la **Figura 39**.

4.3.1 HOMA-IR y parámetros clínicos

Entre los parámetros clínicos evaluados, considerando ambos sexos, la circunferencia de cintura fue la que presentó mayor correlación, positiva, con el índice HOMA, seguida de la frecuencia cardíaca en reposo, IMC, doble producto, presión arterial diastólica y peso.

Tabla 19. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros clínicos.

	Índice HOMA [†]	
	r-cor	R ²
Circunferencia de cintura [cm]	0,72***	0,52
FC clínica [lpm]	0,65***	0,42
DP _{TT} [lpm*mmHg]	0,61***	0,37
IMC [kg/m ²] [†]	0,61***	0,37
PAD clínica [mmHg] [†]	0,47**	0,22
Peso [kg]	0,44*	0,19

[†]Ajuste logarítmico natural. Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ° $p < 0,1$. Véase pie de Tabla 4.

4.3.2 HOMA-IR y parámetros analíticos

Entre los parámetros analíticos evaluados, considerando ambos sexos, y excluyendo glucosa e insulina como parte de la formulación de HOMA, el ácido úrico fue la variable con mayor asociación, positiva y moderada, con el índice HOMA. Cabe destacar la correlación entre el índice aterogénico TG/HDL y HOMA, superior a la existente con HDL (negativa) o ApoB en la población a estudio.

Tabla 20. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros analíticos.

	Índice HOMA [†]	
	r-cor	R ²
Ácido úrico [mg/dl]	0,49**	0,24
Cociente TG / HDL [†]	0,43*	0,19
Urea [mg/dl]	-0,40*	0,16
PCR-US [mg/dl] [†]	0,37*	0,14
F.A. totales [mU/mL] [†]	0,36*	0,13
Triglicéridos [mg/dl] [†]	0,36*	0,13
Leucocitos [$\times 10^9/L$] [†]	0,33 ^o	0,11
Bilirrubina total [mg/dl] [†]	-0,32 ^o	0,10
HDL [mg/dl]	-0,32 ^o	0,10
ApoB [mg/dl]	0,25	0,06

[†]Ajuste logarítmico natural. Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ^o $p < 0,1$. Véase pie de Tabla 5.

4.3.3 HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales

Entre los parámetros hemodinámicos centrales evaluados, considerando ambos sexos, cabe destacar la asociación moderada negativa de HOMA con el tiempo de aparición de la primera onda aórtica, así como la altura de la misma. Otros parámetros con correlación moderada son el PTI sistólico, MP diastólico, duración de la eyección y tiempo reflejo aórtico.

Tabla 21. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales.

	Índice HOMA [†]	
	r-cor	R ²
T ₁ [ms] [†]	-0,49**	0,24
PTIs [‡]	0,43*	0,19
MPd [mmHg] [†]	0,41*	0,17
ED [ms] [‡]	-0,41*	0,16
P ₁ [mmHg] [‡]	-0,36*	0,13
Tr [ms]	-0,36*	0,13

[†] Ajuste logarítmico natural; [‡] Ajuste cuadrático. Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ^o $p < 0,1$. Véase pie de Tabla 7.

4.3.4 HOMA-IR y parámetros espiroergométricos

Entre los parámetros ergoespirométricos evaluados, considerando ambos sexos, la frecuencia cardíaca a los 5 minutos de recuperación, así como la máxima frecuencia cardíaca alcanzada presentaron la mayor correlación con el índice

HOMA. Los METS alcanzados y VO₂ pico/kg presentaron una correlación negativa moderada.

Tabla 22. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y parámetros espiroergométricos.

	Índice HOMA [†]	
	r-cor	R ²
FC 5 min recuperación [lpm]	0,60 ^{***}	0,36
FC máximo esfuerzo [lpm]	0,56 ^{***}	0,31
METS alcanzados	-0,51 ^{**}	0,26
RER 2 min recuperación [‡]	0,50 ^{**}	0,25
DP _{ME} [lpm*mmHg]	0,46 ^{**}	0,22
VO ₂ pico/Kg [ml/min/kg] [‡]	-0,43 [*]	0,17
PAS máximo esfuerzo [mmHg]	0,40 [*]	0,16
RER reposo	0,40 [*]	0,16
PAS decúbito [mmHg]	0,34 [°]	0,11
PAD decúbito [mmHg]	0,31 [°]	0,10

† Ajuste logarítmico natural; ‡ Ajuste cuadrático. Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1. Véase pie de Tabla 8.

4.3.5 HOMA-IR y bioimpedancia

Respecto a los valores de la bioimpedancia e índices estimados, el parámetro con mayor correlación fue la masa grasa estimada, por delante del índice de masa grasa estimada y el porcentaje de masa grasa.

Tabla 23. Correlación y bondad de ajuste entre HOMA-IR y bioimpedancia

	Índice HOMA [†]	
	r-cor	R ²
Masa Grasa estimada [kg]	0,62 ^{***}	0,38
Índice masa grasa estimada [kg/m ²]	0,58 ^{***}	0,34
Masa grasa [%]	0,52 ^{**}	0,27

† Ajuste logarítmico natural. Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; °p<0,1. Véase pie de Tabla 9.

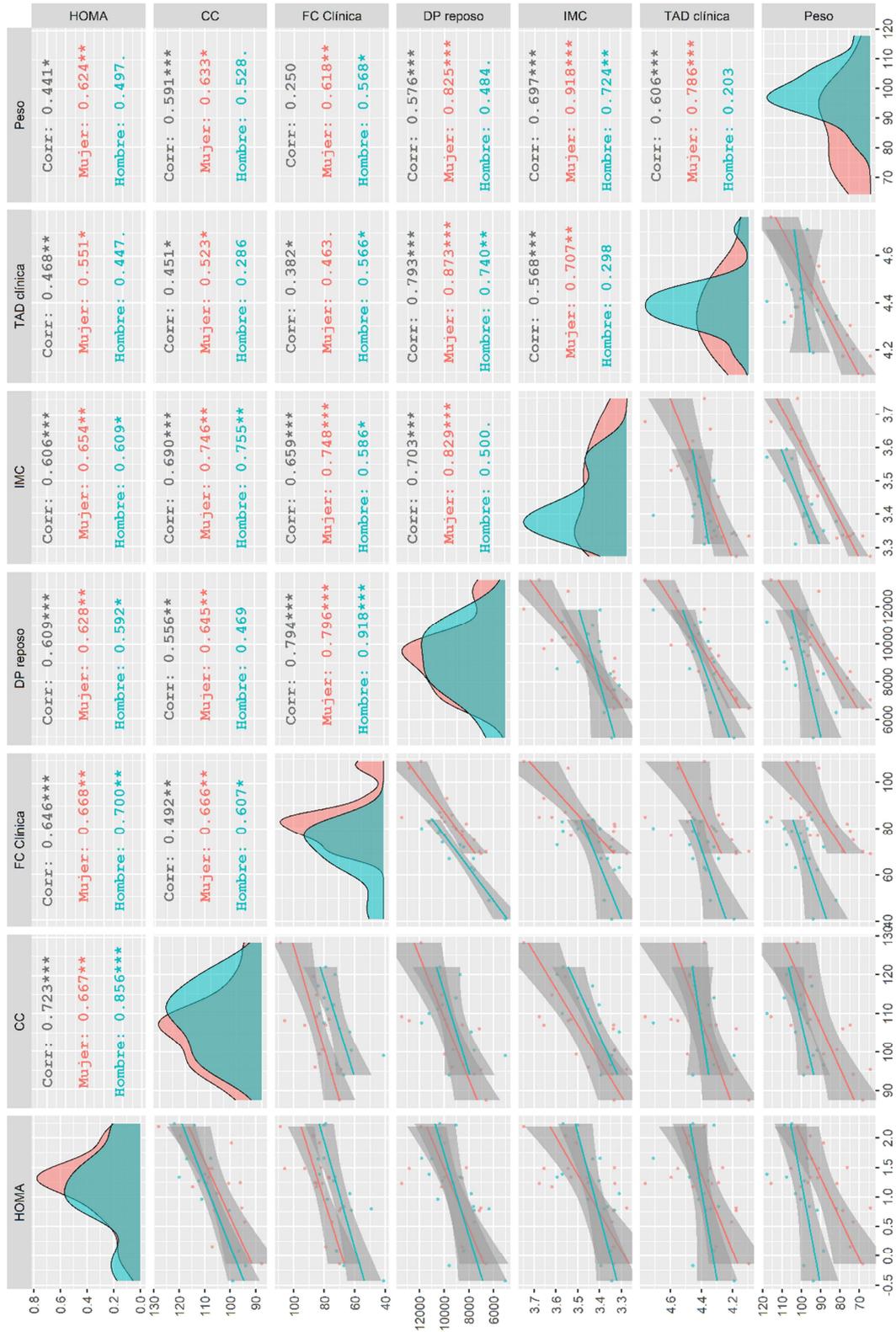


Figura 31. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros clínicos.



Figura 32. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros analíticos.

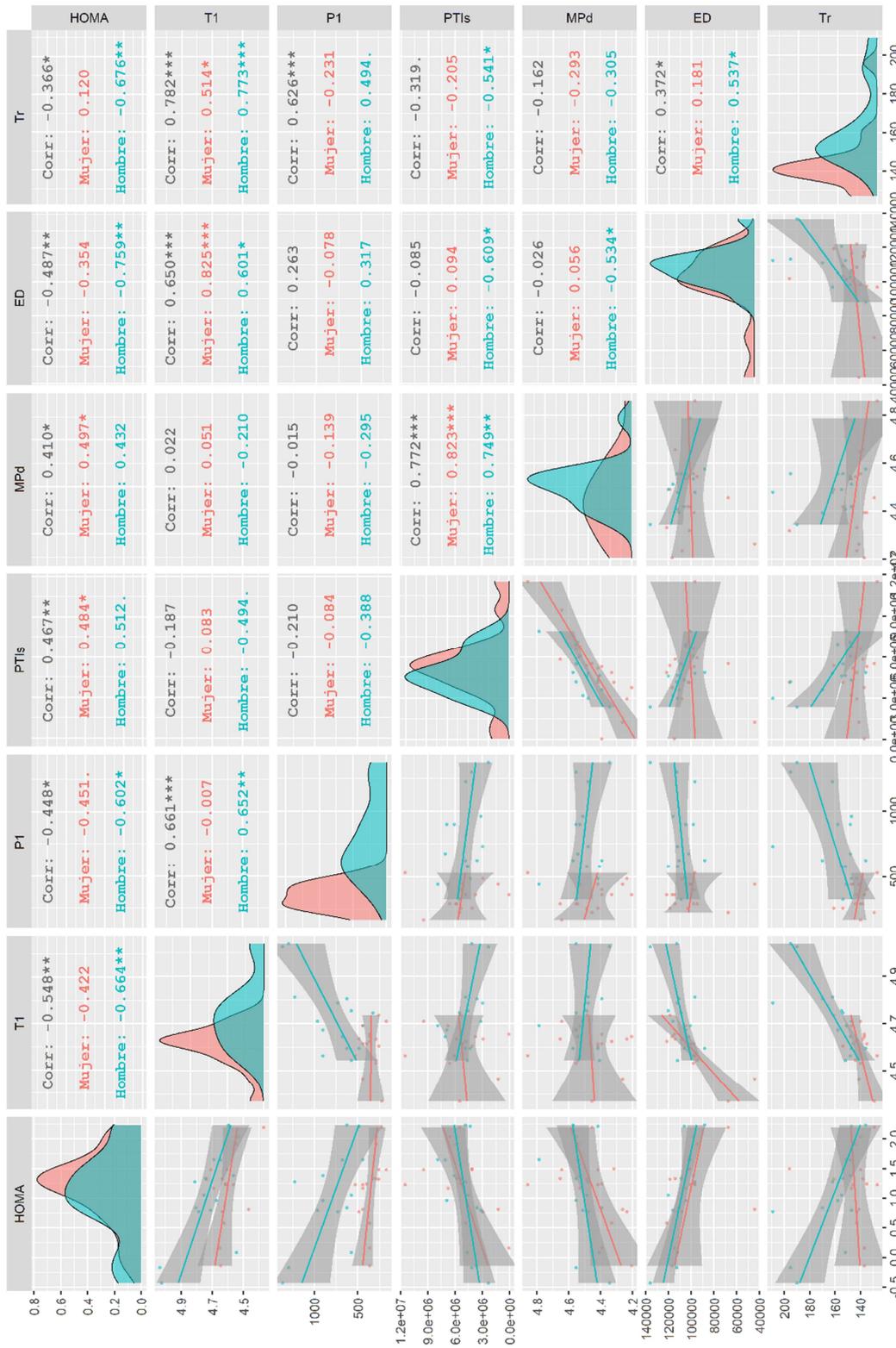


Figura 33. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros hemodinámicos centrales.

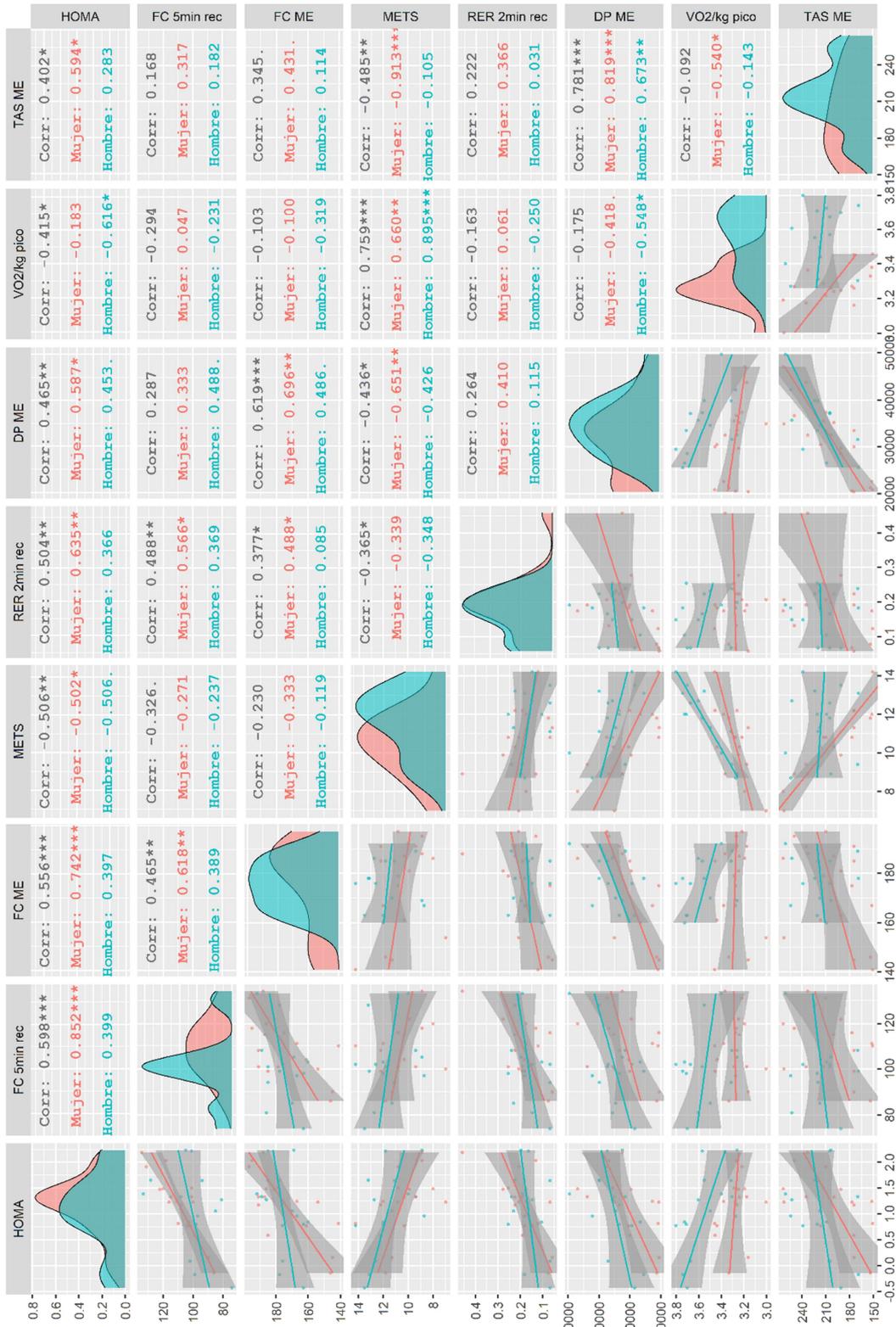


Figura 34. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros ergoespirométricos.

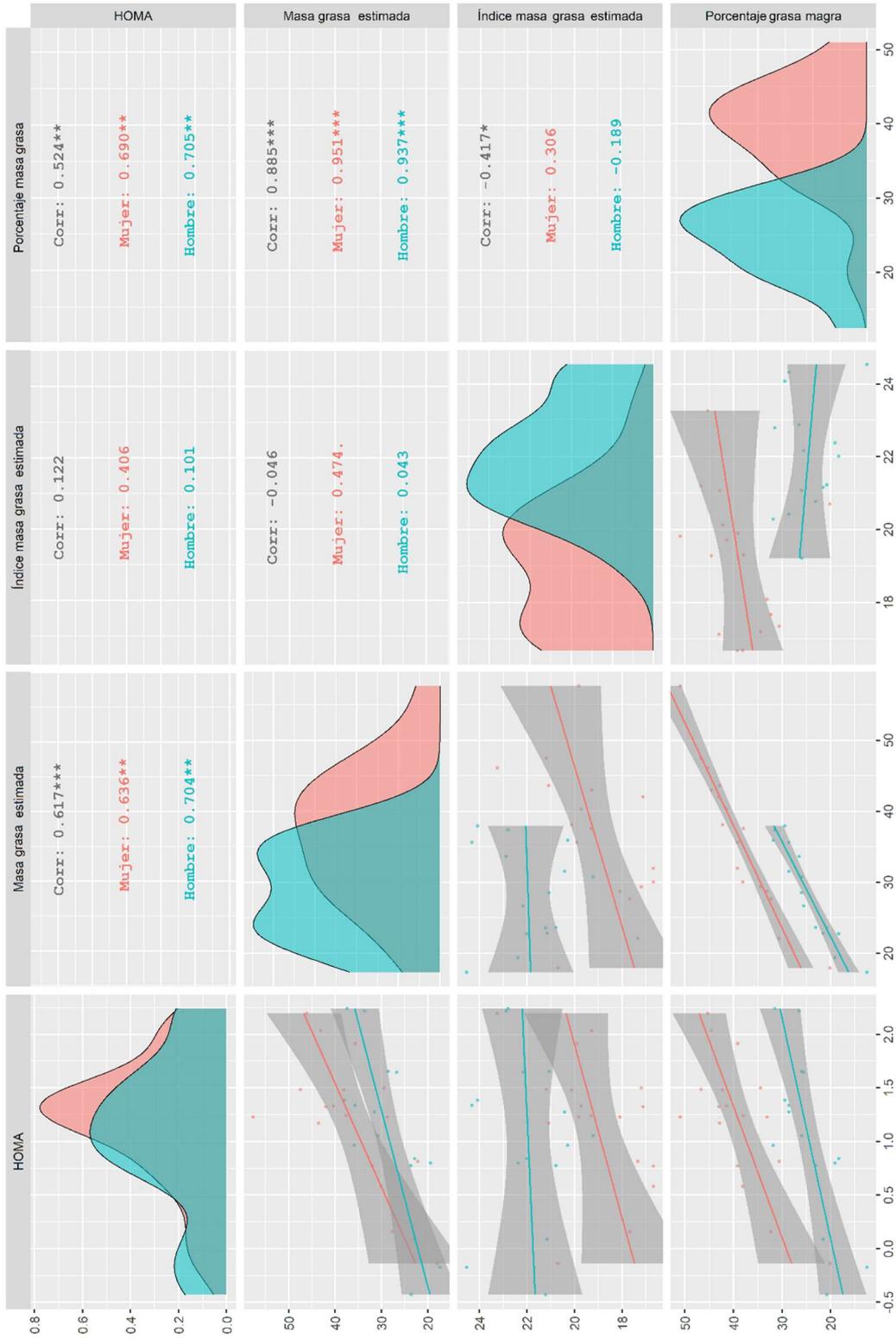


Figura 35. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de HOMA con parámetros obtenidos de la BIA.

4.3.6 VO_2 pico y parámetros clínicos.

Entre los parámetros clínicos evaluados, considerando ambos sexos, la frecuencia cardíaca en reposo durante la triple toma de TA fue el parámetro con una mayor correlación, siendo esta negativa, al igual que la existente con IMC, doble producto, presión arterial clínica y circunferencia de cintura.

Tabla 24. Correlación y bondad de ajuste entre VO_2 pico y parámetros clínicos.

	VO_2 pico [†]	
	r-cor	R ²
FC clínica [lpm]	-0,63 ^{***}	0,40
IMC [kg/m ²] [†]	-0,52 ^{**}	0,27
DP _{TT} [lpm*mmHg]	-0,51 ^{**}	0,26
Talla [cm]	0,51 ^{**}	0,26
PAD clínica [mmHg] [†]	-0,36 [*]	0,13
CC [cm]	-0,34 [°]	0,12

[†] Ajuste logarítmico natural. Diferencias entre grupos ^{***} $p < 0,001$; ^{**} $p < 0,01$; ^{*} $p < 0,05$; [°] $p < 0,1$. Véase pie de Tabla 4.

4.3.7 VO_2 pico y parámetros analíticos.

Entre los parámetros analíticos evaluados, considerando ambos sexos, la PCR ultrasensible fue el parámetro con una mayor correlación, negativa, al igual que el cociente insulina/kg de peso magro estimado, ApoB, colesterol total, LDL calculado y Colesterol No HDL. En cambio, creatinina, GOT, urea, GPT, hemoglobina y fósforo tuvieron correlaciones moderadas positivas.

Tabla 25. Correlación y bondad de ajuste entre VO₂pico y parámetros analíticos.

	VO ₂ pico [†]	
	r-cor	R ²
PCR US [mg/dl] [†]	-0,66***	0,47
Creatinina [mg/dl]	0,63***	0,44
GOT [U/L] [†]	0,62***	0,40
Urea [mg/dl]	0,45*	0,20
Plaquetas [x10 ⁹ /L] [†]	-0,40*	0,16
Insulina/Kg magro [μU/mL*kg] [†]	-0,40*	0,16
ApoB [mg/dl]	-0,39*	0,16
GPT [U/L] [†]	0,35 ^o	0,12
Colesterol [mg/dl]	-0,34 ^o	0,12
LDL Calculado [mg/dl]	-0,34 ^o	0,12
Hemoglobina [g/dL]	0,34 ^o	0,11
Colesterol No HDL [mg/dl]	-0,33 ^o	0,11
Fosforo [mmol/L]	0,32 ^o	0,11

[†]Ajuste logarítmico natural. Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; ^op<0,1. Véase pie de Tabla 5.

4.3.8 VO₂pico y parámetros hemodinámicos centrales.

Respecto a los parámetros hemodinámicos centrales, la altura del primer pico aórtico fue el parámetro con mayor correlación positiva con la capacidad cardiorrespiratoria. En este mismo sentido, el tiempo de inicio de este primer componente aórtico junto al tiempo reflejo aórtico y el índice Buckberg SEVR mostraron correlaciones positivas moderadas, mientras que el índice de aumento fue el parámetro con mayor asociación negativa con la capacidad cardiorrespiratoria, así como la velocidad de la onda de pulso y PTI sistólico.

Tabla 26. Correlación y bondad de ajuste entre VO₂pico y parámetros hemodinámicos centrales.

	VO ₂ pico [†]	
	r-cor	R ²
P ₁ [mmHg]	0,64***	0,41
AIx AP/PP@ HR75 [%]	-0,61***	0,37
Tr [ms] [†]	0,60***	0,36
SEVR [%] [†]	0,57***	0,33
T ₁ [ms] ‡	0,56**	0,30
PWV [ms/s] [†]	-0,41*	0,17
PTIs [‡]	-0,44*	0,20

[†]Ajuste logarítmico natural; ‡Ajuste cuadrático. Diferencias entre grupos ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; ^op<0,1. Tabla 7.

4.3.9 VO_2 pico y parámetros de la bioimpedancia.

Respecto a los parámetros obtenidos en la bioimpedancia, considerando ambos sexos, se obtuvo una correlación fuerte negativa con la masa grasa porcentual, índice de masa grasa estimada y masa grasa estimada, mientras que el índice de masa muscular esquelética y masa muscular apendicular así como la masa libre de grasa estimada y ángulo de fase presentaron una correlación moderada positiva.

Tabla 27. Correlación y bondad de ajuste entre VO_2 pico y parámetros de bioimpedancia.

	VO_2 pico [†]	
	r-cor	R ²
Masa grasa [%]	-0,78***	0,61
Índice de masa grasa estimada [Kg/m ²]	-0,76***	0,58
Masa grasa estimada [Kg]	-0,71***	0,51
Índice de m. muscular esquelética [kg/m ²]	0,58***	0,33
Masa muscular apendicular [kg]	0,54**	0,29
Masa libre de grasa estimada [Kg]	0,52**	0,27
Resistencia [Ω]	-0,45**	0,20
Ángulo de fase [°]	0,40*	0,16

[†]Ajuste logarítmico natural; Diferencias entre grupos *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ° $p < 0,1$. Véase pie de Tabla 9.



Figura 36. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros clínicos.

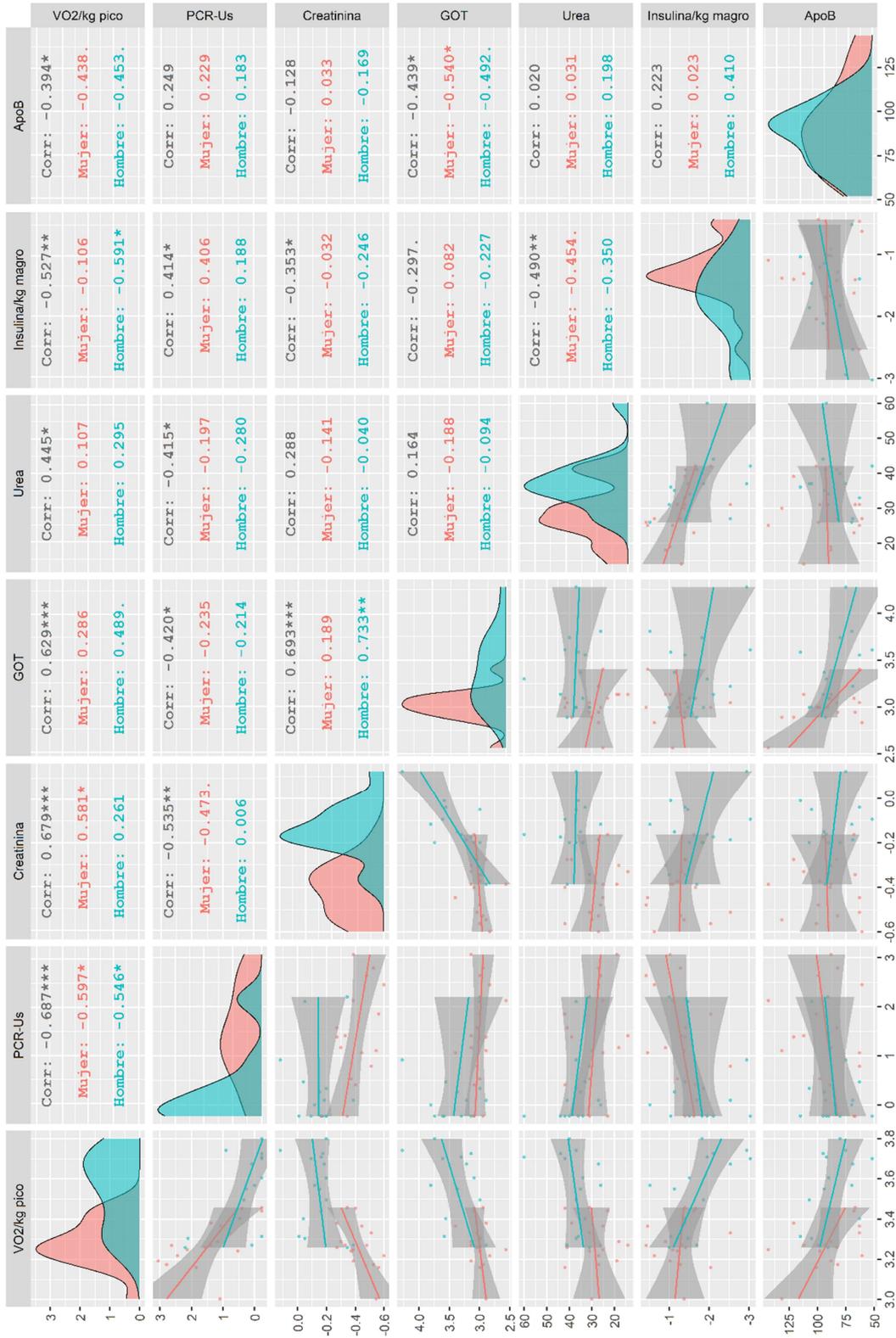


Figura 37. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros analíticos.

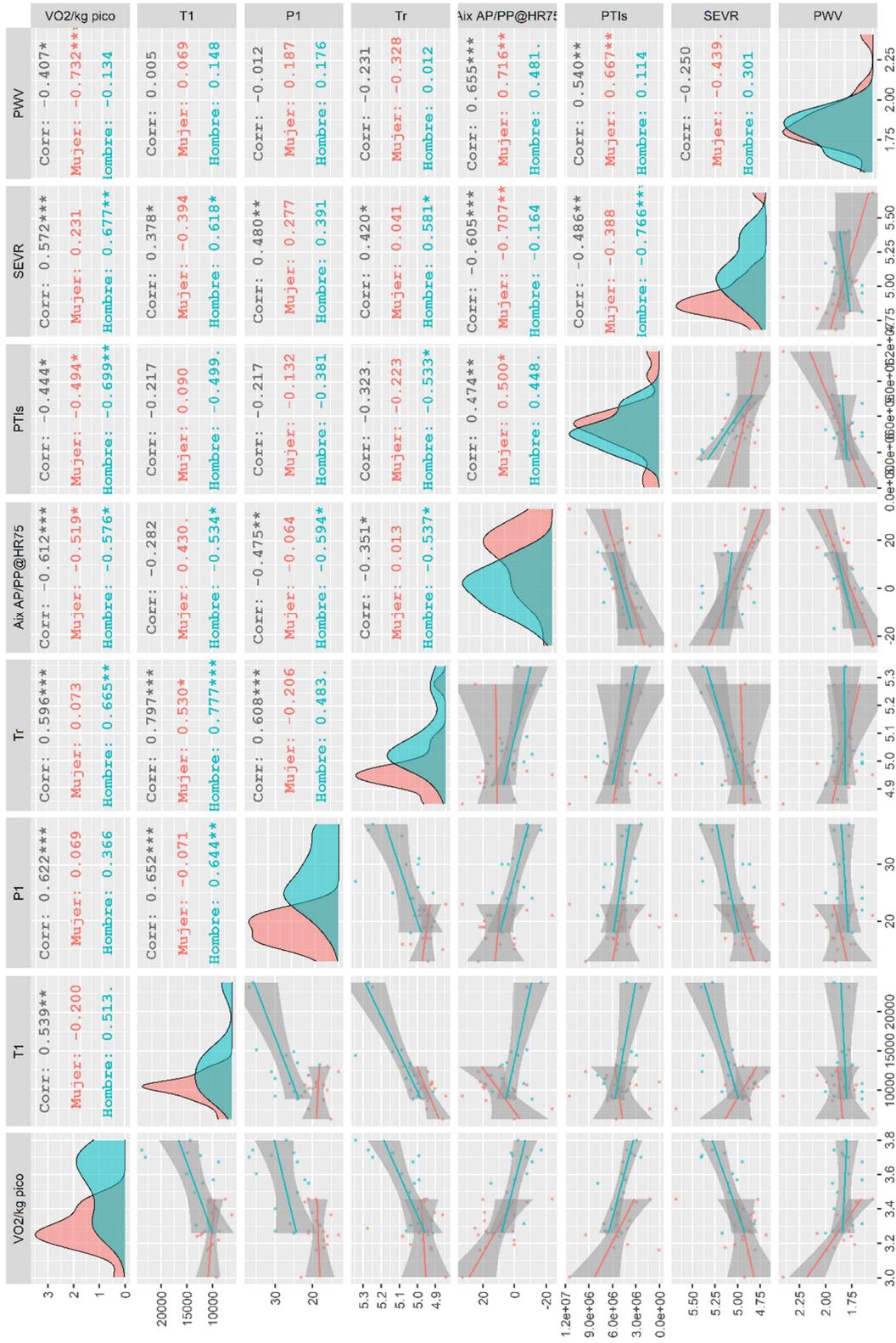


Figura 38. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros hemodinámicos centrales.

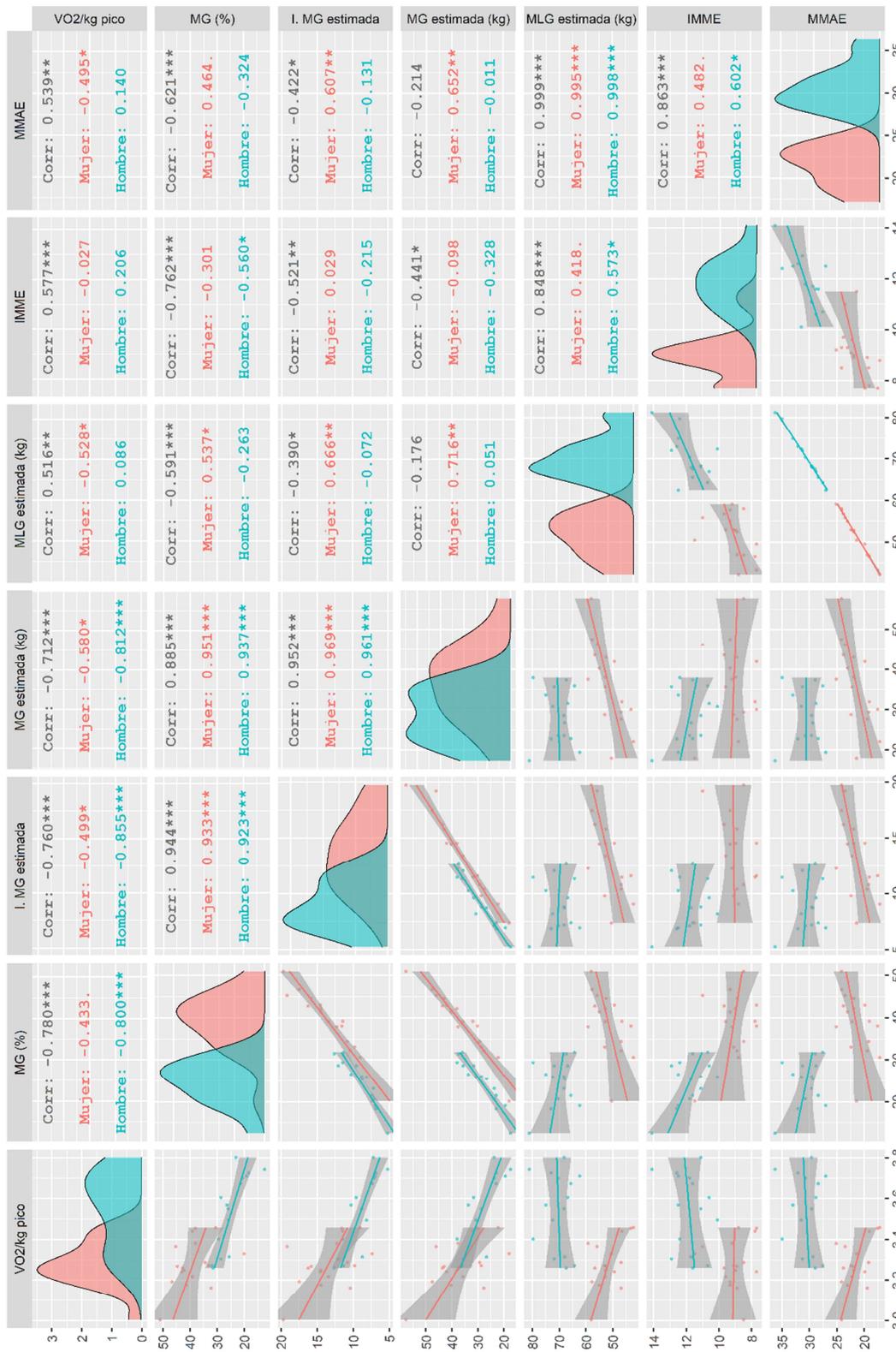


Figura 39. Histograma, valores de correlación y diagramas de correlación-dispersión de Vo2 pico con parámetros obtenidos con BIA.

4.4 PREDICTORES DE INSULIN-RESISTENCIA Y DE CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA

Se practicaron diversas regresiones lineales múltiples para establecer las variables, ya sean clínicos, analíticos, hemodinámicos centrales, ergoespirométricos o bioimpedanciométricos que fueran predictores de insulin-resistencia y de la capacidad cardiorrespiratoria, evaluada por el HOMA-IR y el VO₂ pico, respectivamente. Para ello se seleccionaron los parámetros que mostraron diferencias entre los grupos mediante el ANCOVA anteriormente mostrado y/o que presentaran un coeficiente de correlación de Pearson $|x| \geq 0,3$ con las variables dependientes. Las regresiones lineales múltiples fueron ajustadas por edad y sexo.

4.4.1 HOMA-IR y parámetros clínicos.

La relación entre los parámetros clínicos seleccionados y HOMA se muestran en la **Tabla 28**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, presión arterial (sistólica, diastólica y media) clínica, frecuencia cardíaca clínica, circunferencia de cintura, talla, peso, IMC y doble producto en reposo.

La circunferencia de cintura se asoció de forma independiente a un mayor grado de insulin-resistencia, mientras que la frecuencia cardíaca clínica estuvo al límite de la significación estadística.

Tabla 28. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros clínicos.

	y = HOMA [†]		
	R ² ajustado: 0.65 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	-14,107	4,803	0,008
Edad [años]	-0,017	0,011	0,158
PAD clínica [mmHg] [†]	2,319	1,29	0,087
PAS clínica [mmHg]	-0,024	0,013	0,093
Circunferencia de cintura [cm]	0,032	0,01	0,007
FC triple toma [lpm]	0,02	0,01	0,06
Talla [cm]	0,02	0,013	0,137

[†] Ajuste logarítmico natural.

4.4.2 HOMA-IR y parámetros analíticos.

La relación entre los parámetros analíticos seleccionados y el índice HOMA se muestran en la **Tabla 29**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, ácido úrico, Urea, HDL, Triglicéridos, Cociente TG/HDL, ApoB, Leucocitos y PCR.

El ácido úrico se asoció de forma independiente a un mayor grado de insulin-resistencia, mientras que el cociente TG/HDL y la PCR estuvieron en el límite de la significación.

Tabla 29. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros analíticos.

	y = HOMA [†]		
	R ² ajustado: 0.44 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	-0,036	0,815	0,965
Edad [años]	-0,020	0,015	0,190
Sexo (M)	0,409	0,255	0,121
PCR-US [mg/dl] [†]	0,200	0,112	0,086
Ácido úrico [mg/dl]	0,206	0,094	0,037
Cociente TG / HDL [†]	0,415	0,232	0,085

[†] Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.3 HOMA-IR y parámetros hemodinámicos centrales.

La relación entre los parámetros hemodinámicos seleccionados y HOMA se muestran en la **Tabla 30**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, Duración y altura de la primera onda aórtica, duración Tr aórtico, MP sistólico y diastólico, PTI sistólico, duración de la eyección, Buckberg SEVR, índice de aumento y velocidad de la onda de pulso.

La presión media en la diástole se asoció de forma independiente a un mayor grado de insulin-resistencia, mientras que la duración de Tr aórtico se asoció de forma independiente a un menor grado de insulin-resistencia. La altura del primer componente aórtico rozó la significación estadística.

Tabla 30. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros hemodinámicos centrales.

	y = HOMA [†]		
	R ² ajustado: 0,54 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	-3,484	3,06	0,266
Edad [años]	-0,022	0,013	0,099
Sexo (M)	-0,408	0,257	0,124
T1 aórtico [ms]	-0,018	0,007	0,020
MP diástole [mmHg] [†]	1,903	0,633	0,006
P1 aórtico [mmHg]	-0,045	0,0237	0,067

†Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.4 HOMA-IR y parámetros ergoespirométricos.

La relación entre los parámetros ergoespirométricos seleccionados y HOMA se muestran en la **Tabla 31**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, VO₂pico/kg, FC máxima y RER a los 2 minutos de la recuperación.

El consumo de VO₂pico/kg se asoció de forma independiente con un menor nivel de insulín-resistencia, mientras que la FC máxima y el RER a los 2 minutos de la recuperación se asociaron de forma independiente a un mayor grado de ésta.

Tabla 31. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros ergoespirométricos.

	y = HOMA [†]		
	R ² ajustado: 0,49 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	4,854	2,699	0,084
Edad [años]	-0,019	0,013	0,172
Sexo (M)	-0,315	0,235	0,191
VO ₂ /Kg pico [ml/min/kg] [†]	-1,776	0,594	0,006
FC máxima [lpm]	0,015	0,007	0,037
RER 2 minutos recuperación [†]	2,793	1,204	0,028

†Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.5 HOMA-IR y parámetros de bioimpedancia.

La relación entre los parámetros de bioimpedancia seleccionados y HOMA se muestran en la **Tabla 32**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, masa grasa porcentual, la masa grasa estimada y el ángulo de fase.

El porcentaje de masa grasa se asoció de forma independiente con un mayor grado de insulín-resistencia.

Tabla 32. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en parámetros de bioimpedancia.

	y = HOMA [†]		
	R ² ajustado: 0.42 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	-0,738	0,389	0,068
Sexo (M)	-0,887	0,282	0,004
Masa grasa [%]	0,072	0,015	<0,001

†Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.6 HOMA-IR y parámetros globales evaluados.

Evaluadas las regresiones anteriormente comentadas, se realizó un modelo global de predicción de la insulín-resistencia en los sujetos incluidos en el estudio. Se tuvieron en consideración las siguientes variables: Edad, sexo, Presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca clínica, circunferencia de cintura, talla, ácido úrico, Cociente TG/HDL, PCR ultrasensible, Altura y duración del primer componente aórtico, duración Tr aórtico, MP diastólico, VO₂pico/kg, FC máximo esfuerzo, RER a los 2 minutos de la recuperación y porcentaje de masa grasa.

Los resultados se muestran en la **Tabla 33**. La frecuencia cardíaca máxima, el cociente TG/HDL y la circunferencia de cintura se asociaron de forma independiente a mayor grado de insulín-resistencia mientras que el T₁ aórtico se asoció negativamente al grado de insulín-resistencia. El modelo presentó un R² ajustado de 0,87.

Tabla 33. Regresión lineal múltiple para predecir HOMA-IR basado en los parámetros explicativos de las distintas técnicas empleadas

	y = HOMA [†]			
	R ² ajustado: 0.87 (p<0,001)			
	Coef. β	Coeficiente β estandarizado	Error estándar	Significación
Constante	-1,093	n.a.	1,065	0,316
Sexo (M)	-0,059	n.a.	0,150	0,695
Circunferencia de cintura [cm]	0,017	0.45	0,007	0,004
Cociente TG / HDL [†]	0,394	0.29	0,108	<0,001
FC máxima [lpm]	0,017	0.32	0,004	<0,001
T1 aórtico [ms]	-0,026	-0.26	0,004	<0,001

†Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.7 VO₂ pico y parámetros clínicos.

La relación entre los parámetros clínicos seleccionados y la capacidad cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 34**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, presión arterial (sistólica, diastólica y media) clínica, frecuencia cardíaca clínica, circunferencia de cintura, talla, peso, IMC y doble producto en reposo.

La circunferencia de cintura se asoció de forma independiente a una menor capacidad cardiorrespiratoria, mientras que la presión arterial diastólica rozó la significación estadística.

Tabla 34. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros clínicos.

	y = VO ₂ pico [†]		
	R ₂ ajustado: 0.60 (p<0,001)		
	Coeficiente β	Error estándar	Significación
Constante	5,944	0,697	0,000
Edad [años]	-0,004	0,003	0,194
Sexo (M)	-0,255	0,048	0,000
PAD clínica [mmHg] [†]	-0,347	0,175	0,059
Circunferencia de cintura [cm]	-0,007	0,003	0,020

†Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.8 VO_2 pico y parámetros analíticos.

La relación entre los parámetros analíticos seleccionados y la capacidad cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 35**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, creatinina, urea, ácido úrico, ApoB, PCR, HOMA-IR.

La PCR se asoció de forma independiente a una menor capacidad cardiorrespiratoria, mientras que la creatinina, en un sentido positivo, rozó la significación estadística.

Tabla 35. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros analíticos.

	$y = VO_2\text{pico}^\dagger$		
	R₂ ajustado: 0.65 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	3,501	0,232	0,000
Edad [años]	-0,126	0,067	0,070
Creatinina [mg/dl]	0,446	0,235	0,069
Ácido úrico [mg/dl]	-0,031	0,019	0,120
ApoB [mg/dl]	-0,002	0,001	0,179
PCR-US [mg/dl][†]	-0,069	0,025	0,011

[†] Ajuste logarítmico natural.

4.4.9 VO_2 pico y parámetros hemodinámicos centrales.

La relación entre los parámetros hemodinámicos centrales seleccionados y la capacidad cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 36**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, altura de T₁ aórtico, duración Tr aórtico, duración de la eyección, Buckberg SEVR, índice de aumento AP/PP@FC75 y velocidad de la onda de pulso.

La velocidad de la onda de pulso se asoció de forma independiente a una menor capacidad cardiorrespiratoria, mientras que el componente Tr aórtico rozó la significación estadística.

Tabla 36. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros hemodinámicos centrales.

	y = VO ₂ pico †		
	R ² ajustado: 0.63 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	0,222	1,411	0,87
Edad [años]	-0,094	0,068	0,178
Tr aórtico [ms]†	0,507	0,282	0,08
Buckberg SEVR [%]†	0,171	0,123	0,170
P1 [mmHg]	0,006	0,006	0,317
PWV [ms/s]	-0,048	0,022	0,037

† Ajuste logarítmico natural.

4.4.10 VO₂ pico y los restantes parámetros ergoespirométricos.

La relación entre los parámetros ergoespirométricos seleccionados y el resto de los parámetros espirométricos se muestran en la **Tabla 37**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, METS alcanzados, FC Δ₃ y presión arterial sistólica y diastólica a los 10 min de recuperación.

Como era esperable, los METS alcanzados se asociaron de forma independiente con una mayor capacidad cardiorrespiratoria, alcanzando una R² ajustada de 0,78.

Tabla 37. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en el resto de los parámetros ergoespirométricos.

	y = VO ₂ pico †		
	R ² ajustado: 0.78 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	2,784	0,138	<0,001
Edad [años]	-0,003	0,003	0,269
Sexo (M)	-0,163	0,037	<0,001
METS alcanzados	0,065	0,011	<0,001
FC Δ ₃ [%]	0,003	0,002	0,130

† Ajuste logarítmico natural. Sexo: Hombres=0, Mujeres =1.

4.4.11 VO₂ pico y parámetros de bioimpedancia.

La relación entre los parámetros de bioimpedancia seleccionados y la capacidad cardiorrespiratoria se muestran en la **Tabla 38**. Se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, masa grasa porcentual, la masa grasa estimada, Índice de m. muscular esquelética, la masa muscular apendicular y el ángulo de fase. El porcentaje de masa grasa se asoció de forma independiente con una menor capacidad cardiorrespiratoria.

Tabla 38. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en parámetros de bioimpedancia.

	y = VO ₂ pico †		
	R ₂ ajustado: 0.63 (p<0,001)		
	Coefficiente β	Error estándar	Significación
Constante	4,111	0,126	<0,001
Edad [años]	-0,006	0,003	0,075
Masa grasa [%]	-0,016	0,002	<0,001

†Ajuste logarítmico natural.

4.4.12 VO₂ pico y parámetros globales evaluados.

Evaluadas las regresiones anteriormente comentadas, se realizó un modelo global de predicción de la capacidad cardiorrespiratoria en los sujetos incluidos en el estudio. Se excluyeron el resto de los parámetros ergoespirométricos. Se tuvieron en consideración las siguientes variables: Edad, sexo, Presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca clínica, circunferencia de cintura, IMC, Creatinina, ácido úrico, PCR, ApoB, P₁ aórtico, duración Tr aórtico, Buckberg SEVR, índice de aumento AP/PP@FR75, velocidad de onda de pulso y porcentaje de masa grasa.

Los resultados se muestran en la **Tabla 39**. La PCR-US y la velocidad de onda de pulso se asociaron de forma independiente con una menor capacidad cardiorrespiratoria, mientras que el Buckberg SEVR se asoció a una mayor capacidad cardiorrespiratoria. El Tr aórtico rozó la significación estadística. El modelo presentó un R₂ ajustado de 0,82.

Tabla 39. Regresión lineal múltiple para predecir la capacidad cardiorrespiratoria basado en los parámetros más explicativos de las distintas técnicas empleadas.

	y = VO ₂ pico [†]			
	R ² ajustado: 0.82 (p<0,001)			
	Coefficiente β	Coefficiente β estandarizado	Error estándar	Significación
Constante	-1,315	n.a.	1,389	0,357
Edad [años]	0,006	0,20	0,003	0,074
Circunferencia de cintura [cm]	-0,004	-0,16	0,002	0,109
FC triple toma [lpm]	0,004	0,23	0,003	0,200
Creatinina [mg/dl]	0,204	0,15	0,174	0,258
PCR-US [mg/dl] [†]	-0,082	-0,43	0,024	0,004
Tr aórtico [ms] [†]	0,561	0,32	0,276	0,058
Buckberg SEVR [%] [†]	0,412	0,37	0,192	0,047
PWV [ms/s]	-0,044	-0,26	0,017	0,019

[†]Ajuste logarítmico natural

4.5 CAPACIDAD DISCRIMINATIVA UNIVARIANTE MEDIANTE CURVAS ROC PARA EL DIAGNÓSTICO DE MPO.

Se analizó el rendimiento clasificatorio de diversas variables mediante el estudio de curvas ROC, ya sean clínicas, analíticas, hemodinámicas centrales, ergoespirométricas y de adiposidad respecto a la variable dicotómica de obeso metabólicamente patológico. Para ello se seleccionaron los parámetros que mostraron diferencias entre los grupos mediante el ANCOVA anteriormente mostrado y/o que presentaran un coeficiente de correlación de Pearson $|x| \geq 0,3$ con las variables dependientes.

4.5.1 Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros antropométricos y de adiposidad.

El IMC fue la variable que obtuvo mejor AUC [0,87 (IC95%, 0,73-1)] tanto en hombres como mujeres, estableciendo un punto de corte en 33,15 kg/m²m, seguido de la circunferencia de cintura con un AUC similar.

Tabla 40. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros antropométricos y de adiposidad respecto a la condición de MPO.

	AUC (IC95%)	P. Corte	Sens.	Esp.
IMC [kg/m²]	0,87 (0,73-1)	33,15	0,78	0,94
Hombre	0,94 (0,84-1)	29,88	1,00	0,77
Mujer	0,85 (0,63-1)	33,31	0,88	0,89
Peso [kg]	0,76 (0,59-0,93)	102,00	0,50	0,94
Hombre	0,83 (0,6-1,07)	104,80	0,66	1,00
Mujer	0,79 (0,57-1)	88,50	0,88	0,67
Circunferencia de cintura [cm]	0,86 (0,72-1)	107,00	0,92	0,73
Hombre	0,91 (0,74-1)	107,60	1,00	0,71
Mujer	0,84 (0,63-1,05)	107,00	0,86	0,75
Masa grasa [%]	0,72 (0,55-0,9)	25,50	1,00	0,38
Hombre	0,81 (0,56-1)	25,50	1,00	0,66
Mujer	0,83 (0,64-1)	39,10	0,88	0,67
Ángulo de fase [°]	0,66 (0,46-0,86)	7,20	0,64	0,72
Hombre	0,72 (0,45-1)	7,40	0,83	0,56
Mujer	0,69 (0,4-0,97)	7,20	0,50	1,00
Masa grasa estimada [Kg]	0,81 (0,65-0,96)	33,66	0,79	0,78
Hombre	0,85 (0,65-1)	26,71	1,00	0,66
Mujer	0,82 (0,61-1,03)	35,63	0,88	0,67
Índice de masa grasa estimada [Kg/m²]	0,80 (0,65-0,96)	12,05	0,64	0,83
Hombre	0,91 (0,76-1)	8,72	1,00	0,78
Mujer	0,83 (0,63-1)	13,41	0,88	0,78

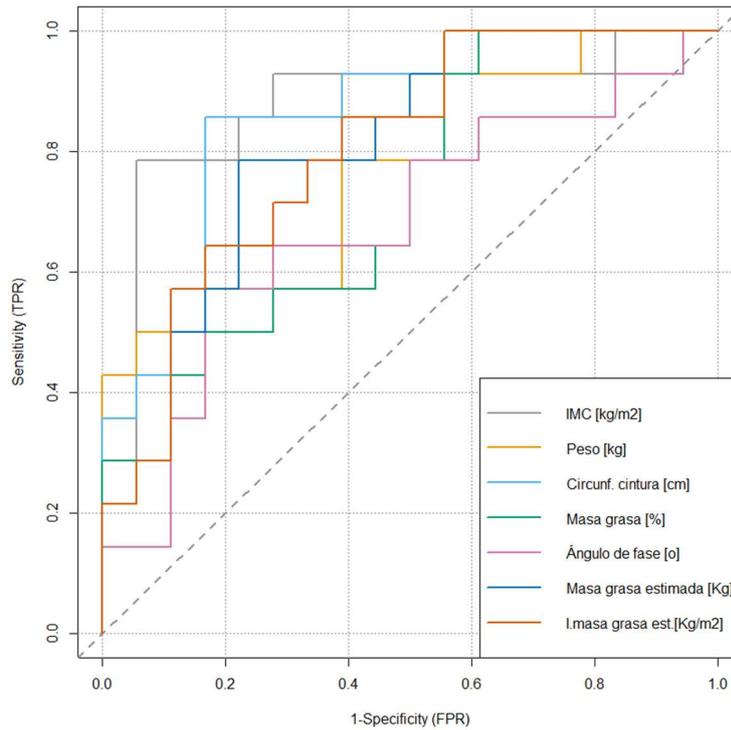


Figura 40. Curvas ROC de IMC, peso, circunferencia de cintura, porcentaje de masa grasa, índice de masa grasa estimada y ángulo de fase respecto a la condición de MPO.

4.5.2 Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros hemodinámicos.

La frecuencia cardíaca obtenida en la triple toma, en sedestación, fue la que obtuvo el mejor AUC [0,87 (IC95%, 0,75-1)] tanto global como en varones exclusivamente, estableciendo un punto de corte en los 79 lpm. El doble producto en reposo presentó el mayor AUC en mujeres [0,89 (IC95%, 0,72-1)].

Tabla 41. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros hemodinámicos respecto a la condición de sobrepeso-obesidad patológico.

	AUC (IC95%)	P. Corte	Sens.	Esp.
FC triple toma [lpm]	0,87 (0,75-1)	79,00	0,86	0,78
Hombres	0,96 (0,88-1)	79,00	0,83	1,00
Mujeres	0,86 (0,68-1)	82,00	0,88	0,78
PAS clínica [mmHg]	0,61 (0,41-0,82)	119,00	0,71	0,56
Hombres	0,55 (0,2-0,89)	131,00	0,66	0,66
Mujeres	0,75 (0,49-1)	119,00	0,63	0,89
PAD clínica [mmHg]	0,84 (0,69-0,98)	85,00	0,64	0,89
Hombres	0,82 (0,56-1)	82,00	0,83	0,77
Mujeres	0,88 (0,7-1,05)	77,00	0,88	0,78
DP_{TT} [lpm*mmHg]	0,87 (0,75-0,99)	9765,00	0,79	0,83
Hombres	0,87 (0,69-1)	8687,00	1,00	0,66
Mujeres	0,89 (0,72-1)	9765,00	0,88	0,89

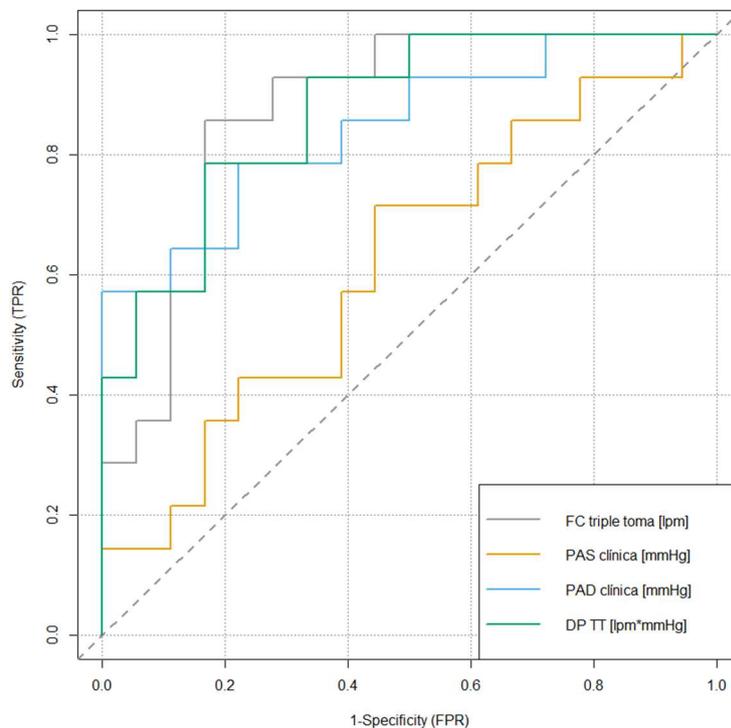


Figura 41. Curvas ROC de Frecuencia cardíaca durante la triple toma, Presión arterial sistólica, diastólica y doble producto en reposo respecto a la condición de MPO.

4.5.3 Capacidad diagnóstica del fenotipo MPO mediante parámetros analíticos.

La PCR-US fue la que obtuvo el mejor AUC [0,79 (IC95%, 0,62-0,95)] estableciendo un punto de corte en 8,20 mg/dl. En hombres, el ácido úrico fue el parámetro con mejor AUC [0,88 (IC95%, 0,7-1)] con punto de corte en 5,8 mg/dl.

Tabla 42. Área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de parámetros analíticos respecto a la condición de MPO.

	AUC (IC95%)	P. Corte	Sens.	Esp.
Ácido úrico [mg/dl]	0,70 (0,51-0,89)	5,80	0,64	0,77
Hombres	0,88 (0,7-1)	5,80	1,00	0,67
Mujeres	0,63 (0,34-0,91)	4,10	1,00	0,33
PCR-US [mg/dl]	0,79 (0,62-0,95)	8,20	0,50	1,00
Hombres	0,75 (0,48-1)	1,30	0,67	0,78
Mujeres	0,83 (0,63-1)	8,40	0,63	1,00
Triglicéridos [mg/dl]	0,69 (0,49-0,89)	116,00	0,50	0,88
Hombres	0,83 (0,62-1)	116,00	0,67	0,89
Mujeres	0,64 (0,35-0,93)	77,00	0,75	0,66
Cociente TG / HDLc	0,71 (0,52-0,9)	2,07	0,64	0,77
Hombres	0,83 (0,62-1)	2,07	1,00	0,66
Mujeres	0,69 (0,43-0,96)	1,45	0,75	0,66

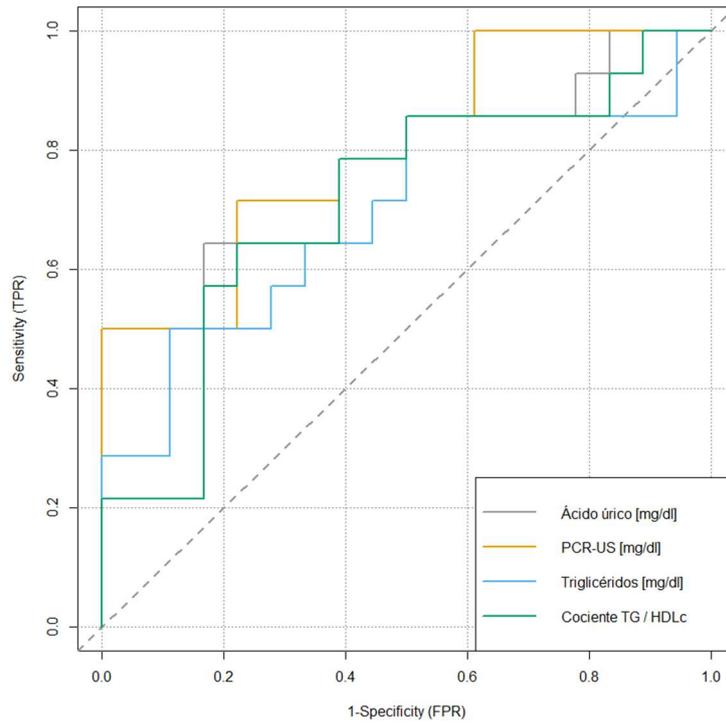


Figura 42. Curvas ROC de ácido úrico, PCR-US, Triglicéridos y cociente TG/HDLc respecto a la condición de MPO.

5. DISCUSIÓN

Sobrepeso y obesidad se consideran hoy en día uno de los principales problemas de salud a nivel mundial debido al incremento de la morbimortalidad ocasionada (7,8), con un incremento progresivo en todos los países independientemente de su nivel socioeconómico (12), afectando desde la infancia hasta la edad adulta (5), implicándose en su etiología desde claros cambios dietéticos y de la actividad física así como factores genéticos y microbióticos intestinales (20,26,30). La descripción por parte de diversos estudios de la presencia de sujetos con exceso de peso protegidos de la presencia de las complicaciones metabólicas de la obesidad (197) plantea qué diferencias pueden evidenciarse entre los sujetos obesos metabólicamente sanos y los patológicos que permitan teorizar mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

El presente estudio ha mostrado diferencias significativas entre los sujetos jóvenes con exceso de peso metabólicamente sanos y los patológicos en relación con parámetros hemodinámicos, grasa corporal, parámetros inflamatorios, capacidad cardiorrespiratoria, así como varios parámetros indirectos de actividad simpática. Considerando un modelo global, que implica las diferentes herramientas diagnósticas empleadas en el estudio, se obtuvo que la circunferencia de cintura, el índice de partículas LDL pequeñas y densas, la frecuencia cardíaca máxima con el esfuerzo y el componente T₁ aórtico del estudio hemodinámico central se asociaron de forma independiente con el grado de insulín-resistencia, componente fundamental del sujeto MPO (**Tabla 33**). Asimismo, cuando se evaluó la CRF de los sujetos se obtuvo que el índice de viabilidad subendocárdica Buckberg-SEVR se asoció de forma independiente con la capacidad cardiorrespiratoria mientras que la PCR-US y la PWV se asociaron de forma inversa e independiente (**Tabla 39**).

Teorizando una posible herramienta diagnóstica que permita catalogar a los sujetos en cuanto a su condición de posible MPO se observó que el IMC, la frecuencia cardíaca en reposo, doble producto en reposo y la circunferencia de cintura fueron los parámetros con mayor área bajo la curva en el estudio de curvas ROC, siendo la FC en reposo en hombres y el DP en reposo en mujeres los parámetros con mejor capacidad discriminativa, respectivamente.

5.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo entre sujetos con edades comprendidas entre los 18 y 45 años. En general, esta franja de edad se caracteriza por un menor seguimiento médico de los FRCV en prevención primaria. De hecho, las principales guías establecen diferentes puntos de corte para iniciar el seguimiento en población general. Mientras que la Sociedad Europea de Aterosclerosis establece que el screening de los factores de riesgo (incluyendo el perfil lipídico) debería realizarse en hombres mayores de 40 años y en mujeres mayores de 50 años o postmenopáusicas (170), la Asociación Americana de Diabetes establece que a nivel poblacional, el screening de diabetes o prediabetes debería realizarse a partir de los 45 años, salvo en los pacientes con un IMC ≥ 25 kg/m² y que presente uno de los siguientes criterios: familiar de primer grado con diabetes, historia de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, HDL < 35 mg/dl o TG > 250 mg/dl, síndrome de ovario poliquístico o inactividad física (240). Finalmente, la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial establece que toda persona mayor de 18 años debería tener medida y registrada en la historia médica la PA (166). En este sentido, el estudio arrojó un diagnóstico de 7 pacientes con glucosa alterada en ayunas y 1 diagnóstico de DMT2 así como 6 sujetos con hipertensión arterial (1 no confirmado) (Tabla 11) e hipertrigliceridemia en 7 sujetos (Tabla 4), lo que supone que 16/32 sujetos con sobrepeso y obesidad presentaba algún FRCV sin diagnóstico previo. Esta elevada incidencia debiera plantear un mayor seguimiento de los sujetos jóvenes con sobrepeso tal y como indica la ADA, dado que, por otra parte, y especialmente en la franja de edad entre los 18 a 35 años, el contacto con la consulta de Atención Primaria es menor que la media del resto de franjas de edad condicionando que estas actividades preventivas no se lleven a cabo (241). De hecho, una de las limitaciones que presentó el estudio fue la dificultad para reclutar sujetos con exceso de peso en principio “sanos” sin otra patología conocida que procediera de servicios médicos.

Respecto a los criterios de inclusión en el estudio, cabe destacar que el límite inferior para acceder al estudio se estableció de forma arbitraria en 27 Kg/m² en varones de acuerdo con el equipo de Nutrición para evitar la participación de

sujetos hipermusculados, ya que pueden generar falsos diagnósticos de sobrepeso al presentar IMC más elevados que la población general (242).

Los estudios comparativos de los diferentes grupos evaluados se realizaron ajustando por edad y sexo sistemáticamente. La distinción por sexos no mostró diferencias en cuanto a edad o IMC. Las menores cifras tensionales sistólicas de las mujeres pudieran tener relación con los fenómenos de estrogenismo, que se pierden a partir de la menopausia (243). Esta diferencia a favor de los hombres se mantuvo, pero de forma no significativa, en la evaluación de la PA sistólica central, mostrando los hombres además un componente P₁ más elevado y tardío. A nivel hemodinámico central, el índice de aumento ajustado por FC resultó más elevado en el grupo de mujeres, siendo consistente con estudios previos que muestran que este fenómeno se describe en mujeres tanto en edades tempranas (244) así como en edad media y avanzada de la vida. Las mujeres presentan un menor grosor de la pared arterial y un menor árbol vascular que contribuye a una mayor onda refleja (y congruente con un Tr menor en las mujeres de la muestra estudiada) justificando esta diferencia. Sin embargo, las mujeres premenopáusicas presentan mayor distensibilidad arterial que los hombres (245). Estudios previos han establecido la asociación independiente de un índice de aumento elevado con mayor número de eventos cardiovasculares y mortalidad, por lo que se hipotetiza su posible papel en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca e HTA en mujeres postmenopáusicas así como que esta diferencia posibilite establecer diferentes dinteles de cifras tensionales sistólicas según sexo de acuerdo a un riesgo de evento cardiovascular establecido (163). No se apreciaron diferencias entre grupos respecto a la PWV, parámetro considerado gold estándar para evaluar la rigidez arterial (169), que podría estar relacionado con la edad media de la población de estudio, ya que los cambios en ésta se establecen con la edad, de forma lineal en las mujeres y de forma exponencial en los hombres (245). El índice de aumento, al ser técnicamente más fácil de medir que la PWV se ha propuesto como alternativa para valorar la rigidez arterial. Sin embargo, no está establecido su uso en práctica clínica como una medida intercambiable con la PWV, y existen estudios que muestran una correlación débil $r < 0,3$ en sujetos sanos y en hipertensos (246). En

nuestra muestra la correlación fue moderada [$r=0,62$, $p<0,001$ (r_{Hombres} : $0,48$ $p=0,06$; r_{Mujeres} : $0,65$; $p=0,004$), datos no mostrados].

Respecto al perfil analítico, son conocidas las diferencias entre sexos respecto a enzimas hepáticas, ácido úrico, en la serie roja y plaquetaria, pero es llamativo la diferencia significativa respecto a la PCR-US, mayor en las mujeres. Dicha diferencia ha sido descrita en estudios con mujeres sanas (premenopáusicas), así como en mujeres con coronariopatía y en diabéticas, que al mismo tiempo presentan menores niveles de IL-6 y TNF- α , correlacionándose este aumento de la PCR-US con el fenómeno estrogénico así como el mayor acúmulo de grasa subcutánea. Es por ello que cabe plantearse que el efecto independiente de la PCR-US sobre el proceso aterogénico como fenómeno inflamatorio debiera ajustarse igualmente por sexos (247-249). Por otra parte, es llamativo que los sujetos de la muestra no presentaron de media ni hipertrigliceridemia ni HDL descendido, fenómenos que caracterizan a la dislipemia aterogénica. Sin embargo, sí presentan elevación de LDL, del colesterol no-HDL y sobre todo del cociente TG/HDL en varones, que caracteriza a las LDL pequeñas y densas, recalcando la importancia de emplear no solo los TG y el LDL para evaluar esta condición metabólica patológica (110).

La ecografía carotídea de los sujetos estudiados no mostró engrosamientos patológicos en ningún caso ni presencia de placas carotídeas. No se apreció diferencias significativas entre los grupo de sexo, a diferencia de otros estudios (250), que puede ser debido a baja potencia estadística por bajo tamaño muestral así como la edad más joven de los sujetos respecto a las valoraciones que realizaron estudios previos. La correlación entre la PWV del estudio hemodinámico central y la PWV local carotídea fue solamente moderada ($r= 0,47$, $p = 0,008$), mientras que cabe destacar la correlación de GIM con LDL fue moderadamente positiva ($r=0,45$, $p<0,001$) (datos no mostrados).

Respecto al estudio espirométrico, existieron diferencias esperables en capacidades y flujos pulmonares, así como en el VO_2/kg en los distintos umbrales ventilatorios y pico, que cuando se ajustó por Kg de masa magra en máxima carga, dicha diferencia rozó la significación estadística. El pulso de oxígeno, resultante

del cociente VO_2/FC , y que representa parcialmente el volumen sistólico, fue mayor en los hombres en las fases de esfuerzo de forma esperable en relación con estudios previos.

Respecto a la antropometría, adiposidad y masa muscular de los sujetos, la **Tabla 9** muestra la diferencia marcada entre ambos grupos, con mayor porcentaje graso en mujeres y por tanto mayor porcentaje de masa magra en hombres. Pese a no mostrar diferencias significativas en el IMC entre hombres y mujeres ($30,88 \pm 2,93$ vs $32,54 \pm 4,87$), el porcentaje graso sí fue estadísticamente significativo ($24,60 \pm 5,39$ vs $38,92 \pm 7,30$), siendo esta diferencia más marcada, a favor de las mujeres, de lo establecido en otros trabajos a igualdad de IMC (120). Dicho exceso de masa grasa en mujeres contrasta con la igualdad entre grupos en relación con la circunferencia de cintura, pudiéndose plantear que la distribución grasa pudiera ser más homogénea en mujeres y con mayor depósito en tejido celular subcutáneo en proporción respecto a la grasa abdominal. Sin embargo, esta condición no ha sido evaluada en el presente estudio. Por otra parte, destaca la diferencia esperable en la cifra de creatinina, mayor en hombres que mujeres, representativa de la cantidad de masa muscular de los sujetos. De hecho, la correlación en el estudio creatinina-Masa muscular apendicular fue de 0,75, $p < 0,001$ (Datos no mostrados).

Existen varios parámetros hemodinámicos que valoran parcialmente la actividad simpática de los sujetos. Respecto a la frecuencia cardíaca en reposo, obtenida en sedestación durante la triple toma, destaca la taquicardización relativa de las mujeres respecto a los hombres, con una diferencia de aproximadamente 13 lpm ($70,13$ vs $83,18$ lpm), diferencia que se mantiene de forma significativa en la exploración en decúbito (tanto en el estudio hemodinámico central y durante la ecografía carotídea) así como en bipedestación. Estas diferencias son concordantes con estudios previos, que han sido relacionadas con la modulación del sistema autónomo sobre el corazón con una disminución del componente parasimpático en las mujeres (251).

Cuando se realiza la valoración de los parámetros en máximo esfuerzo durante la ergometría, cabe destacar en el presente estudio la ausencia de diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la FC máxima, PAS y

PAD (**Tabla 8**). Ello contrasta con estudios previos en sujetos con normopeso que evidenciaron PAS más elevadas en varones en máximo esfuerzo, mientras que no se apreciaron diferencias ni la FC ni de la PAD (252). Asimismo, los varones mostraron una recuperación a los 5 minutos más acentuada que las mujeres de forma significativa, que podría indicar una mayor acción parasimpática en varones en la fase de recuperación.

Cuando se consideran los índices hemodinámicos calculados (**Tabla 10**), los hombres mostraron un iC mayor con una mayor disminución de las RVS y del $iRVS$ en comparación con las mujeres. Cabe recordar que los índices iC y $iRVS$ están caracterizados por la superficie corporal total del sujeto y por lo tanto pone de relieve diferencias ajustadas por altura y peso.

En sujetos sanos, la respuesta cardiovascular al ejercicio consiste en el aumento de la PA para mantener la presión de perfusión al corazón, cerebro y otros órganos vitales. A pesar de un aumento significativo de la vasoconstricción mediada por el sistema simpático, normalmente las RVS disminuirán durante el ejercicio debido a una mayor vasodilatación mediada por el metaborreflejo muscular (253). Mientras que en los hombres la respuesta simpática condiciona un aumento del GC a través de un aumento del volumen latido y de la PAM, las mujeres elevan el GC mediante una respuesta simpática FC-dependiente (254). A nivel cardíaco, los hombres presentan un cronotropismo más balanceado al presentar mayor actividad parasimpática que las mujeres. En cambio, a nivel vascular periférico, las mujeres tienen una mayor sensibilidad a la vasodilatación mediada por receptores β y un mayor tono parasimpático mientras que los hombres presentan una respuesta más sensible a receptores α , presentando una mayor correlación con el MSNA, hecho que no sucede en mujeres (255,256). De hecho, se ha demostrado que el estrógeno reduce la vasoconstricción inducida por la noradrenalina, puede promover la vasodilatación dependiente del endotelio mediante el aumento de la biodisponibilidad del NO y aumenta la sensibilidad de los receptores β_2 (257).

Estos resultados en sujetos sanos jóvenes que muestran la variable activación del sistema nervioso autónomo confrontan con los obtenidos en el

estudio, donde las mujeres presentaron de forma significativa RVS e iRVS más elevados de lo esperable. Cabe plantearse que, en sujetos con exceso de peso, la regulación de las resistencias vasculares periféricas mediante el reflejo metabólico muscular, más importante en mujeres, puede verse alterada por los fenómenos de obesidad. Estudios previos han evidenciado que los sujetos obesos presentan un estado de hiperinsulinismo que condiciona un aumento de la glucólisis y por tanto del ácido láctico, que podría causar una desensibilización de los receptores metabólicos a nivel muscular que condicione una baja reactividad cuando se practica un ejercicio físico (73,258,259).

Cabe destacar como limitación del estudio que dichas determinaciones de los índices hemodinámicos fueron calculadas a partir de los datos obtenidos de VO₂ consumido entre otros y no mediante métodos invasivos que monitoricen el GC o las RVS.

5.2 RESULTADOS

5.2.1 *PACIENTES OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS VERSUS PATOLÓGICOS*

La identificación de aquellos sujetos con exceso de peso que pudieran presentar una menor incidencia de las complicaciones cardiometabólicas del sobrepeso y de la obesidad es motivo de debate en la actualidad dado, entre otros, la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios y de identificación del sujeto metabólicamente sano respecto al patológico (MHO vs MPO). Por una parte, existen estudios que incluyen sujetos con sobrepeso y obesidad mientras que otros solo incluyeron sujetos obesos. Por otra parte, si bien la mayoría de los estudios emplean la definición de SM, no existe consenso sobre qué criterios emplear, si bien es cierto que los estudios más recientes apuestan por los propuestos por la IDF 2009, compartidos por la ATP III revisada (**Tabla 3**)(197). Dada esta variabilidad en el criterio de SM, las estimaciones de prevalencia de MOH son amplias, con estimaciones del 6-75% de los obesos adultos (197) y el 6-36% de los obesos niños/adolescentes (260,261).

En este contexto, existen estudios que determinan que independientemente del criterio de SM empleado, los sujetos MHO presentan un exceso de mortalidad respecto a los sujetos con normopeso y ello condiciona una necesidad preventiva y terapéutica que no debe ser obviada; de la misma forma, no todos los sujetos con normopeso presentan ausencia de exceso de riesgo cardiovascular (262). Sin embargo, existen estudios que determinan que cuando se considera como criterio patológico la determinación de la insulín-resistencia, los sujetos insulinosensibles no presentan dicho riesgo (200). Dado además que existen organizaciones como la OMS que incluye entre sus criterios de SM la resistencia insulínica, el presente estudio ha considerado al MPO aquél que presentaba criterios de SM y/o insulín-resistencia, clasificando como patológico a 14 sujetos. Solo 2 de los 14 sujetos clasificados como MPO presentaron criterios de SM pero no criterios de insulín-resistencia.

Las diferencias antropométricas, de adiposidad y analíticas de los sujetos MHO han sido descritas en numerosos estudios presentes en la literatura, si bien la mayoría de los pacientes de dichos estudios corresponden a la edad adulta media y tardía. En el presente estudio, los sujetos que cumplieron criterios de MPO presentaron una circunferencia de cintura más elevada, siendo el IMC promedio más elevado con criterios de obesidad grado I, mientras que los MHO presentaron de forma promedio criterio de sobrepeso (29.41 ± 2.46 vs 34.79 ± 3.83 , $p < 0,01$), mostrando igualmente diferencias en el porcentaje de masa grasa de forma significativa (28.81 ± 9.15 vs 36.59 ± 8.74 , $p < 0,01$). El índice HOMA presentó una correlación fuerte con la circunferencia de cintura y que fue mayor que con IMC y el porcentaje de masa grasa. Mientras que la circunferencia de cintura y porcentaje de masa grasa se asociaron de forma independiente en sus respectivas evaluaciones diagnósticas, solo la circunferencia de cintura se asoció de forma independiente en el *modelo global*, siendo el parámetro de la regresión con mayor coeficiente beta ponderado. Se ha evaluado que la adiposidad visceral, más que la subcutánea, se asocia con la resistencia insulínica debido ya no solo al acúmulo de grasa en el TA sino también a la disfunción de éste y su depósito ectópico como pudiera ser en el hígado, condicionando un estado proinflamatorio que resulta en la insulín-

resistencia. Estudios previos resaltan la correlación moderada entre la grasa no abdominal, abdominal y visceral con la circunferencia de cintura, mientras que otros estudios refuerzan la asociación fuerte de la circunferencia de cintura con el porcentaje de grasa corporal pero solo moderada con la grasa intraabdominal, en ausencia de pruebas de imagen estándar para la evaluación de ésta (124,263,264). Otros estudios, en cambio, no pueden discriminar mediante la circunferencia de cintura solamente que dicho aumento no sea de causa subcutánea, visceral, o de ambas(265). En conclusión, la circunferencia abdominal es un parámetro sencillo de obtener que se asoció de forma independiente con el grado de insulín-resistencia, siendo la variable de mayor valor ponderado en el modelo de regresión lineal. A su vez, es un parámetro con una alta capacidad diagnóstica, comparable con el IMC para la detección de sujetos MPO, por lo que se podría considerar un marcador clínico de gran utilidad para la práctica médica habitual.

Si bien el diagnóstico de la *esteatosis hepática no alcohólica* se sustenta en la ecografía hepática y la valoración de transaminasas, en el presente estudio no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en relación con los valores de GOT, GPT o GGT. Con todo, y a diferencia de la *esteatohepatitis no alcohólica*, en el hígado graso no tiene por qué presentarse dichas alteraciones analíticas en las formas leves o moderadas (266).

La obesidad y la insulín-resistencia están relacionados con las alteraciones en el perfil lipoproteico, que pueden influir en el riesgo de ECV y DM2. Las partículas LDL pequeñas y densas, enroladas en el concepto *dislipemia aterogénica*, se asocian con el SM de forma independiente a la obesidad y al patrón inflamatorio (267) y están asociadas con un mayor riesgo de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular prematura (268,269). La determinación del tamaño de las lipoproteínas, determinada por RMN, puede ser trasladada a ciertos parámetros analíticos, como al cociente TG/HDL tanto en adultos como en adolescentes (270). En el presente estudio, no hubo diferencias entre los grupos en relación a niveles de Colesterol total, HDL, LDL, ApoB o ApoA1, mientras que sí se evidenció niveles significativamente mayores de TG en los MPO así como un cociente TG/HDL mayor de 2, asociándose este último de forma independiente al grado de insulín-

resistencia en el *modelo global*. La estimación de este cociente y su relevancia fisiopatológica podría ser de gran utilidad en la práctica médica diaria para la discriminación de sujetos metabólicamente patológicos asintomáticos. Si bien está ampliamente descrita en la literatura, guías como la ESH 2019 de dislipemia (170) no contempla la realización de un cociente tan sencillo entre las determinaciones rutinarias de estimación del riesgo cardiovascular, presentando una práctica enfocada a la valoración de los niveles de LDL.

En relación al patrón inflamatorio anteriormente comentado, la PCR-US se ha asociado con los parámetros del SM y se ha establecido como un marcador de riesgo independiente pero no causal de las enfermedades cardiovasculares, añadiendo valor pronóstico de riesgo de la misma (271). Estudios previos sugieren que los pacientes con MHO muestran elevaciones significativas de PCR-US respecto a sujetos con normopeso, reforzando la condición *patológica* del sujeto obeso independientemente de su fenotipo. Respecto a los sujetos obesos, existen discrepancias en la literatura respecto a la presencia de diferencias entre los sujetos MHO y MPO. Un estudio en población española que incluyó 3844 sujetos entre los 35-74 años, con un punto de corte de HOMA-IR de 3,8 similar al del presente trabajo, no encontró diferencias significativas entre los grupos en relación a la PCR-US, mientras que en un estudio brasileño que incluyó 5519 sujetos se apreciaron diferencias entre los sujetos MHO con los sujetos delgados sanos así como con los MPO, sugiriendo que los pacientes MHO son un estado intermedio en relación con el proceso inflamatorio (272-274). En el presente estudio, los sujetos MPO mostraron mayores niveles de PCR-US de forma significativa mostrando una asociación positiva moderada ($r=0,37$, $p<0,05$) con el grado de insulín-resistencia, rozando la significación estadística como predictor independiente en la evaluación analítica, pero sin participación en el *modelo global*. La ausencia de sujetos con normopeso no permitió evaluar si dichas diferencias están incluidas en un espectro continuo de enfermedad.

En concordancia con el estudio español, una cohorte austríaca que evaluó a 299 sujetos con edades comprendidas desde los 8 a los 60 años con evaluación analítica, bioimpedanciométrica y estudio carotídeo presentó diferencias de PCR-

US entre sujetos sanos delgados y sujetos obesos, no mostrando diferencias significativas entre los diferentes fenotipos de obesidad. Por otra parte, el modelo de regresión logística identificó el ácido úrico como el mejor predictor de síndrome metabólico y posible mediador fisiopatológico en la transición de MHO a MPO; si bien no valoró la insulin-resistencia como criterio clasificador de MPO (275). Los niveles de ácido úrico a menudo están elevados en los sujetos con SM, evidenciándose una asociación independiente positiva tanto con los factores de riesgo de SM como de insulin-resistencia (276). Sin embargo, ninguno de las propuestas diagnósticas de SM lo incluyen como criterio al uso. Se especula que la hiperuricemia está condicionada por los fenómenos fisiopatológicos de insulin-resistencia, con las alteraciones subyacentes a nivel inflamatorio y de disfunción endotelial y reducida liberación de NO, donde se induce un anómalo aumento de la actividad de la xantina oxidasa entre otros procesos relatados. De hecho, existen estudios que relacionan los niveles de ácido úrico con el grado de disfunción endotelial (277). Pese a la extensa evidencia científica que vincula la hiperuricemia con aumento del riesgo cardiovascular, existen pocos estudios de intervención que evidencien un beneficio clínico cardiovascular tras la adición de un hipouricemiante como alopurinol, con resultados contradictorios en insuficiencia cardíaca por ejemplo (278,279) o directamente contraindicados por aumento del riesgo de muerte con febuxostat (280). Por todo ello cabe plantearse si el ácido úrico es un factor de riesgo o un marcador de enfermedad cardiovascular. En el presente estudio, los sujetos MPO presentaron cifras más elevadas de ácido úrico de forma significativa, con valores promedios mayores a 6 mg/dl, límite actualmente establecido dentro de la normalidad, presentando una correlación con el HOMA-IR moderada positiva ($r = 0,49$, $r_{\text{hombre}} = 0,057$, $r_{\text{mujer}} = 0,60$, $p < 0,01$), siendo el único parámetro analítico asociado de forma independiente al índice de insulin-resistencia, pero sin participación en el *modelo global* de insulin-resistencia. Es por ello por lo que el ácido úrico, en el contexto de una evaluación completa, podría ser de utilidad en la identificación de pacientes MPO jóvenes dado que actualmente no está incluido en ninguno de los criterios de SM.

En la literatura existen estudios que al comparar sujetos jóvenes con normopeso versus con exceso de peso muestran diferencias en el GIM y en la PWV como fenómeno de afectación cardiovascular subclínica (243). Otros estudios en población en edad media y avanzada que comparan a sujetos MHO vs MPO muestran diferencias en el grosor carotídeo (244), mientras que otros estudios modifican dicha relación al incluir en la valoración el CRF, que atenúa dicha asociación positiva (282). Asimismo, existen evidencias donde el sujeto MHO presenta un aumento del GIM respecto a población con normopeso, estableciendo nuevamente que el perfil MHO no sería un fenotipo protector frente a la enfermedad cardiovascular (283). En el presente estudio, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ni los parámetros obtenidos fueron predictores en los estudios de regresión, debiéndose tener en cuenta el limitado número de sujetos del presente estudio que pudiera no objetivar dichas diferencias, así como la ausencia de controles con normopeso.

En el presente estudio los sujetos MPO mostraron de forma significativa mayores niveles de PA tanto sistólica como diastólica tanto a nivel braquial como en la estimación central, con un índice de aumento más elevado en los sujetos MPO. Sin embargo, a nivel central no se evidenció diferencias en la presión de pulso. Asimismo, los sujetos MPO presentaron mayores valores de las presiones medias sistólicas, diastólicas, área bajo la curva sistólica y diastólica (PTI). Tanto el índice de viabilidad miocárdica Buckberg-SEVR como la PWV, más elevada en los sujetos MPO, rozaron la significación estadística. Estudios previos han asociado el SM con un incremento de la presión de pulso aórtico e índices de aumento (284), de la rigidez arterial en sujetos tanto normotensos como hipertensos (285) así como en aquellos sujetos clasificados según las diferentes definiciones de SM (286). Asimismo, en sujetos no diabéticos se ha asociado de forma independiente los niveles de insulín-resistencia con la PWV (287). Como se ha comentado anteriormente el índice de aumento se eleva a partir de la mediana edad, de forma más marcada en mujeres que en hombres, conduciendo a un aumento de la PAS como causa principal de HTA esencial incidente en la población que envejece.

El análisis pormenorizado de los componentes de la onda de pulso mostró que pese a no haber diferencias en la PP aórtica entre grupos, el análisis en sujetos MPO mostró un índice de aumento más elevado, con un componente T_1 más precoz. Este último se postuló como un predictor independiente en la valoración del sujeto con insulín-resistencia en el *modelo global*. El papel de un componente T_1 más precoz no está formalmente establecido en la literatura. Un estudio reciente en niños y adolescentes evaluó parámetros hemodinámicos centrales en sujetos normotensos respecto a hipertensos, con un componente T_1 más precoz en hipertensos, pero un componente P_1 más elevado, a diferencia del presente estudio así como un P_2 más elevado (288). En el presente estudio no hubo diferencias entre los componentes T_2 y T_r entre los grupos, ajustados por edad y sexo.

Tradicionalmente, se ha establecido que el índice de aumento depende tanto del momento como de la amplitud de la onda reflejada y se ha empleado como se ha comentado anteriormente como equivalente a la PWV dada la suposición de que PWV mayores (como la causada por la rigidez arterial con la edad) inducen ondas reflejas más tempranas, siendo su superposición sistólica el determinante del aumento de la presión de pulso. Sin embargo, estudios recientes han cuestionado la participación de la onda refleja (y no de la rigidez arterial valorada por PWV), evaluando que el reflejo no se ocasiona en un punto fijo de la anatomía como pudiera considerarse clásicamente, teniendo en cuenta que la *distancia efectiva de reflejo* está condicionada por la anatomía y funcionalidad del árbol vascular. Así, en niños dicha distancia está alargada pues presentan un aumento del tamaño corporal relativo, mientras que en adultos ésta también se alarga pues la aorta adquiere una rigidez similar a la de las arterias y arteriolas musculares, condicionando que la transmisión de la onda se propague distalmente antes del rebote y, por tanto, el tiempo reflejo T_r se mantiene en un estrecho rango a lo largo de la vida. El índice de aumento crece durante la infancia, aumenta rápidamente entre los 20 y 40 años, para luego estancarse o caer más allá de los 60 años. En cambio, la presión de pulso, la PWV aórtica y la amplitud de la onda anterógrada aumentan levemente antes de los 40 años y luego aumenta drásticamente tras los 60 años, cuando el riesgo cardiovascular aumenta

exponencialmente. Así pues, según los autores, es poco probable que la reflexión excesiva de la onda explique de forma marcada el aumento de la presión de pulso relacionado con la edad.

Complementando a lo descrito anteriormente, estudios de modelización matemática aplicadas *in vivo* establecieron que los mayores componentes de la presión de pulso fueron la función ventricular y la distensibilidad vascular, esta última subrogado a la PWV, que revela un aumento de las resistencias periféricas (289,290).

Estudios *in silico* que trabajaron conjuntamente con estudios de flujo y volumen han determinado que la altura del primer hombro de la presión de pulso o P_1 está determinado por el producto de la PWV y la velocidad del flujo aórtico (U_1) en el momento T_1 , mientras que la altura de P_2 está determinado por el producto de la PWV aórtica y el volumen de eyección en el momento T_2 (V_2) (291). Asimismo, se ha concluido que en T_1 , se produce el momento de máximo flujo aórtico (292). Dado que en ausencia de enfermedad valvular aórtica o del tracto de salida del VI la presión durante la sístole se aproxima a la presión aórtica central (221), la presión a la que se somete el VI estaría condicionada por la postcarga (en buena parte debida a las RVS), y por tanto, en cierta medida reflejada en la PA diastólica. Así, la presión resultante total en el momento T_1 viene determinada por la suma de P_1 y la presión diastólica, que fue significativamente mayor en los sujetos MPO (100,28 vs 111,15, $p = 0,03$), datos no mostrados. Finalmente, atendiendo a trabajos previos que aproximan que el cociente $P_2/P_1 \sim V_2/U_1$, el presente estudio mostró diferencias que rozaron la significación estadística entre los sujetos MHO y MPO (1,89 vs 2,06, $p=0,06$; datos no mostrados).

Por todo ello, cabe hipotetizar que en los sujetos MPO la dinámica ventricular pudiera estar modificada por la postcarga, que condicionaría que el VI tenga que realizar una mayor presión para vencer esta resistencia al flujo, ocasionando los clásicos cambios de remodelado ventricular y aumento de masa miocárdica asociados a los fenómenos hipertensivos. Dicho aumento de la postcarga generaría un relativo descenso del flujo aórtico máximo con un punto de equilibrio de la primera onda de presión más precoz, ocasionando una alteración

en la relación de las distintas fases eyectivas con un retraso en la eyección del volumen ventricular, pero sin afectar a la duración de ésta. Esto condicionaría, en la segunda fase de la onda de presión de pulso, un aumento desproporcionado de la presión, resultando en un índice de aumento más elevado (291). En este sentido, estudios previos han evaluado que la presión diastólica es un determinante del índice de aumento y del PWV en jóvenes sanos (293).

En relación a lo anterior, los sujetos MPO presentaron valores de T_1 menores de forma significativa y este componente T_1 se asoció de forma moderada con el propio componente P_1 ($r= 0,62$, $p<0,001$), con el índice cardíaco y el pulso de oxígeno durante la carga máxima estimado ($r= 0,51$, $p=0,003$), con el porcentaje de masa libre de grasa ($r= 0,56$, $p=0,001$) y negativamente con las RVS durante el máximo esfuerzo estimado ($r=-0,40$, $p=0,02$), con el IMC ($r=-0,38$, $p=0,03$), así como al HOMA-IR, anteriormente comentado; datos no mostrados.

Esta formulación es contraintuitiva respecto a lo descrito en la bibliografía en relación con el incremento del GC y del SV en los sujetos con mayor IMC. La obesidad ha sido caracterizada clásicamente como un estado con elevado volumen sanguíneo, un árbol vascular agrandado y un aumento de las demandas metabólicas debido a un TA excesivo, evaluándose dicho aumento del GC en relación a un aumento del volumen sistólico en vez de la frecuencia cardíaca (114,294). Estudios comparando niños y adultos sanos delgados con sujetos con sobrepeso u obesidad muestran el aumento del GC y del SV (295,296). Sin embargo, la evaluación entre sujetos con diferentes grados de IMC elevada, y más en el contexto del sujeto metabólicamente sano, es más controvertido. Estudios que comparaban sujetos jóvenes y en edad media de la vida con obesidad clase II versus clase III apreciaron similar GC pero menor índice cardíaco en los sujetos más obesos durante el ejercicio, relacionándolo con una alteración de la relajación ventricular (297,298). Estudios recientes, incluyendo un estudio con muestreo poblacional relacionó el aumento del GC y del volumen latido en la obesidad en relación a un aumento de la masa libre de grasa más que con cualquier otra variable antropométrica, que en condiciones normales es mayor de forma absoluta en sujetos obesos respecto a sujetos con normopeso (296). Asimismo, hay estudios

que no encontraron relación entre el IMC y el GC cuando se consideraba la superficie corporal (índice cardíaco o índice volumen latido)(299).

Para la evaluación de la función ventricular, clásicamente se ha empleado en los estudios ergoespirométricos el concepto *pulso de oxígeno*, resultado del cociente de VO₂ consumido y de la HR alcanzada en dicho momento. Este pulso de oxígeno representa la cantidad de oxígeno consumido por el cuerpo en cada latido y permite realizar una aproximación del volumen latido del sujeto. Por otra parte, el cociente del VO₂ consumido y la diferencia arteriovenosa de O₂ proporciona una estimación del GC. Sin embargo, dado que para el cálculo de la diferencia arteriovenosa de O₂ se requieren métodos cruentos arteriales y venosos, diversos estudios han evaluado la obtención teórica de dicho valor en función del porcentaje máximo de consumo de O₂ en las distintas fases ergoespirométricas, pues esta diferencia arteriovenosa se incrementa desde el reposo al máximo esfuerzo en relación con la extracción tisular de O₂, desde el 30% hasta el 80%. Para dicha estimación, el presente estudio empleó la fórmula de Wasserman, que evaluó sujetos sanos y con insuficiencia cardíaca, mostrando una alta correlación con la determinación directa, mientras que otros estudios evaluaron sujetos entrenados y no entrenados, en base al mismo concepto teórico (179,300). Los sujetos MPO del presente estudio presentaron significativamente valores más bajos de pulso de oxígeno en las distintas fases ergoespirométricas incluyendo el reposo en bipedestación. Asimismo, el pulso de oxígeno presentó una correlación moderada con la masa libre de grasa ($r=0,57$, $p<0,001$), con la masa esquelética apendicular ($r=0,614$, $p<0,001$), componente P₁ ($r=0,62$, $p<0,001$) y negativamente con el índice de aumento ($r=-0,44$, $p=0,01$); datos no mostrados. No se apreciaron diferencias respecto al GC calculado, pero sí con el índice cardíaco (GC ajustado por la superficie corporal total) tanto en reposo como en el máximo esfuerzo, siendo inferior en los sujetos MPO, pese a la mayor taquicardia registrada durante la ergometría. Cabe plantearse en este contexto, si el entrenamiento físico de los sujetos puede condicionar estas diferencias entre sujetos con sobrepeso y obesidad. Estudios en atletas evidenciaron que la mejoría del volumen latido fue en relación fundamentalmente con la mejoría del relleno ventricular, que está deteriorado en

el típico patrón diastólico ventricular evidenciado en los sujetos con exceso de peso (301). Por todo ello, cabe plantearse si la relación del GC con el IMC pueda tener una relación en forma de *U invertida*, donde los IMC extremos presenten las menores cifras de GC, en contra de la relación lineal del GC con el IMC previamente establecida.

Una de las limitaciones del estudio es la estimación teórica de la diferencia arteriovenosa de O₂ para el cálculo del GC, pues la condición de sobrepeso-obesidad puede condicionar una diferente extracción de O₂ por parte de los tejidos a los anteriormente citados. A este respecto, existe escasa evidencia respecto a las diferencias entre sujetos con distintos grados de obesidad. Un estudio que evaluó comparativamente sujetos con normopeso respecto a obesos evidenció diferencias durante el ejercicio pero no en reposo (302). Otra de las limitaciones a la hora de evaluar la función ventricular en el ejercicio es la heterogeneidad de los estudios que evalúan la CRF en sujetos obesos, ya sea por la edad, intensidad, el método de evaluación (ergociclómetro o tapiz rodante), grados de sobrepeso, patología concomitante (presencia o no de FRCV, criterios de SM o insulín-resistencia) o los diferentes métodos para la estimación, invasiva o no invasiva, del GC.

Se ha evidenciado que la CRF y la obesidad son predictores independientes para la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, la mayoría de los estudios que muestran asociaciones entre la adiposidad y la mortalidad no tienen en cuenta el CRF como factor confusor, siendo las encuestas de actividad física una herramienta útil pero que presenta limitaciones respecto al CRF, como puede ser el sesgo de recuerdo (303). Estudios previos muestran que una mejor CRF a cualquier edad es un predictor de presentar un perfil cardiometabólico más saludable, así como una menor enfermedad cardiovascular y mortalidad por CVD (304,305). Sin embargo, pocos estudios valoran la CRF en pacientes obesos en relación a criterios de MHO, y en gran parte de ellos solamente son seleccionadas mujeres (306), con escasa representatividad de adultos jóvenes. Una revisión sistemática de 12 trabajos empleando sujetos adultos con edades medias superiores a la cuarta década concluyó que los valores más elevados en la CRF caracterizan al fenotipo MHO (307), mientras que estudios de intervención apoyan que el ejercicio

físico, que mejora los niveles de CRF, permite pasar desde MPO a MHO (308). En el presente estudio, los sujetos MHO mostraron mayores METS alcanzados en el tapiz rodante, así como un significativo mayor consumo de VO_2/kg pico y esta diferencia se mantiene al considerar el índice estimado VO_2/kg masa magra, rozando la significación estadística. Sin embargo, otros estudios otorgaron una escasa mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria en sujetos MHO (1-2 ml/kg de diferencia), mientras que en el presente estudio la diferencia fue de 5,97 ml/kg. La insulín-resistencia, una característica fundamental de los pacientes MPO, mostró una correlación moderada negativa con el VO_2 pico ($r = -0,438$; $r_{\text{hombres}} = -0,628$; $r_{\text{mujeres}} = -0,203$), siendo el VO_2 pico un predictor independiente en la evaluación de la insulín-resistencia mediante parámetros ergoespirométricos. Estudios previos han evaluado dicha correlación entre insulín-resistencia y CRF en sujetos de mediana edad, hipotetizando que ello está en relación con el depósito graso hepático de los sujetos estudiados (309) así como proporcionalmente a la cantidad de grasa abdominal de los sujetos pudieran eliminar con el ejercicio, pero no directamente con la CRF (310). En el presente estudio el modelo de regresión que incluye todas las técnicas para predecir el grado de insulín-resistencia obtuvo que la circunferencia de cintura y el cociente TG/HDL-c, correlacionados con la presencia de grasa abdominal, así como con el patrón característico de dislipemia aterogénica se asociaron de forma independiente a mayor grado de insulín-resistencia, no así el CRF (**Tabla 33**).

Evaluando la FC como un marcador indirecto de actividad simpática, con las limitaciones anteriormente comentadas (74), destaca el aumento progresivo de la frecuencia cardíaca en ambos grupos desde el decúbito hasta el ejercicio máximo, evidenciándose diferencias significativas, a favor de una mayor taquicardia en los sujetos MPO en la sedestación, en la FC máxima y en la FC obtenida a los 5 minutos en la recuperación. Cabe destacar que cuando se practicó la ecografía carotídea, donde se aplica una presión sobre el seno carotídeo, causó una disminución de la frecuencia cardíaca en los MHO que no presentaron los sujetos MPO, originando diferencias significativas en la FC durante esta exploración entre ambos fenotipos (**Figura 30**). La regulación de la FC por el SNS

y su relación con el fenómeno barorreceptor se ha descrito previamente. Los sujetos obesos presentan una menor sensibilidad de los reflejos barorreceptores, pudiendo ocasionar una menor respuesta a los fenómenos hipertensivos de forma transitoria, así como una menor respuesta bradicardizante ante los cambios posturales. Estudios experimentales en humanos obesos normotensos han evidenciado el aumento de la actividad MSNA y su relación con niveles incrementados de insulina y angiotensina II, especulándose su efecto deletéreo sobre la PA a largo plazo (71). Esta menor sensibilidad barorreceptora se ha relacionado con un aumento del RCV así como con diversas mediciones antropométricas y bioquímicas, entre ellas HOMA-IR y PCR-US, mientras que estudios experimentales han relacionado una disminución del reflejo barorreceptor con el aumento de la actividad simpática sobre la parasimpática con un predominio de la baja frecuencia sobre la alta frecuencia en estudios de HRV (74,311,312). Cabe destacar que tanto la FC en sedestación como la FC máxima con el esfuerzo se asociaron de forma independiente para predecir la insulin-resistencia de los sujetos MPO, siendo la FC máxima integrante del *modelo final*. Un estudio que evaluó más de 5700 sujetos sanos con seguimiento a 23 años, evidenció un mayor riesgo de muerte súbita en aquellos sujetos con una FC en reposo mayor de 75lpm y se incrementaba el riesgo de muerte conforme aumentaba la diferencia entre la FC en el máximo esfuerzo y el reposo, como reflejo de una alteración del balance autonómico (313).

Este fenómeno en relación con los cambios posturales se reproduce parcialmente en la evaluación de las cifras tensionales periféricas, siendo más elevadas en los MPO. La PAS en el máximo esfuerzo alcanzó la significación estadística, mientras que la PAD solamente la alcanzó en la sedestación. Pese a que no existe un criterio estandarizado para la definición de respuesta hipertensiva al ejercicio (RHE), entendida como aquella respuesta de la PA anormal que puede desarrollarse durante la prueba y la recuperación, los sujetos MPO presentaron de media cifras superiores a las 210 mmHg que podrían representar una respuesta exagerada y un mayor riesgo futuro de complicaciones cardiovasculares (314). Diversos estudios apoyan que la RHE está condicionada por una anómala respuesta

vasodilatadora por disfunción endotelial, una hiperactivación del sistema simpático que origina una respuesta cronotropa e ionotropa positiva, redistribución vascular mediante el componente arteriolar y un rebalance electrolítico que introduce agua y potasio en la musculatura, activando asimismo el eje renina-angiotensina-aldosterona. Esta respuesta adrenérgica está estimulada por los estados de deficiencia insulínica relativa o absoluta, así como en los fenómenos de hipoxemia (315,316). Estas diferencias en PA y FC redundan en diferencias en el *Doble producto*, que es el resultado de la multiplicación de la TAS por la FC, y que se ha relacionado con el consumo miocárdico de oxígeno, siendo más elevado en los sujetos MPO del presente estudio, tanto en el máximo esfuerzo como en sedestación.

La evaluación de la postcarga, ya sea por las RVS o la PAD como marcador subrogado, es de interés en el presente estudio. Los pacientes MPO presentaron un iRVS calculado en bipedestación en reposo y en máximo esfuerzo mayor que los sujetos MHO. Cabe destacar la presión media diastólica (MPd) del estudio hemodinámico central como un parámetro asociado de forma independiente en el *modelo global* de regresión lineal para predecir la insulín-resistencia. Además, este parámetro se asoció fuertemente con la PWV ($r=0,69$, $p<0,001$) y de forma moderada con el cociente RER a los 5 minutos ($r= 0,62$, $p=0,001$), con el cociente TG/HDL ($r=0,55$, $p=0,001$), el IMC ($r=0,50$, $p=0,003$) y ácido úrico ($r=0,46$ $p=0,005$), datos no mostrados. El papel de la actividad adrenérgica en la génesis de la HTA está en discusión, pero estudios previos han evidenciado que, en los estadios iniciales de la hipertensión en sujetos jóvenes, la actividad simpática está elevada, con una FC incrementada, que frecuentemente estuvo asociada con elevaciones plasmáticas de adrenalina y en las determinaciones microneurográficas. Datos procedentes del estudio Framingham han evaluado que los sujetos jóvenes con taquicardia en reposo son más proclives a desarrollar HTA en el futuro. Parece que la determinación adrenérgica está elevada en los sujetos de mediana edad, pero no en los de edad más avanzada. Cuando se evalúa al sujeto obeso, se ha descrito que tanto los sujetos normotensos como los hipertensos presentan una hiperactividad simpática marcada por un elevado pero similar spillover renal de noradrenalina,

mientras que el spillover cardíaco está disminuido en los primeros y aumentado en los segundos, al igual que los sujetos con normopeso hipertensos. Se plantea pues que la contribución de la actividad simpática renal para el desarrollo de la HTA en los sujetos obesos no es tan importante como lo es en los sujetos con normopeso (74). Asimismo, la evaluación de las resistencias vasculares periféricas podría ser un marcador indirecto de actividad adrenérgica. Estudios previos han evaluado mediante bloqueo ganglionar completo con Camsilato de trimetafán la respuesta de las RVS, obteniendo una caída exagerada en los sujetos obesos respecto a los sujetos con normopeso y dicha caída fue el doble en sujetos obesos hipertensos respecto a normotensos, teorizando que la respuesta exagerada simpática contribuye a la PA en normo e hipertensos obesos. Este estudio no mostró diferencias en los niveles de insulina (317).

La relación de causalidad entre la insulín-resistencia y la actividad simpática es motivo de debate. Existen diversos estudios previos que demostraron que la infusión de insulina causa un aumento de la MSNA y de la noradrenalina pero en cambio, no conducía a un incremento de la PA debido a la acción vasodilatadora directa de la insulina en sujetos sanos (318). Sin embargo, en los sujetos obesos e hipertensos, esta relación está alterada a favor de la vasoconstricción, evidenciándose en los sujetos insulín-resistentes obesos un déficit de vasodilatación muscular esquelético (319). Sin embargo, otro estudio con un diseño de bloqueo similar al comentado pero empleando el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, considerada *patrón oro* para la valoración de la insulín-resistencia, evidenció tras el bloqueo una mejoría de la insulín-resistencia, atribuyendo un fenómeno de causalidad donde la actividad adrenérgica ejerce los fenómenos de resistencia insulínica (320), teorizándose que una vasoconstricción simpática incrementada disminuye la captación de glucosa del músculo esquelético, promoviendo el hiperinsulinismo compensador.

En el mecanismo vasoconstrictor-vasodilatador de los territorios vasculares periféricos, cabe plantearse, además, los metaborreflejos anteriormente citados, donde los sujetos obesos presentan alteraciones vasomotoras mediadas, entre otras, por una menor respuesta endotelial, relacionado con la propia insulín-

resistencia (321,322). Cabe destacar del presente estudio, la asociación moderada entre el grado de insulín-resistencia y el cociente RER a los 2 minutos de la recuperación (y rozando la significación estadística en el momento de mayor esfuerzo), siendo además un parámetro asociado de forma independiente con el mismo en la evaluación ergoespirométrica, y que denota niveles más elevados de metabolismo anaeróbico en los sujetos MPO. En este sentido, una cohorte finlandesa de 1741 sujetos con edades comprendidas entre los 30-45 años, que empleó los criterios de síndrome metabólico de la IDF y ATP-III así como la definición de insulín-resistencia de la *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), evidenció que los sujetos con síndrome metabólico y/o aquellos con insulín-resistencia respecto a su población de referencia, presentaron menor índice latido (volumen sistólico ajustado por superficie corporal), mayores resistencias vasculares periféricas y mayor velocidad de onda de pulso (286), en concordancia con los resultados de este trabajo.

Cabe plantearse por tanto que los sujetos MPO del presente estudio, que presentan valores más elevados de insulín-resistencia, PCR-US, cociente aterogénico, ácido úrico y datos indirectos de activación simpática, podrían presentar más fenómenos proinflamatorios y de disfunción endotelial que contribuyan a una alteración de los reflejos metabólicos propios de los territorios vasculares periféricos, condicionando un balance pro-vasoconstrictor, repercutiendo en una elevación de la postcarga y condicione los fenómenos descritos tanto a nivel hemodinámico central como en la respuesta ergoespirométrica.

El empleo de una herramienta de screening para detectar aquellos sujetos jóvenes con exceso de peso *patológico*, entendida aquella con fenómenos de insulín-resistencia o SM, podría ser de utilidad para iniciar medidas de prevención primaria. El IMC, la circunferencia de cintura, la FC en sedestación y el doble producto fueron las variables con mayor AUC. Cabe destacar respecto al IMC que los hombres presentaron un punto de corte en el rango del sobrepeso, mientras que el de las mujeres fue más elevado, en el rango de la obesidad grado I (29,88 kg/m²). Asimismo, el punto de corte de la CC obtenido en los sujetos de la muestra

fue de 107 cm tanto para hombres y mujeres, considerablemente mayor que el establecido en los criterios de SM. Por último, el empleo de la FC en sedestación arrojó el AUC más elevado, con punto de corte de 79 y 82 lpm para hombres y mujeres, respectivamente. Como se ha mostrado anteriormente, la FC en reposo podría ser un indicador de actividad simpática que podría emplearse como marcador de riesgo de sufrir una condición MPO, y a largo plazo, complicaciones cardiometabólicas (313).

Como conclusión, el presente estudio ha evidenciado que los sujetos MPO se caracterizan por un perfil metabólico desfavorable, con aumento de los parámetros inflamatorios, índices de dislipemia aterogénica y de ácido úrico, que redundan en una circunferencia de cintura más elevada, variable de fácil medición, representativa del patrón de acúmulo de grasa visceral. Ello podría condicionar un balance vasoconstrictor periférico en relación con una actividad simpática aumentada, manifestada por una taquicardización relativa tanto en reposo como en el máximo esfuerzo y recuperación, junto a una insensibilidad barorrefleja y una respuesta hipertensiva al ejercicio exagerada. El aumento de la postcarga podría ser un componente fundamental en un vaciado ventricular alterado, que condicione un flujo aórtico más precoz y un índice de aumento más elevado. Pese a las diferencias manifiestas en la capacidad cardiorrespiratoria entre ambos fenotipos, el consumo máximo de oxígeno no fue un parámetro independiente en el modelo global de regresión, que justifica el 87% de la variabilidad de la insulino-resistencia en los sujetos del presente estudio.

5.2.2 CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA EN SUJETOS CON EXCESO DE PESO

El presente estudio ha evaluado adicionalmente los determinantes que caracterizan la diferente respuesta cardiorrespiratoria en los sujetos con exceso de peso.

Estudios previos han evidenciado que la FC en decúbito se asocia de forma inversa con la CRF y con el pronóstico en población general, incluyendo adultos jóvenes y en sujetos con enfermedad cardiovascular (323,324), generándose estimaciones de la CRF en población general a partir de una combinación de edad,

actividad física e IMC (325). En el presente estudio, la FC en sedestación presentó una asociación negativa moderada con la CRF, seguido del IMC y la circunferencia de cintura. En cambio, en la RLM para predecir la CRF a partir de los parámetros clínicos solo la circunferencia de cintura fue un determinante independiente, y ninguno de los parámetros participaron en el modelo final que empleó todas las técnicas del estudio.

Cuando se analizaron los parámetros analíticos del estudio, cabe destacar la asociación moderada-fuerte negativa de la PCR-US, incluso mayor que la correspondiente con los valores de creatinina, vinculados con la masa muscular, siendo la PCR-US un determinante independiente en la RLM, mientras que la creatinina no alcanzó la significación estadística. Estos resultados, independientemente del nivel de adiposidad de los sujetos, fueron congruentes con estudios previos. Se ha observado correlaciones moderadas negativas entre la PCR-US y el VO₂max en niños mientras que, en adultos asintomáticos, con y sin presencia de FRCV, se ha relacionado de forma independiente marcadores inflamatorios como la PCR-US, la IL-6 y fibrinógeno con una menor VO₂max. Se ha descrito que la actividad física, que condiciona la actividad cardiorrespiratoria, ocasiona una elevación de la capacidad antioxidante tanto in vivo como en modelos de experimentación animal, reduciendo la susceptibilidad de la oxidación de las LDL así como la mejoría de la disfunción endotelial con aumento de la liberación de NO y un descenso de la expresión de las moléculas de adhesión leucocitarias (326,327).

Asimismo, en relación con la actividad física y la mejora de la CRF, una revisión sistemática que evaluó el efecto de la actividad física sobre la PWV y la GIM evidenció que en sujetos adultos que presentaban una mayor mejoría del VO₂max se producía una mayor reducción de la PWV (328). Cabe destacar que dicha revisión presentó gran heterogeneidad respecto a la edad de los sujetos seleccionados, su condición premórbida y la intervención, así como el cambio del VO₂max, pero dicho efecto fue descrito en aquellos estudios realizados en sujetos sanos como con exceso de peso, salvo obesidad mórbida; mientras que estas diferencias no fueron apreciadas en sujetos jóvenes sanos con normopeso ni con

alteraciones metabólicas (329). En dicho sentido, cabe destacar en el presente estudio la asociación moderada negativa del índice de aumento y del PWV ($r=-0,61$ y $r=-0,41$ respectivamente). Sin embargo, tanto en el modelo de RLM en relación a la evaluación hemodinámica central así como en el *modelo global*, solo la PWV fue un determinante independiente negativo para el VO₂ pico.

El índice Buckberg de viabilidad endocárdica presentó una correlación moderada positiva con el VO₂pico ($r=0,57$, $p< 0,001$). Es llamativo que este índice no fue un determinante independiente en el modelo de la técnica hemodinámica central, pero en cambio, sí participó en el *modelo global* que recoge todas las técnicas de evaluación de los sujetos. Buckberg argumentó que el área entre las presiones diastólicas aórticas y ventricular (DPTI) representa el aporte de oxígeno al miocardio, mientras que el área bajo la curva de presión ventricular sistólica (SPTI) representa la demanda o necesidad de O₂ por el miocardio. Por tanto, la ratio aporte/demanda de O₂ se correlaciona con el flujo subendocárdico/epicárdico. En adultos, la masa ventricular izquierda depende del sexo, edad y estado físico; y ésta a su vez está relacionada de forma lineal con el consumo miocárdico de oxígeno en reposo. El índice Buckberg se ha empleado en la cardiopatía isquémica, donde un ratio $< 45\%$ en corazones normales y $< 80\%$ en corazones hipertróficos puede denotar isquemia subendocárdica (330). Por otra parte, estudios de rehabilitación cardíaca mostraron que aquellos sujetos con un índice de Buckberg más favorable mostraron mayor índice volumen latido y mayor capacidad cardiorrespiratoria, que implica no solo al corazón, sino una mejora a nivel circulatorio, respiratorio, muscular, autonómico y reducción de factores proinflamatorios. Asimismo, cabe destacar que el índice Buckberg puede estar negativamente influenciado por la rigidez arterial y el aumento de las resistencias periféricas (331). Por todo ello, cabe hipotetizar que un índice Buckberg desfavorable, adquirido en el estudio hemodinámico central en reposo, podría correlacionarse con una mayor demanda de O₂ por un aumento de la masa ventricular desproporcionada que podría ocasionar un menor rendimiento cardíaco condicionando una menor CRF.

En el presente estudio, el consumo VO_2pico se asoció de forma fuerte y negativa con el porcentaje de masa grasa ($r=-0,78$, $p<0,001$) y de forma moderada con el índice de masa muscular esquelética y la masa libre de grasa estimada ($r=0,58$, $p<0,001$ y $r=0,52$, $p<0,001$ respectivamente). Sin embargo, solo el porcentaje de grasa fue un determinante independiente de VO_2pico evaluando la técnica bioimpedanciométrica, pero no estuvo presente en el *modelo global*. Diversos estudios de asociación corroboran esta relación negativa entre la CRF y el porcentaje de grasa tanto en adultos como jóvenes con y sin obesidad (332–334). Sin embargo, existe controversia respecto a si existen diferencias entre sujetos con normopeso y sobrepeso en relación con la VO_2pico cuando se ajusta por la masa libre de grasa, planteándose que el consumo de VO_2pico ajustado al peso está penalizado por el exceso de peso de grasa, pero que los sujetos, independientemente de su peso, presentan similar capacidad cardiorrespiratoria en relación con su masa magra (298). En este sentido, la heterogeneidad de las poblaciones a estudio, así como la comorbilidad presente en los sujetos podría conducir a diferencias entre los distintos estudios. En el presente estudio, los sujetos MPO mostraron menores valores de VO_2/kg de masa magra. Por otra parte, los parámetros de composición corporal no mejoraron el coeficiente de determinación R^2 del modelo global.

Así pues, considerando una evaluación multidisciplinar, parámetros inflamatorios como la PCR-US así como aquellos procedentes del estudio hemodinámico central como el índice de viabilidad subendocárdica Buckberg y la PWV fueron determinantes que se asociaron de forma independiente con la respuesta cardiorrespiratoria de los sujetos jóvenes con exceso de peso evaluados en el estudio. Ello podría poner de relieve la importancia de los mecanismos proinflamatorios y de disfunción endotelial evaluado en las diferentes condiciones mórbidas anteriormente citadas, independientemente de la masa grasa de los sujetos, y su repercusión tanto a nivel vascular como miocárdica. Todo ello recalca la probable importancia de un apropiado ejercicio físico para disminuir estos fenómenos subyacentes que redundan finalmente en una mejoría de la CRF.

6. CONCLUSIONES

En relación con una muestra de sujetos jóvenes con exceso de peso, la presente tesis concluye:

1. La insulín-resistencia, marcador fundamental de los sujetos metabólicamente patológicos, se asoció de forma independiente con la circunferencia de cintura, el cociente aterogénico TG/HDL, la frecuencia cardíaca máxima alcanzada y un menor componente T₁ aórtico.

La menor capacidad cardiorrespiratoria, evaluada por el consumo pico de oxígeno por kg de peso durante el máximo esfuerzo en la ergoespirometría, se asoció de forma independiente con la PCR ultrasensible, la PWV y un menor índice de viabilidad subendocárdica Buckberg.

2. Los sujetos con insulín-resistencia presentaron un IMC y porcentaje de grasa corporal promedio más elevados, mayores niveles de ácido úrico y un cociente TG/HDL superior, característico de la dislipemia aterogénica, que podrían ser marcadores analíticos del fenotipo patológico.

Además, presentaron cifras más elevadas de PAS y PAD, índice de aumento y PWV. El análisis pormenorizado de la onda de pulso mostró un componente T₁ y una primera onda aórtica P₁ menor, que podría ser ocasionado por un aumento de la postcarga que pudiera influir en la dinámica de eyección ventricular.

3. Los sujetos con insulín-resistencia presentaron una menor capacidad cardiorrespiratoria, determinada tanto por el consumo pico de oxígeno por kg de peso así como por el consumo pico de oxígeno por kg de masa magra en el momento de máximo esfuerzo durante la ergoespirometría.

Adicionalmente presentaron mayor taquicardia relativa tanto en reposo como en el máximo esfuerzo y recuperación, mayor insensibilidad barorrefleja, una respuesta hipertensiva exagerada durante el ejercicio y una menor disminución de las resistencias vasculares periféricas estimadas durante el esfuerzo, representativo de fenómenos de actividad simpática.

Estos sujetos presentaron un menor índice cardíaco y un mayor índice de resistencias vasculares sistémicas, inferido a partir del consumo de O₂, tanto en reposo como en el máximo esfuerzo.

Ambos bloques de información abren las hipótesis de: a) El proceso proinflamatorio y la disfunción endotelial podría reducir el efecto vasodilatador del metaborreflejo muscular generando un aumento de la postcarga; b) la relación del gasto cardíaco con el IMC pudiera tener forma de U invertida, donde los pacientes extremos en IMC presenten menores cifras de gasto cardíaco, en contra de la relación lineal previamente establecida.

4. La frecuencia cardíaca durante la sedestación fue el parámetro que mejor discriminó los diferentes fenotipos de exceso de peso, presentando los sujetos patológicos una frecuencia cardíaca en reposo mayor de 79 lpm y 82 lpm en hombres y mujeres, respectivamente.
5. La evaluación del grosor intimo-media mediante ecografía carotídea no fue de utilidad para la evaluación del fenotipo de exceso de peso en los sujetos comprendidos entre los 18 y los 35 años de la muestra.
6. El 50% de los sujetos de la muestra presentaron algún FRCV no conocido previamente como HTA o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, demostrando la importancia de aplicar políticas de salud pública enfocadas en sujetos jóvenes con exceso de peso para la prevención primaria de los FRCV.

7. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
2. Quetelet LAJ. A Treatise on Man and the Development of His Faculties. Cambridge University Press; 2013. 145 p.
3. de Toledo BJ, García-Mauriño AML, Martínez MS, Bueno AIM, Chércoles ER, Esteban MLP, et al. NUTRICIÓN DEL NIÑO MAYOR. OBESIDAD. 2012;43.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
5. Organización mundial de la salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. WHO | World Health Organization [Internet]. [citado 11 de enero de 2020]. Disponible en: http://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight/atlas.html
7. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet Lond Engl. 20 de agosto de 2016;388(10046):776-86.
8. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 6 de julio de 2017;377(1):13-27.
9. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. diciembre de 2018;6(12):944-53.
10. Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. Eur J Clin Nutr. febrero de 2003;57(2):201-8.
11. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. N Engl J Med. 2 de diciembre de 2010;363(23):2211-9.
12. GHO | By category | Prevalence of overweight among adults, BMI \geq 25, age-standardized - Estimates by World Bank income group [Internet]. WHO. [citado 11 de enero de 2020]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25AWBv?lang=en>
13. Organización mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
14. Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettnner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A., & Weinstein, C. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum [Internet]. 2011. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18806en/s18806en.pdf>
15. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en

- la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2016;69(6):579-87.
16. Márquez Díaz RR. Obesity: prevalence and relationship with educational level in Spain. *Nutr Clínica Dietética Hosp*. 2016;(3):181-8.
 17. Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Exceso de peso en España: situación actual, proyecciones para 2030 y sobrecoste directo estimado para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Cardiol*. noviembre de 2019;72(11):916-24.
 18. British Academy, Oxford University Press. Oxford dictionary of national biography. [Internet]. 2004 [citado 12 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.oxforddnb.com/>
 19. Pasca AJ, Montero JC. El corazón del Obeso. Buenos Aires (Argentina): Intermédica; 2015.
 20. González Jiménez E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr*. 1 de enero de 2013;60(1):17-24.
 21. Martínez AB, Caballero-Plasencia A, Mariscal-Arcas M, Velasco J, Rivas A, Olea-Serrano F. [Study of nutritional menus offered at noon school in Granada]. *Nutr Hosp*. junio de 2010;25(3):394-9.
 22. Organización Mundial de la salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a niños. 2010.
 23. ACTIVIDAD FÍSICA Y PREVALENCIA DE PATOLOGÍAS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. :29.
 24. Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr*. agosto de 2006;96 Suppl 1:S67-72.
 25. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years | NEJM [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa066082>
 26. Fernando CN, José GF. Etiopatogenia de la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de marzo de 2012;23(2):129-35.
 27. Ángel Aragonés Gallego. Capítulo 7. Obesidad [Internet]. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/ca-po7.pdf>
 28. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. En: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 21 de enero de 2020]. p. 151-84. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117316000429>
 29. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica* [Internet]. mayo de 2017 [citado 21 de enero de 2020];(8 Suppl). Disponible en: <http://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>
 30. Etxeberria U, Milagro FI, González-Navarro CJ, Martínez JA. Role of gut microbiota in obesity. :26.
 31. Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weigh. *Keio J Med*. 2011;60(1):1-9.

32. White DR, Widdowson EM, Woodard HQ, Dickerson JW. The composition of body tissues (II). Fetus to young adult. *Br J Radiol.* febrero de 1991;64(758):149-59.
33. Trayhurn P, Ashwell M. Control of white and brown adipose tissues by the autonomic nervous system. *Proc Nutr Soc.* febrero de 1987;46(1):135-42.
34. Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. *Int J Biochem Cell Biol.* enero de 1998;30(1):7-11.
35. Fernyhough ME, Hausman GJ, Guan LL, Okine E, Moore SS, Dodson MV. Mature adipocytes may be a source of stem cells for tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 11 de abril de 2008;368(3):455-7.
36. Björntorp P, Carlgren G, Isaksson B, Krotkiewski M, Larsson B, Sjöström L. Effect of an energy-reduced dietary regimen in relation to adipose tissue cellularity in obese women. *Am J Clin Nutr.* mayo de 1975;28(5):445-52.
37. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* diciembre de 1991;14(12):1132-43.
38. Rebuffé-Scrive M, Eldh J, Hafström LO, Björntorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism.* septiembre de 1986;35(9):792-7.
39. Pérez Miguelsanz M^a J, Cabrera Parra W, Varela Moreiras G, Garaulet M. Distribución regional de la grasa corporal: Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutr Hosp.* abril de 2010;25(2):207-23.
40. Gutiérrez SAG, Orozco GEM, Rodríguez EM. La grasa visceral y su importancia en obesidad. :8.
41. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* marzo de 2002;282(3):E657-663.
42. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism.* abril de 2001;50(4):425-35.
43. Hall, J. E., & Guyton, A. C. Guyton & Hall. Compendio de fisiología médica. 13a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
44. Pintó X. Protocolos: hipertrigliceridemias. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna : Elsevier España; 2008.
45. Barcias JC. Fisiología y fisiopatología de los lípidos, ¿es útil la electroforesis de lipoproteínas y/o medición de la apo A, apo B? :6.
46. Bea AM, Mateo-Gallego R, Jarauta E, Villa-Pobo R, Calmarza P, Lamiquiz-Moneo I, et al. La lipoproteína(a) se asocia a la presencia de arteriosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Clínica E Investig En Arterioscler.* julio de 2014;26(4):176-83.
47. Panadero MI, González MDC, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPAR por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. :31.
48. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor. *Cell.* 2 de mayo de 1997;89(3):331-40.

49. Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Arefidoust A, Dehpour AR. The beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors in the processes of neurodegeneration. *Metab Brain Dis.* 2017;32(4):949-65.
50. Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* septiembre de 2010;17(5):207-13.
51. Marcela RJ. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de marzo de 2012;23(2):136-44.
52. Quispe LEC. Fisiología del apetito y el hambre. *Physiology of appetite and hunger.* 2016;1(3):8.
53. Roh E, Kim M-S. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab.* 2016;31(4):519.
54. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [citado 14 de enero de 2020];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00665/full>
55. Velasco R, González L, Font MA. Las raíces y los nervios periféricos. Síndromes radiculares y por lesión de nervio periférico. El sistema nervioso autónomo. El hipotálamo. Síndrome por afectación del sistema nervioso autónomo. Síndromes neuroendocrinos. En: Frank A, Matías-Guiu J, Martínez Vila E (Eds), *Manual del Médico Residente de Neurología* (pp 257-282). Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2006.
56. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 1 de junio de 2017;10(6):679-89.
57. Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *REV NEUROL.* :11.
58. Rahmouni K. Cardiovascular Regulation by the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Neurocircuitry and Signaling Systems. *Hypertension.* junio de 2016;67(6):1064-71.
59. Central Control of the Autonomic Nervous System and Thermoregulation (Section 4, Chapter 3) *Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences | Department of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston* [Internet]. [citado 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter03.html>
60. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402009000600020
61. Pizzorno JA, Rivero MI, Perna ER. REFLEJOS CARDÍACOS Y ARTERIALES. BARORRECEPTORES. :5.
62. Guerri-Guttenberg RA, Siaba-Serrate F, Cacheiro FJ. Reflejos cardiopulmonares. Implicación en anestesiología. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* octubre de 2013;60(8):448-56.
63. Alfonso JI, Báez ME. Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo. :36.

64. Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Comportamiento del Ergorreflejo en la Insuficiencia Cardíaca. :8.
65. Kaur J, Machado TM, Alvarez A, Krishnan AC, Hanna HW, Altamimi YH, et al. Muscle metaboreflex activation during dynamic exercise vasoconstricts ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 15 de diciembre de 2015;309(12):H2145-51.
66. Zhu Q, Glazier BJ, Hinkel BC, Cao J, Liu L, Liang C, et al. Neuroendocrine Regulation of Energy Metabolism Involving Different Types of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci*. enero de 2019;20(11):2707.
67. DiBona GF. Nervous Kidney: Interaction Between Renal Sympathetic Nerves and the Renin-Angiotensin System in the Control of Renal Function. *Hypertension*. diciembre de 2000;36(6):1083-8.
68. Estañol B, Porrás-Betancourt M, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Infante O, Senties-Madrid H. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. *Arch Cardiol México*. diciembre de 2009;79:109-16.
69. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*. marzo de 2001;19(3 Pt 2):523-8.
70. Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 de julio de 2004;287(1):H414-8.
71. Grassi Guido, Seravalle Gino, Cattaneo Bianca M., Bolla Giovanni B., Lanfranchi Antonio, Colombo Manuela, et al. Sympathetic Activation in Obese Normotensive Subjects. *Hypertension*. 1 de abril de 1995;25(4):560-3.
72. Narkiewicz Krzysztof, Kato Masahiko, Pesek Catherine A., Somers Virend K. Human Obesity Is Characterized by a Selective Potentiation of Central Chemoreflex Sensitivity. *Hypertension*. 1 de mayo de 1999;33(5):1153-8.
73. Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. agosto de 2001;281(2):H469-475.
74. Grassi G, Mark A, Esler M. THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ALTERATIONS IN HUMAN HYPERTENSION. *Circ Res*. 13 de marzo de 2015;116(6):976-90.
75. Lim Kyungjoon, Burke Sandra L., Head Geoffrey A. Obesity-Related Hypertension and the Role of Insulin and Leptin in High-Fat-Fed Rabbits. *Hypertension*. 1 de marzo de 2013;61(3):628-34.
76. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of Blood Pressure by Central Melanocortinergic Pathways. *N Engl J Med*. 1 de enero de 2009;360(1):44-52.
77. Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, Not Adiponectin, Predicts Hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens*. 1 de marzo de 2010;23(3):327-33.
78. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 24 de julio de 2013;305(6):R566-81.
79. Grassi Guido, Facchini Anna, Trevano Fosca Quarti, Dell'Oro Raffaella, Arenare Francesca, Tana Francesco, et al. Obstructive Sleep Apnea-

- Dependent and -Independent Adrenergic Activation in Obesity. Hypertension. 1 de agosto de 2005;46(2):321-5.
80. Bruno R, Rossi L, Fabbrini M, Duranti E, Coscio ED, Maestri M, et al. Renal vasodilating capacity and endothelial function are impaired in patients with obstructive sleep apnea syndrome and no traditional cardiovascular risk factors. *J Hypertens*. julio de 2013;31(7):1456-64.
 81. Julius Stevo, Valentini Mariaconsuelo, Palatini Paolo. Overweight and Hypertension. *Hypertension*. 1 de marzo de 2000;35(3):807-13.
 82. Quirós AB. Obesidad y respuesta inflamatoria. 2007;47:13.
 83. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 15 de diciembre de 2003;112(12):1796-808.
 84. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. mayo de 2005;288(5):R1220-1225.
 85. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. junio de 2009;6(6):399-409.
 86. Pfeffer LM. The Role of Nuclear Factor κ B in the Interferon Response. *J Interferon Cytokine Res*. julio de 2011;31(7):553-9.
 87. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation and metabolic disease. *Cell Metab*. 5 de enero de 2011;13(1):11-22.
 88. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 30 de octubre de 2006;25(51):6680-4.
 89. Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *J Cell Sci*. 1 de diciembre de 2004;117(Pt 25):5965-73.
 90. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. septiembre de 2015;142(3):261-8.
 91. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 20 de noviembre de 2008;359(21):2195-207.
 92. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 4 de julio de 2001;286(1):64-70.
 93. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 20 de julio de 1999;100(3):230-5.
 94. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 17 de mayo de 2005;45(10):1644-8.

95. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 26 de noviembre de 2015;7(11):719-41.
96. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 26 de marzo de 2015;161(1):161-72.
97. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* diciembre de 2019;5(1):56.
98. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 26 de junio de 2007;49(25):2379-93.
99. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 19 de febrero de 2016;118(4):692-702.
100. Voloshyna I, Littlefield MJ, Reiss AB. Atherosclerosis and interferon- γ : New insights and therapeutic targets. *Trends Cardiovasc Med [Internet].* enero de 2014 [citado 22 de enero de 2020];24(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844070/>
101. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 11 de 2018;10(436).
102. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcheson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol.* 1 de junio de 2016;594(11):2915-27.
103. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 27 de febrero de 2001;103(8):1051-6.
104. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 23 de mayo de 2013;368(21):2004-13.
105. Ascaso JF, Real JT, Priego A, Carmena R, Romero P, Valdecabres C. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clínica.* enero de 2001;117(14):530-3.
106. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr.* 1 de agosto de 2011;58(7):360-9.
107. Vazquez M, Laguna J. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol Nutr.* 1 de diciembre de 2000;47(10):301-10.
108. Hanefeld M. The metabolic syndrome: Roots, myths and facts. *autores; 1997.*
109. López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. *An Sist Sanit Navar.* agosto de 2004;27(2):211-9.
110. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica E Investig En Arterioscler.* marzo de 2017;29(2):86-91.
111. Syväne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet.* julio de 1997;350:S20-3.

112. Núñez-Cortés DJM, Rodríguez DÁD, Valle DMB, Escanilla DFP. Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en Atención primaria. Sociedad Española de Aterosclerosis; 2013.
113. Nordestgaard Børge G. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 19 de febrero de 2016;118(4):547-63.
114. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet Lond Engl.* 22 de mayo de 1982;1(8282):1165-8.
115. Redon J. Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* octubre de 2001;11(5):344-53.
116. Whaley-Connell Adam, Sowers James R. Obesity, Insulin Resistance, and Nocturnal Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* 1 de marzo de 2008;51(3):620-1.
117. Weir MR, Reisin E, Falkner B, Hutchinson HG, Sha L, Tuck ML. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens.* agosto de 1998;11(8 Pt 1):914-20.
118. Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* diciembre de 2001;3(6):362-7.
119. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens.* 1 de diciembre de 2000;13(12):1308-14.
120. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* mayo de 2010;34(5):791-9.
121. Meeuwssen S, Horgan GW, Elia M. The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex. *Clin Nutr.* 1 de octubre de 2010;29(5):560-6.
122. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* marzo de 1991;65(2):105-14.
123. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* diciembre de 1998;22(12):1164-71.
124. Poulriot M-C, Després J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1 de marzo de 1994;73(7):460-8.
125. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 1 de marzo de 2005;81(3):555-63.
126. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,

- Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 de mayo de 2001;285(19):2486-97.
127. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 15 de julio de 1995;311(6998):158-61.
 128. Han TS, Leer EM van, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 25 de noviembre de 1995;311(7017):1401-5.
 129. Calling S, Hedblad B, Engström G, Berglund G, Janzon L. Effects of body fatness and physical activity on cardiovascular risk: risk prediction using the bioelectrical impedance method. *Scand J Public Health*. 2006;34(6):568-75.
 130. van den Brandt PA, Goldbohm RA. Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):589-603.
 131. Zhang X, Shu X-O, Yang G, Li H, Cai H, Gao Y-T, et al. Abdominal adiposity and mortality in Chinese women. *Arch Intern Med*. 14 de mayo de 2007;167(9):886-92.
 132. Moreira OC, Alonso-Aubin DA, de Paz JA. Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. :8.
 133. Sánchez-Iglesias A, Fernández-Lucas M, Teruel JL. Fundamentos eléctricos de la bioimpedancia. *Nefrol Madr*. 2012;32(2):133-5.
 134. BIODYNAMICS : Phase Angle [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.biodyncorp.com/product/450/phase_angle_450.html
 135. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer R-P, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. agosto de 2006;30(4):309-16.
 136. Cichocka M, Tutaj J. Diagnosis of Obesity with Bioimpedance Method. En: Korbicz J, Kowal M, editores. *Intelligent Systems in Technical and Medical Diagnostics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [citado 9 de enero de 2020]. p. 291-9. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-39881-0_24
 137. Kyle U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. octubre de 2004;23(5):1226-43.
 138. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol*. 1 de mayo de 1997;82(5):1542-58.
 139. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. diciembre de 2012;31(6):854-61.
 140. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. marzo de 2001;17(3):248-53.

141. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. agosto de 2000;89(2):465-71.
142. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr.* 1 de diciembre de 2003;22(6):537-43.
143. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol.* 15 de febrero de 2004;159(4):413-21.
144. De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, Di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol.* octubre de 2003;40 Suppl 1:S254-257.
145. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
146. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* marzo de 2010;31(6):737-46.
147. Zeng Q, Dong S-Y, Sun X-N, Xie J, Cui Y. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. *Braz J Med Biol Res.* 20 de abril de 2012;45(7):591-600.
148. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc.* 2010;22(5):639-47.
149. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health.* 3 de julio de 2013;13:629.
150. Pereira-da-Silva L, Dias MP-G, Dionísio E, Virella D, Alves M, Diamantino C, et al. Fat mass index performs best in monitoring management of obesity in prepubertal children. *J Pediatr (Rio J).* 1 de julio de 2016;92(4):421-6.
151. Burton RF. Measures of adiposity: the inappropriate use of the fat mass index. *Int J Obes.* enero de 2010;34(1):213-213.
152. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* julio de 2010;39(4):412-23.
153. Llamas L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica: estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* abril de 2013;28(2):286-95.
154. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
155. Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Redon J. Pulse pressure amplification and its determinants. *Blood Press.* 2016;25(1):21-7.
156. Zócalo DY, Bia D. Presión aórtica central y parámetros clínicos derivados de la onda del pulso: evaluación no invasiva en la práctica clínica. 2014;16.

157. Elliott WJ. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Yearb Cardiol.* enero de 2007;2007:68-9.
158. Vergnaud AC, Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. From ‘optimal’ to ‘borderline’ blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy: *J Hypertens.* enero de 2008;26(1):138-44.
159. Hulsen HT, Nijdam M-E, Bos W-J, Uiterwaal CS, Oren A, Grobbee DE, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants: *J Hypertens.* junio de 2006;24(6):1027-32.
160. Lurbe Empar, Redon Josep. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated. *Hypertension.* 1 de agosto de 2016;68(2):276-80.
161. McEniery Carmel M., Franklin Stanley S., Cockcroft John R., Wilkinson Ian B. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated. *Hypertension.* 1 de agosto de 2016;68(2):269-75.
162. Sandford L. A clinical Guide. Pulse wave analysis. 5.^a ed. AtCor Medical Pty Ltd;
163. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O’Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* agosto de 2010;31(15):1865-71.
164. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2 de febrero de 2010;121(4):505-11.
165. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Styczkiewicz M, et al. Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* septiembre de 2004;176(1):151-5.
166. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.
167. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol.* enero de 2013;75(1):79-92.
168. Thom Simon M., Collier David, Hughes Alun D., Thurston H., O’Rourke Michael. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation.* 7 de marzo de 2006;113(9):1213-25.
169. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 25 de septiembre de 2006;27(21):2588-605.
170. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. :78.

171. Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Lurbe E, et al. Influence of obesity in central blood pressure: *J Hypertens*. febrero de 2015;33(2):308-13.
172. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
173. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 13 de abril de 2010;55(15):1600-7.
174. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. abril de 2010;31(7):883-91.
175. Zhao M, López-Bermejo A, Caserta CA, Medeiros CCM, Kollias A, Bassols J, et al. Metabolically Healthy Obesity and High Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2019;42(1):119-25.
176. Romagnolli C, Bensenor IM, Santos IS, Lotufo PA, Bittencourt MS. Impact of metabolically healthy obesity on carotid intima-media thickness - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. junio de 2020;30(6):915-21.
177. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Med Intensiva*. 1 de diciembre de 2011;35(9):552-61.
178. Siebenmann C, Rasmussen P, Sørensen H, Zaar M, Hvidtfeldt M, Pichon A, et al. Cardiac output during exercise: A comparison of four methods: Determination of cardiac output during exercise. *Scand J Med Sci Sports*. febrero de 2015;25(1):e20-7.
179. Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol*. 1 de marzo de 1997;82(3):908-12.
180. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. junio de 1999;17(6):719-34.
181. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. octubre de 1990;70(4):963-85.
182. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 18 de noviembre de 1997;96(10):3423-9.
183. Veloza L, Jiménez C, Quiñones D, Polanía F, Pachón-Valero LC, Rodríguez-Triviño CY. Variabilidad de la frecuencia cardíaca como factor predictor de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de julio de 2019;26(4):205-10.

184. Redón P, Grassi G, Redon J, Álvarez-Pitti J, Lurbe E. Identifying poor cardiorespiratory fitness in overweight and obese children and adolescents by using heart rate variability analysis under resting conditions. *Blood Press.* 12 de diciembre de 2019;1-8.
185. Heart rate variability. *Eur Heart J.* 1996;17:28.
186. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS de, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2016 [citado 2 de abril de 2019]; Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160171>
187. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 30 de octubre de 2012;126(18):2261-74.
188. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, 4th Edition. *Med Sci Sports Exerc.* julio de 2005;37(7):1249.
189. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* agosto de 1975;112(2):219-49.
190. Schutte R, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Li Y, Hansen TW, et al. Double Product Reflects the Predictive Power of Systolic Pressure in the General Population: Evidence from 9,937 Participants. *Am J Hypertens.* mayo de 2013;26(5):665-72.
191. Oktay AA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The Interaction of Cardiorespiratory Fitness With Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* julio de 2017;60(1):30-44.
192. Lee D-C, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 14 de febrero de 2012;59(7):665-72.
193. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* febrero de 2014;56(4):382-90.
194. Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* octubre de 2012;19(5):341-6.
195. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* septiembre de 2013;14(3):219-27.
196. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* agosto de 2013;36(8):2388-94.
197. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used: Prevalence of metabolically healthy obesity. *Obes Rev.* octubre de 2014;15(10):781-90.

198. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 1 de octubre de 2019;129(10):3978-89.
199. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: The “Metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC Public Health.* 8 de enero de 2014;14(1):14.
200. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality. *Diabetes Care.* agosto de 2013;36(8):2294-300.
201. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr.* septiembre de 2014;53(6):1345-53.
202. Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimäki M. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults: 20-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 18 de agosto de 2015;66(7):871-3.
203. Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 de 2019;104(3):738-52.
204. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 01 de 2018;71(17):1857-65.
205. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohoou C, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism.* 2019;93:18-24.
206. Park Y-MM, Steck SE, Fung TT, Zhang J, Hazlett LJ, Han K, et al. Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) style diet, and metabolic health in U.S. adults. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017;36(5):1301-9.
207. Hankinson AL, Daviglius ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obes Silver Spring Md.* marzo de 2013;21(3):637-43.
208. Camhi SM, Katzmarzyk PT, Broyles ST, Srinivasan SR, Chen W, Bouchard C, et al. Subclinical Atherosclerosis and Metabolic Risk: Role of Body Mass Index and Waist Circumference. *Metab Syndr Relat Disord.* abril de 2011;9(2):119-25.
209. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PloS One.* 2013;8(10):e76188.
210. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, Sui X, et al. Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* julio de 2018;61(2):190-205.
211. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, et al. Dietary patterns and physical activity in the

- metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J*. 12 de 2018;17(1):18.
212. de Rooij BH, van der Berg JD, van der Kallen CJH, Schram MT, Savelberg HHCM, Schaper NC, et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in Metabolically Healthy versus Unhealthy Obese and Non-Obese Individuals - The Maastricht Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154358.
 213. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. septiembre de 2010;299(3):E506-515.
 214. Karelis AD, Faraj M, Bastard J-P, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2005;90(7):4145-50.
 215. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obes Silver Spring Md*. diciembre de 2010;18(12):2354-61.
 216. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.
 217. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. junio de 1972;18(6):499-502.
 218. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. :8.
 219. Rubio Valladolid G, Bermejo Vicedo J, Caballero Sánchez-Serrano MC, Santo-Domingo Carrasco J. [Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in primary care]. *Rev Clin Esp*. enero de 1998;198(1):11-4.
 220. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform. *Hypertension*. octubre de 2001;38(4):932-7.
 221. Chirinos JA, Segers P, Duprez DA, Brumback L, Bluemke DA, Zamani P, et al. Late Systolic Central Hypertension as a Predictor of Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 3 de marzo de 2015 [citado 4 de enero de 2020];4(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392425/>
 222. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for

- Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. agosto de 2015;241(2):507-32.
223. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. septiembre de 2013;49(9):388-401.
224. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med*. marzo de 1998;92(3):401-7.
225. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J*. junio de 1959;10(6):675-88.
226. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. enero de 2001;37(1):153-6.
227. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P. Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol*. octubre de 1976;41(4):544-50.
228. Arós (coordinador) F, Boraita (coordinadora) A, Alegría E, Alonso ÁM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol*. enero de 2000;53(8):1063-94.
229. Notarius CF, Magder S. Central venous pressure during exercise: role of muscle pump. *Can J Physiol Pharmacol*. junio de 1996;74(6):647-51.
230. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
231. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2019. Disponible en: <http://www.rstudio.com/>
232. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis [Internet]. Springer-Verlag New York; 2016. Disponible en: <https://ggplot2.tidyverse.org>
233. Schloerke B, Crowley J, Cook D, Briatte F, Marbach M, Thoen E, et al. GGally: Extension to «ggplot2» [Internet]. 2018. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=GGally>
234. Jr FEH, Dupont with contributions from C, others many. Hmisc: Harrell Miscellaneous [Internet]. 2020. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
235. Fox J, Weisberg S. An R Companion to Applied Regression [Internet]. Third. Thousand Oaks CA: Sage; 2019. Disponible en: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>
236. Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News*. 2002;2(3):7-10.
237. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Suárez CC, Sampedro FG. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *J Stat Softw*. 2014;61(8):1-36.
238. Khan MRA, Brandenburger T. ROCit: Performance Assessment of Binary Classifier with Visualization [Internet]. 2019. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=ROCit>
239. Editor's Choice: Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and

- reference values' [Internet]. [citado 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948201/>
240. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. enero de 2020;43(Supplement 1):S1-2.
 241. Sistema de Información de Atención Primaria. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación – Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Actividad asistencial en centros de Atención Primaria y a domicilio. [Internet]. 2014 [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/docs/Actividad_ordinaria_A_P_2014.pdf
 242. Canda A. Deportistas de alta competición con índice de masa corporal igual o mayor a 30 kg/m². ¿Obesidad o gran desarrollo muscular? *Apunts Med LEsport Engl Ed*. 1 de enero de 2017;52(193):29-36.
 243. Reckelhoff Jane F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. *Hypertension*. 1 de mayo de 2001;37(5):1199-208.
 244. Barraclough JY, Garden FL, Toelle B, O'Meagher S, Marks GB, Cowell CT, et al. Sex differences in aortic augmentation index in adolescents: *J Hypertens*. octubre de 2017;35(10):2016-24.
 245. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res*. 1 de abril de 2000;46(1):28-49.
 246. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index – interchangeable or mutually exclusive measures?: *J Hypertens*. marzo de 2008;26(3):529-34.
 247. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2 de agosto de 2005;46(3):464-9.
 248. Mehta NN, St Clair C, Farouk S, Braunstein S, Schutta M, Iqbal N, et al. Gender Differences in the Association of C-Reactive Protein with Coronary Artery Calcium in Type-2 Diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. enero de 2011;74(1):44-50.
 249. Cartier A, Côté M, Lemieux I, Pérusse L, Tremblay A, Bouchard C, et al. Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? *Am J Clin Nutr*. mayo de 2009;89(5):1307-14.
 250. Juonala M, Kahonen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Jokinen E, Taittonen L, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur Heart J*. 20 de marzo de 2008;29(9):1198-206.
 251. Hnatkova K, Šišáková M, Smetana P, Toman O, Huster KM, Novotný T, et al. Sex differences in heart rate responses to postural provocations. *Int J Cardiol*. 15 de diciembre de 2019;297:126-34.
 252. Wheatley CM, Snyder EM, Johnson BD, Olson TP. Sex differences in cardiovascular function during submaximal exercise in humans. SpringerPlus [Internet]. 20 de agosto de 2014 [citado 6 de junio de 2020];3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153874/>

253. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. *Exp Physiol.* junio de 2008;93(6):715-24.
254. Huxley VH. Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv Physiol Educ.* enero de 2007;31(1):17-22.
255. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol.* 1 de diciembre de 2001;91(6):2611-8.
256. Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach JH, Joyner MJ. SEX DIFFERENCES IN SYMPATHETIC NEURAL-HEMODYNAMIC BALANCE: IMPLICATIONS FOR HUMAN BLOOD PRESSURE REGULATION. *Hypertension.* marzo de 2009;53(3):571-6.
257. Charkoudian N. Influences of female reproductive hormones on sympathetic control of the circulation in humans. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* octubre de 2001;11(5):295-301.
258. Lovejoy J, Newby FD, Gebhart SSP, DiGirolamo M. Insulin resistance in obesity is associated with elevated basal lactate levels and diminished lactate appearance following intravenous glucose and insulin. *Metabolism.* enero de 1992;41(1):22-7.
259. Berhane F, Fite A, Daboul N, Al-Janabi W, Msallaty Z, Caruso M, et al. Plasma Lactate Levels Increase during Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp and Oral Glucose Tolerance Test. *J Diabetes Res.* 2015;2015:1-7.
260. Shaibi GQ, Goran MI. Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A Focus on Insulin Resistance. *J Pediatr.* febrero de 2008;152(2):171-6.
261. Bokor S, Frelut M-L, Vania A, Hadjiathanasiou† CG, Bokor S, Frelut M-L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes.* enero de 2008;3(s2):3-8.
262. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr.* 1 de septiembre de 2019;110(3):533-9.
263. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 1 de abril de 2002;75(4):683-8.
264. Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Vega GL. Waist Circumference as Measure of Abdominal Fat Compartments. *J Obes [Internet].* 2013 [citado 12 de junio de 2020];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665262/>
265. Després J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation.* 4 de septiembre de 2012;126(10):1301-13.
266. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de junio de 2014;37(6):372-83.
267. Fan J, Liu Y, Yin S, Chen N, Bai X, Ke Q, et al. Small dense LDL cholesterol is associated with metabolic syndrome traits independently of obesity and

- inflammation. *Nutr Metab* [Internet]. 21 de enero de 2019 [citado 12 de junio de 2020];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341753/>
268. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes on Lipoprotein Subclass Particle Size and Concentration Determined by Nuclear Magnetic Resonance. *Diabetes*. 1 de febrero de 2003;52(2):453-62.
 269. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes*. noviembre de 2008;32(11):1655-64.
 270. Burns SF, Lee SJ, Arslanian SA. Surrogate Lipid Markers for Small Dense Low-Density Lipoprotein Particles in Overweight Youth. *J Pediatr*. diciembre de 2012;161(6):991-6.
 271. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 28 de enero de 2003;107(3):391-7.
 272. Iglesias Molli AE, Penas Steinhardt A, López AP, González CD, Vilariño J, Frechtel GD, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. Tauler P, editor. *PLOS ONE*. 28 de diciembre de 2017;12(12):e0190528.
 273. S S, Ll R, O J, A Y, Mj B, Ss A, et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a large healthy Brazilian population. *J Obes*. 9 de marzo de 2015;2015:178526-178526.
 274. Martínez-Larrad MT, Anchuelo AC, Prado ND, Rueda JMI, Gabriel R, Serrano-Ríos M. Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. *PLOS ONE*. 8 de septiembre de 2014;9(9):e106641.
 275. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity*. 2013;21(1):E71-7.
 276. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. agosto de 2005;69(8):928-33.
 277. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol JASN*. mayo de 2006;17(5):1466-71.
 278. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *Eur Cardiol Rev*. agosto de 2016;11(1):54-9.
 279. Tamariz Leonardo, Hare Joshua M. Xanthine Oxidase Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 19 de mayo de 2015;131(20):1741-4.
 280. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 2019, *International Journal of Rheumatology*. Hindawi; 2019

- [citado 10 de diciembre de 2020]. p. e1076189. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2019/1076189/>
281. Zhang H, Ma Z, Pan L, Xu Y, Shao J, Huang Z, et al. Hepatic fat content is a determinant of metabolic phenotypes and increased carotid intima-media thickness in obese adults. *Sci Rep.* 23 de febrero de 2016;6(1):1-7.
 282. Jae SY, Franklin B, Choi Y-H, Fernhall B. Metabolically Healthy Obesity and Carotid Intima-Media Thickness. *Mayo Clin Proc.* septiembre de 2015;90(9):1217-24.
 283. Kim TJ, Shin H-Y, Chang Y, Kang M, Jee J, Choi Y-H, et al. Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* julio de 2017;262:191-7.
 284. Emre A, Oz D, Yesilcimen K, Sayar N, Ergun D. Impact of the metabolic syndrome on aortic pulse pressure and ascending aortic pulsatility in patients with angiographically normal coronary arteries. *Can J Cardiol.* 1 de julio de 2009;25(7):411-4.
 285. Kangas P, Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, Viitala JM, Kähönen M, et al. Metabolic syndrome may be associated with increased arterial stiffness even in the absence of hypertension: A study in 84 cases and 82 controls. *Metab - Clin Exp.* 1 de agosto de 2013;62(8):1114-22.
 286. Koivisto T, Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Viikari JSA, Laitinen T, et al. Systemic hemodynamics in young adults with the metabolic syndrome: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med.* diciembre de 2010;42(8):612-21.
 287. Fu S, Lin Y, Luo L, Ye P. Relationship between Central Arterial Stiffness and Insulin Resistance in Chinese Community-Dwelling Population without Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol [Internet].* 2017 [citado 14 de junio de 2020];2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446882/>
 288. Li Ye, Gu Haotian, Sinha Manish D., Chowienczyk Phil. Hemodynamic Characterization of Primary Hypertension in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc.* 0(0):e015097.
 289. Vennin S, Li Y, Willemet M, Fok H, Gu H, Charlton P, et al. Identifying Hemodynamic Determinants of Pulse Pressure: A Combined Numerical and Physiological Approach. *Hypertension.* diciembre de 2017;70(6):1176-82.
 290. Mitchell Gary F. Triangulating the Peaks of Arterial Pressure. *Hypertension.* 1 de octubre de 2006;48(4):543-5.
 291. Li Y, Jiang B, Keehn L, Gu H, Boguslavskyi A, Cecelja M, et al. Hemodynamic Mechanism of the Age-Related Increase in Pulse Pressure in Women. *Hypertens Dallas Tex 1979.* mayo de 2019;73(5):1018-24.
 292. Qasem A, Avolio A. Determination of aortic pulse wave velocity from waveform decomposition of the central aortic pressure pulse. *Hypertens Dallas Tex 1979.* febrero de 2008;51(2):188-95.
 293. Nürnberger J, Dammer S, Saez AO, Philipp T, Schäfers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens.* marzo de 2003;17(3):153-8.

294. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull.* 1963 Winter de 1962;1:39-44.
295. Unnithan VB, Baynard T, Potter CR, Barker P, Heffernan KS, Kelly E, et al. An Exploratory Study of Cardiac Function and Oxygen Uptake During Cycle Ergometry in Overweight Children. *Obesity.* 2007;15(11):2673-82.
296. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Yeh J-L, Howard BV, et al. Relations of Stroke Volume and Cardiac Output to Body Composition: The Strong Heart Study. *Circulation.* 13 de febrero de 2001;103(6):820-5.
297. Salvadori A, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, et al. Oxygen Uptake and Cardiac Performance in Obese and Normal Subjects during Exercise. *Respiration.* 1999;66(1):25-33.
298. Alaud-din A, Meterissian S, Lisbona R, MacLean LD, Forse RA. Assessment of cardiac function in patients who were morbidly obese. *Surgery.* octubre de 1990;108(4):809-18; discussion 818-820.
299. Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, Gettings EM, Pomerantsev E, Schmidt U. Hemodynamic monitoring in obese patients: The impact of body mass index on cardiac output and stroke volume*: *Crit Care Med.* abril de 2006;34(4):1243-6.
300. Crisafulli A, Piras F, Chiappori P, Vitelli S, Caria MA, Lobina A, et al. Estimating stroke volume from oxygen pulse during exercise. *Physiol Meas.* 1 de octubre de 2007;28(10):1201-12.
301. Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc.* septiembre de 1994;26(9):1116-21.
302. Vella CA, Zubia RY, Burns SF, Ontiveros D. Cardiac response to exercise in young, normal weight and overweight men and women. *Eur J Appl Physiol.* febrero de 2009;105(3):411-9.
303. Hainer V, Toplak H, Stich V. Fat or Fit: What Is More Important? *Diabetes Care.* 1 de noviembre de 2009;32(suppl 2):S392-7.
304. Höglström G, Nordström A, Nordström P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J.* 21 de noviembre de 2014;35(44):3133-40.
305. Kodama S. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis. *JAMA.* 20 de mayo de 2009;301(19):2024.
306. Aparicio VA, Carbonell-Baeza A, Senhaji M, Martín S, Camiletti-Moirón D, Aranda P. Usefulness of fitness testing to establish metabolic syndrome in perimenopausal Moroccan women: *Eur J Cardiovasc Nurs [Internet].* 9 de diciembre de 2013 [citado 9 de junio de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1474515113516395>
307. Ortega FB, Cadenas-Sánchez C, Sui X, Blair SN, Lavie CJ. Role of Fitness in the Metabolically Healthy but Obese Phenotype: A Review and Update. *Prog Cardiovasc Dis.* julio de 2015;58(1):76-86.
308. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal

- obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 1 de agosto de 2014;7:369-80.
309. Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, et al. Cardiorespiratory Fitness and Insulin Sensitivity in Overweight or Obese Subjects May Be Linked Through Intrahepatic Lipid Content. *Diabetes.* julio de 2010;59(7):1640-7.
 310. Ko G, Davidson LE, Brennan AM, Lam M, Ross R. Abdominal Adiposity, Not Cardiorespiratory Fitness, Mediates the Exercise-Induced Change in Insulin Sensitivity in Older Adults. Philp A, editor. *PLOS ONE.* 9 de diciembre de 2016;11(12):e0167734.
 311. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, body fat mass and altered cardiometabolic profile in pre-obesity and obesity. *Metabolism.* diciembre de 2015;64(12):1704-14.
 312. Skrapari I, Tentolouris N, Perrea D, Bakoyiannis C, Papazafropoulou A, Katsilambros N. Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obes Silver Spring Md.* julio de 2007;15(7):1685-93.
 313. Jouven X, Courbon D. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med.* 2005;8.
 314. Chiacchio Sieira M, Omar Ricart A, Suau Estrany R. Respuesta de la tensión arterial a la prueba de esfuerzo. *Apunts Sports Med.* 1 de julio de 2010;45(167):191-200.
 315. Kim D, Ha J-W. Hypertensive response to exercise: mechanisms and clinical implication. *Clin Hypertens [Internet].* 26 de julio de 2016 [citado 24 de junio de 2020];22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962449/>
 316. Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diabetes Metab Rev.* 1986;1(4):385-408.
 317. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, et al. Autonomic Contribution to Blood Pressure and Metabolism in Obesity. *Hypertension.* enero de 2007;49(1):27-33.
 318. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. febrero de 1993;21(2):136-41.
 319. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest.* junio de 1990;85(6):1844-52.
 320. Gamboa A, Okamoto LE, Arnold AC, Figueroa RA, Diedrich A, Raj SR, et al. Autonomic Blockade Improves Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Hypertension.* octubre de 2014;64(4):867-74.
 321. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* mayo de 1998;22(5):477-84.
 322. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction.

- Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1 de junio de 1996;97(11):2601-10.
323. Nauman J, Aspenes ST, Nilsen TIL, Vatten LJ, Wisløff U. A Prospective Population Study of Resting Heart Rate and Peak Oxygen Uptake (the HUNT Study, Norway). *PLOS ONE.* 18 de septiembre de 2012;7(9):e45021.
324. Laukkanen JA, Laaksonen D, Lakka TA, Savonen K, Rauramaa R, Mäkikallio T, et al. Determinants of Cardiorespiratory Fitness in Men Aged 42 to 60 Years With and Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* junio de 2009;103(11):1598-604.
325. Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR, Blair SN, Wareham NJ, et al. Assessing Cardiorespiratory Fitness Without Performing Exercise Testing. *Am J Prev Med.* octubre de 2005;29(3):185-93.
326. Sadeghipour HR, Rahnama A, Salesi M, Rahnama N, Mojtahedi H. Relationship Between C-Reactive Protein and Physical Fitness, Physical Activity, Obesity and Selected Cardiovascular Risk Factors in Schoolchildren. *Int J Prev Med.* 2010;1(4):242-6.
327. Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with $\dot{V}O_{2\max}$ in asymptomatic men. *J Appl Physiol.* abril de 2007;102(4):1374-9.
328. Huang C, Wang J, Deng S, She Q, Wu L. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(5):478-87.
329. Namgoong H, Lee D, Hwang M-H, Lee S. The relationship between arterial stiffness and maximal oxygen consumption in healthy young adults. *J Exerc Sci Fit.* 1 de diciembre de 2018;16(3):73-7.
330. Hoffman JIE, Buckberg GD. The Myocardial Oxygen Supply:Demand Index Revisited. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 28 de febrero de 2014 [citado 11 de abril de 2019];3(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959699/>
331. Aslanger E, Assous B, Bihry N, Beauvais F, Logeart D, Cohen-Solal A. Baseline subendocardial viability ratio influences left ventricular systolic improvement with cardiac rehabilitation. *Anatol J Cardiol.* enero de 2017;17(1):37-43.
332. Mondal H. Effect of BMI, Body Fat Percentage and Fat Free Mass on Maximal Oxygen Consumption in Healthy Young Adults. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2017 [citado 5 de julio de 2020]; Disponible en: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=6&page=CC17&issn=0973-709x&id=10039
333. Vargas VZ, Lira CAB de, Vancini RL, Rayes ABR, Andrade MS. Fat mass is negatively associated with the physiological ability of tissue to consume oxygen. *Mot Rev Educ Física [Internet].* 23 de noviembre de 2018 [citado 5 de julio de 2020];24(4). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-65742018000400705&lng=en&tlng=en

Tesis doctoral

334. Abe T, Loenneke JP, Thibaud RS. Fat-Free Adipose Tissue Mass: Impact on Peak Oxygen Uptake (VO_2peak) in Adolescents with and without Obesity. *Sports Med.* enero de 2019;49(1):9-15.