

CURSO BIANUAL
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

CICLO 2023-2024

TEMA:

**OBESIDAD E INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FUNCIÓN
SISTÓLICA PRESERVADA**

**UN FENOTIPO PARTICULAR DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CON
NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

NÚMERO DE INSCRIPCIÓN: 22

AÑO 2024

Índice

Introducción	2
Metodología	3
Desarrollo de la revisión.....	4
1. Fisiopatología de la IC asociada a la Obesidad	4
Formación de la grasa visceral.....	4
Inflamación sistémica de bajo grado y reprogramación metabólica cardíaca	5
El epicardio como agente clave en el desarrollo de IC.....	7
Remodelación miocárdica	7
Activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).....	9
Activación del Sistema Nervioso Simpático	9
Deficiencia de Péptidos Natriuréticos.....	10
Fenotipo de Insuficiencia Cardíaca relacionado a la Obesidad	10
2. Desafíos diagnósticos de la IC asociada a Obesidad.....	12
3. Terapéuticas para pacientes con IC y obesidad	16
Intervenciones en estilos de vida (IEV)	17
Farmacoterapia.....	19
Agonistas del receptor del péptido tipo 1 símil glucagón (GLP-1)	19
Análogo del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y agonista del receptor del péptido 1 símil glucagón (GLP-1).....	24
Cirugía Bariátrica.....	25
Discusión	26
Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas	31
Tablas y figuras	37
Agradecimientos	38

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica que representa una creciente crisis de salud pública en todo el mundo dado que su prevalencia se ha más que triplicado en los últimos años llegando en la actualidad a alcanzar proporciones pandémicas. Si bien en un principio se vinculaba exclusivamente a los países del primer mundo, datos epidemiológicos demuestran que se está extendiendo rápido en países de bajos y medianos ingresos.[1][2] En el caso de la Argentina, los últimos reportes estadísticos, en el año 2018, mostraron hasta un cuarto de la población afectada por esta condición. Ya en esta época representaba una importante problemática para la Salud Pública nacional. [3]

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad de gran relevancia para la salud pública argentina dado que afecta al 2-3% de la población general y en particular al 10% de los adultos mayores de 70 años siendo además, una de las dos principales causas de muerte en los mayores de 65 años.[4]

Dentro de los pacientes con IC, más de la mitad presentan fracción de eyección (Fey) preservada y su prevalencia, está en aumento en relación a la IC con Fey reducida, con datos que sugieren que podría convertirse en el subtipo de IC predominante en un futuro cercano.[5,6] Esta epidemia de IC con Fey preservada se debe entre otras causas al aumento en la edad media de la población, tendencias crecientes en hipertensión arterial (HTA), diabetes (DBT), síndrome metabólico y fibrilación auricular (FA), todas comorbilidades ligadas al exceso de grasa corporal. [7][8].

Sumado a la importancia epidemiológica que tiene la IC con Fey preservada, algunos autores plantean que mejorar su abordaje representa una tarea pendiente de la cardiología moderna debido a que la supervivencia a esta afección no ha mejorado en las últimas décadas. Partiendo de la premisa de que la Insuficiencia cardiaca con Fey preservada no es una sola enfermedad sino que en base a hallazgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio se pueden identificar distintos fenotipos que conllevan pronósticos diversos, surge la idea de que la obesidad no sería una mera condición coexistente sino que jugaría un rol clave en el desarrollo de la enfermedad. [9]

Reconocer a la insuficiencia cardíaca relacionada a la obesidad como un fenotipo con características fisiopatológicas distintivas podría implicar que su abordaje terapéutico deba ser diferente que el de los pacientes con IC con Fey reducida no obesos.[5]

La intención de esta monografía es revisar la evidencia existente sobre la IC con Fey preservada asociada a la obesidad, buscando responder: ¿Cuál es el mecanismo por el cual la obesidad genera un fenotipo particular de IC? ¿La IC es subdiagnosticada en pacientes con obesidad? y si de ser así ¿Cuáles son las barreras para su diagnóstico? Así mismo evaluar las distintas terapéuticas disponibles a fin de dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿Cuál es el beneficio que aportan las terapias que habitualmente recomendamos a los pacientes con IC y obesidad? y ¿Tienen algo más para ofrecernos las nuevas terapias disponibles?

Metodología

Materiales y Métodos

Para realizar esta monografía se utilizaron las normas establecidas por los profesionales a cargo de la coordinación de la carrera de especialista en Cardiología de UBA-SAC.

Se realizó una búsqueda bibliográfica que incluyó bases de datos de publicaciones científicas como *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs* y *ScienceDirect*. Se utilizaron revisiones bibliográficas, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis publicados en revistas de divulgación científica como la Revista Argentina de Cardiología, *American Journal of Cardiology*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association* y publicaciones de distintas sociedades cardiológicas como la Sociedad Argentina de Cardiología, *American Heart Association* y *European Society of Cardiology*.

Para la búsqueda en bases de datos se introdujeron palabras clave como: "Heart Failure", "obesity", "metainflammation" "semaglutide", "tirzepatide", "bariatric surgery", entre otras.

Si bien la investigación se hizo abarcando varios años de publicaciones, se dio prioridad los más recientes y de relevancia científica para el tema abordado.

Desarrollo de la revisión

1. Fisiopatología de la IC asociada a la Obesidad

Formación de la grasa visceral

La Organización Mundial de la Salud define a la obesidad como un exceso en la masa grasa determinado por un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Esta a su vez, se divide en grados siendo I (IMC 30-34.9 kg/m^2) II (IMC 35-39.9 kg/m^2) y III (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)[10]. El IMC es una herramienta para la valoración del estatus nutricional pero debe tenerse en cuenta que no discrimina a expensas de qué compartimento se produce el incremento en el peso. [11] El aumento del peso puede deberse al desarrollo de masa grasa o masa libre de grasa que comprende el agua corporal total, el tejido óseo y los músculos. La masa libre de grasa sin el tejido óseo es lo que denominamos masa magra. Al engordar por lo general aumenta tanto la masa grasa como la magra pero existen otras formas de aumentar el peso: cuando una persona ejercita aumenta su IMC a expensas de la masa magra sin tener un mayor riesgo en su salud y por el contrario, el aumento del peso no acompañado de actividad física, suele causar obesidad sarcopénica y a pesar de que al igual que la condición previa aumenta el IMC, esta sí conlleva una peor capacidad funcional y pronóstico.[10]

A su vez el aumento de la masa grasa se asocia con distinto perfil de riesgo según su calidad y localización. Para almacenar nuevos depósitos grasos, las células madre mesenquimatosas deben diferenciarse en adipocitos, proceso regulado por el receptor gamma activado por proliferación de peroxisomas (PPARY) que se activa a través de la proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4). En los pacientes con un tipo de depósito más patológico existe exceso de una proteína llamada GREM-1 que inhibe la señalización de BMP-4 impidiendo la formación de nuevos adipocitos, es decir, la hiperplasia. Es por esto, que las grasas se acumulan mediante hipertrofia lo cual altera la calidad y el funcionamiento de estas células. [7]

El tejido adiposo almacena ácidos grasos libres (AGL) que libera a la circulación según las demandas metabólicas y concentración de insulina ya que cuando esta aumenta favorece el uso de hidratos de carbono y reduce la liberación de grasas.[7] Los adipocitos hipertróficos desarrollan alteraciones metabólicas debido a

que el aporte excesivo de grasas modula positivamente su captación y metabolismo, desplazando el de la glucosa (ciclo de Randle) y generan resistencia a la insulina. Este cambio conlleva a una liberación excesiva de AGL hacia la circulación exponiendo a los tejidos periféricos y formando nuevos depósitos de grasa. [7]

Otro factor importante en el desarrollo de nuevos depósitos de grasa es su localización. El acúmulo en el tejido subcutáneo de la parte inferior del cuerpo se asocia con un bajo nivel de adipocitos hipertróficos y un metabolismo conservado, mientras que el de la parte superior está vinculado con enfermedades metabólicas.

Sin embargo, el tipo de depósito más patológico es el de la grasa visceral. Se denomina así a la grasa que drena en vena porta, excluyendo a la grasa perirrenal ya que si bien se encuentra dentro de la cavidad abdominal, drena hacia circulación sistémica. Este tejido, está formado por adipocitos hipertróficos caracterizados por una incapacidad para el almacenamiento de lípidos y un metabolismo alterado debido a la resistencia a la insulina y lipólisis aumentada que se asocia al desarrollo de depósitos grasos ectópicos. [7]

El aumento de la grasa visceral ha demostrado estar fuertemente relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular y el desarrollo de insuficiencia cardíaca con Fey preservada (IC).[12] Este tejido, particularmente a nivel del epicardio, adquiere un perfil pro inflamatorio que induce un estado de respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y una reprogramación metabólica cardíaca que promueven cambios hemodinámicos y estructurales que culminarán en el desarrollo de IC. [7][13]

Inflamación sistémica de bajo grado y reprogramación metabólica cardíaca

Al producirse un elevado aporte de grasas los adipocitos ponen en marcha una retroalimentación negativa produciendo leptina que activa al sistema nervioso simpático para aumentar la termogénesis y lipólisis y también promueve señales de saciedad a nivel central. Todo esto sucede a medida que se forman nuevos depósitos mediante adipogénesis, pero estos mecanismos de adaptación tienen un umbral a partir del cual no se producirá mayor respuesta anabólica y una vez alcanzado, los adipocitos sufrirán un proceso de hipertrofia que causa un desbalance en la secreción de adipocinas e induce la infiltración por células inflamatorias.[14] Bajo estas circunstancias inicia una respuesta inflamatoria única caracterizada por su intensidad y duración ya que se trata de un estado inflamatorio persistente de bajo grado que no logra resolverse. Esta inflamación ligada a la obesidad y su consecuente alteración metabólica es lo que se denomina “metainflamación”. [13]

El paradigma más aceptado para su desarrollo consiste en una primera infiltración de monocitos al tejido graso debido a la inmunovigilancia. Estas células detectan los cambios en los adipocitos hipertróficos e inducen la llegada de nuevas aumentando la expresión del receptor de leucotrienos B quimioatraventante. Asimismo, el tejido adiposo al cambiar de un perfil lipogenético a uno inflamatorio, produce la proteína quimiotáctica de monocitos CCL2 y aumenta la expresión de su receptor. Esta infiltración de monocitos dará origen a nuevos macrófagos que serán las células clave del proceso inflamatorio.[13]

Los macrófagos que llegan, adoptan un fenotipo inflamatorio produciendo citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1 y 6 (IL-1 / IL-6) que además de inducir una mayor respuesta inflamatoria, alteran el metabolismo ya que el TNF- α produce resistencia a la insulina. Existen agentes encargados de modular la respuesta inflamatoria, como las interleucinas 9 y 10 que aumentan ante una ingesta rica en grasas y se caracterizan por atraer macrófagos con perfil antiinflamatorio M2. Otro es el receptor de adenosina de los mismos macrófagos que responde al aumento de sus metabolitos suprimiendo la generación de nuevos. Todos estos mecanismos permiten que la inflamación sea de bajo grado y sostenida en el tiempo. [7,13,14]

Dentro del tejido adiposo se generan cambios adaptativos que permiten perpetuar esta respuesta inflamatoria: los adipocitos dejan de dividirse y entran en senescencia lo cual induce la producción de citoquinas inflamatorias, la hipertrofia del tejido adiposo se acompaña de un proceso de angiogénesis ineficiente que causa hipoxia tisular y aumento del factor alfa inducible por hipoxia (HIF1 α) que promueve señales inflamatorias y el sistema linfático sufre aumento de la permeabilidad por efecto de las células inflamatorias como por el aumento de la leptina que daña su arquitectura y de esta forma permite acumular células inmunes y elementos de matriz extracelular que conducirán a la fibrosis miocárdica. [13]

A nivel del miocardio, la obesidad genera cambios que afectan el metabolismo y reciben el nombre de reprogramación metabólica. Normalmente el cardiomocito utiliza ácidos grasos como principal fuente de energía y deja a los carbohidratos para estados anaerobios ya que genera mayor rendimiento de adenosintrifosfato (ATP) en relación al consumo de oxígeno, por lo que resulta más eficiente. En la obesidad, esta flexibilidad metabólica se ve afectada, no por falta de sustratos sino, al contrario, por exceso de ellos. De hecho una frase que describe el problema plantea que “el corazón no muere de hambre sino que falla en medio de la abundancia”.[9] Lo que sucede es que el aporte de grasas aumenta la expresión del PPARY que regula positivamente genes implicados en la absorción y metabolismo de lípidos e inhibe la oxidación de glucosa estimulando la transcripción de la quinasa 4 de piruvato deshidrogenasa (PDK4) que inactiva a la piruvato deshidrogenasa inhibiendo la glucólisis. Esto trae como resultado el desarrollo de resistencia a la insulina y el aumento en la oxidación de lípidos aunque llega un punto donde su ingesta supera la capacidad de oxidación y se acumulan causando esteatosis cardíaca y aumentando intermediarios lipogenéticos tóxicos como las ceramidas que aumentan la permeabilidad de membrana mitocondrial induciendo apoptosis y suprimen la cadena de transporte mitocondrial produciendo especies reactivas del oxígeno (EROS) y el diacilglicerol que suprime la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina generando resistencia a ella. Estos metabolitos también activan TLR atrayendo macrófagos M1 lo que genera mayor inflamación.[15]

El exceso de glucosa que no se metaboliza para producir ATP se deriva a la formación de productos finales de glicación avanzada que alteran el funcionamiento proteico, inducen la producción de ROS. Por su parte, el metabolito de la glucólisis, la glucosa 6 fosfato, activa el complejo 1 de rapamicina que es un censor de energía celular regulador de la proliferación, con lo cual produce hipertrofia.[15] Esta hiperglucemia es utilizada por los macrófagos dado que su receptor GLUT 1 no dependiente de insulina les permite incorporarla para su uso en la producción de EROS y citoquinas inflamatorias.[14]

Estos cambios en la elección del sustrato se deben también a procesos de acetilación y desacetilación de grupos lisina de proteínas implicadas en procesos metabólicos, lo cual modula su actividad. Dentro de las enzimas que producen desacetilación están las sirtuinas que son NAD dependientes y por ello sirven de sensores del equilibrio energético y estado redox celular. Existen varias de ellas involucradas en la regulación del sustrato metabólico: SIRT1 normalmente suprime la beta oxidación al bloquear de heterodimerización del PPARY por lo que su inactivación en la obesidad promueve el metabolismo lipídico y SIRT3 regula a la acil CoA deshidrogenasa de cadena larga y a la beta hidroxiacil CoA deshidrogenasa que son enzimas clave para la beta oxidación y también interviene en el metabolismo de hidratos dado que al reducir su actividad permite la hiperacetilación de la piruvato deshidrogenasa implicada en la glucólisis, lo cual causa su inhibición. Las dietas ricas en grasas regulan negativamente a esta enzima por lo que aumentan las tasas de oxidación de lípidos y causan inflexibilidad metabólica. [16]

Como resultado de estos cambios se prioriza la beta oxidación por sobre el metabolismo de la glucosa, hecho que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno.[16] Además, los altos niveles de AGL inducen la expresión de la proteína 3 de desacoplamiento mitocondrial que causa una menor producción de ATP a través de la beta oxidación de grasas y termina produciendo una ineficiencia metabólica (menor producción de ATP ante mayor

consumo de oxígeno). Esto se manifiesta en forma temprana como disfunción diastólica dado que la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA) encargada de su recaptación durante la diástole para permitir la relajación, es la enzima más exigente energéticamente del aparato contráctil.[7] Finalmente, los EROS estimulan al factor de crecimiento transformante 1 que diferencia a los fibroblastos promoviendo la síntesis de colágeno e inhibe a proteasas causando aumento de la matriz extracelular y fibrosis.[15]

Resulta importante destacar que si bien estas modificaciones metabólicas se producen por un cambio en la expresión de genes, las mismas son reversibles con el descenso del peso en los obesos pero esto no es así una vez que se establece el cuadro de insuficiencia cardíaca. [5]

El epicardio como agente clave en el desarrollo de IC

El epicardio es uno de los tejidos más sensibles a la lipogénesis debido a que cuenta con células madre mesenquimatosas que son la fuente de cardiomocitos durante la embriogénesis y luego quedan residentes dando origen a adipocitos durante la edad adulta.[17] En el desarrollo de la obesidad se infiltra de adipocitos pero una vez alcanzado un umbral, se empiezan a hipertrofiar adquiriendo un perfil inflamatorio. Pero este tejido no es sólo un mero depósito de grasa sino que se convierte en un agente clave en la fisiopatología.

Por un lado, el aumento de la grasa epicárdica ejerce un efecto mecánico sobre el miocardio provocando constricción que reduce la distensibilidad ventricular y debido a ello cualquier aumento en el volumen acarrea incrementos desproporcionados en las presiones de llenado dando origen a disfunción diastólica.[14,17]

El otro mecanismo implicado se debe a un cambio en sus características biológicas. Normalmente, cuenta con tejido adiposo marrón que se encarga de metabolizar AGL previniendo su acción inflamatoria y produce adiponectina que protege a los cardiomocitos de los estímulos hipertróficos y fibróticos. En la obesidad adquiere cualidades del tejido adiposo blanco con un metabolismo que favorece la lipólisis con el consiguiente acúmulo de AGL y lipotoxicidad, como también un cambio en la producción de adipocinas, con reducción de la adiponectina y aumento de hormonas proinflamatorias como la leptina, TNF- α y las IL-1 y 6. [17]

Por último, genera efectos paracrinos dado que comparte una intimidad anatómica única con el miocardio subyacente ya que ambos se nutren por una microcirculación sin obstáculos y esto permite el pasaje de hormonas con acción inflamatoria como también el de células madre mesenquimatosas que darán origen a fibroblastos encargados de la fibrosis miocárdica.[8] [14][17]

Mecanismos implicados en el desarrollo de la IC con Fey preservada

Remodelación miocárdica

Los pacientes con obesidad desarrollan un fenotipo particular de remodelado cardíaco caracterizado por hipertrofia ventricular concéntrica y disfunción diastólica causada por el aumento en la rigidez de la cámara y la restricción externa de la grasa epicárdica, cambios íntimamente relacionados con el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperleptinemia, esteatosis miocárdica y aumento de la grasa visceral epicárdica.[7] Los principales

mecanismos implicados en la pérdida de distensibilidad del miocardio son la disfunción microvascular coronaria y de los vasos linfáticos, la hipertrofia como también la apoptosis de los cardiomiositos y fibrosis cardíaca. [14] El óxido nítrico (ON) es una molécula encargada de mantener la homeostasis endotelial ya que además de mediar la vasodilatación, regula el consumo de oxígeno.[9] Debido al proceso inflamatorio de la grasa epicárdica y su transducción al miocardio, las citoquinas inflamatorias desvían la utilización del ON hacia la producción de EROS. De esta forma, se reduce su biodisponibilidad y se alteran las vías que de ella dependen como la de la quinasa del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) lo cual se asocia con el desarrollo de hipertrofia ventricular y fibrosis.[14]

Otros factores implicados en el remodelado son la angiotensina II, generada por la sobreestimulación del SRAA a través de la leptina y la endotelina I que aumenta por la lesión endotelial e hipoxia inducida por la inflamación, como también por la reducción de su inhibidor, el óxido nítrico. Ambas estimulan la producción de proteínas de matriz extracelular, colágeno y fibronectina causando fibrosis.[18][19] Dentro de las citoquinas inflamatorias con un rol importante está la IL-1b dado que induce la síntesis del factor de crecimiento insulino símil 1(IGF-1) que genera señales tróficas y conduce a la hipertrofia miocárdica, colaborando al estímulo mitogénico de la endotelina 1 sobre los cardiomiositos. Este aumento en la masa miocárdica no se acompaña de un incremento compensatorio del flujo sanguíneo dado que la inflamación produce un tipo de angiogénesis deficiente y la endotelina 1 promueve la vasoconstricción coronaria comprometiendo así, la densidad microvascular y reduciendo la relación entre capilares y cardiomiositos produciendo fibrosis. [14][19]

La hipertrofia de los cardiomiositos sumada al aumento de la matriz extracelular produce rigidez miocárdica y a esto se suma el aumento de la grasa epicárdica que puede llegar a ser de entre un 20 a 50% su tamaño normal y genera constreñimiento al músculo cardíaco, limitando la distensión de las cámaras ventriculares promoviendo un incremento en las presiones de llenado y un aumento en la interdependencia ventricular. [7] Otro cambio en la arquitectura cardiovascular que se produce en los pacientes obesos tiene que ver con el desarrollo de hipertensión pulmonar que es un evento que ensombrece el pronóstico.[7] En un principio el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo se traduce pasivamente en forma retrógrada aumentando las presiones en la arteria pulmonar, pero con el tiempo, los efectos de la inflamación dan origen a un remodelado de la vasculatura pulmonar generando reducción de la capacidad vasodilatadora con disminución de la compliance y finalmente vasoconstricción, que genera hipertensión pulmonar permanente. Estos cambios se manifiestan de forma progresiva generando en un principio disnea durante el ejercicio y en estadios más avanzados, hipertensión pulmonar con alteración de la función del ventrículo derecho e insuficiencia tricúspidea secundaria con signos de congestión venosa sistémica. [5]

Los cambios inducidos por la obesidad no sólo comprometen al ventrículo sino que su aumento en las presiones de llenado mantenido de forma persistente se transmite en forma retrógrada generando remodelado a nivel auricular. Esto se da al mismo tiempo que los efectos de la Metainflamación van causando alteraciones en la estructura auricular produciendo una alteración de su funcionamiento que termina dando origen a la miopatía de la aurícula izquierda.[7][5] Estas alteraciones a nivel auricular no son sólo estructurales, sino que se ha demostrado que existe una estrecha relación entre el aumento del espesor de la grasa epicárdica (y su estado

inflamatorio) con el desarrollo de anomalías eléctricas. De hecho, se ha encontrado que las anomalías estructurales y funcionales del tejido adiposo epicárdico residen muy cerca de los focos de miocardio con propiedades electrofisiológicas más afectadas por lo que es probable que esta interacción se deba a un proceso de fibrosis inducido por la inflamación grasa.[17] Es por esto que los pacientes obesos que desarrollan miopatía auricular tienen tendencia a presentar fibrilación auricular (FA) y de hecho la relación entre el depósito de grasa epicárdica y el desarrollo de la arritmia es tan determinante que se ha evidenciado que el aumento de la grasa, se vincula con la evolución desde una FA paroxística a una persistente. [20] Por lo tanto, algunos autores postulan que la detección de esta arritmia en un obeso podría considerarse resultado de la miopatía auricular y un marcador de IC. [5]

Activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El aumento de la grasa visceral se acompaña de sobreestimulación del SRAA. Esto se debe a que los adipocitos sintetizan aldosterona y leptina que induce la secreción renal de renina.[7][21] Esta activación lleva a aumentar la reabsorción tubular de sodio con la consiguiente sobrecarga de volumen y desarrollo de hipertensión arterial. Además contribuye a la inflamación sistémica y daño miocárdico dado que el aumento en la señalización de mineralocorticoides está implicado en la transición del tejido adiposo de un estado nutritivo a uno proinflamatorio, promueve el tráfico de células madre mesenquimales pro fibróticas hacia el miocardio y la angiotensina II posee propiedades pro fibróticas.[17]

Ante la mayor retención hídrica resultaría esperable que los pacientes obesos desarrollen hipertrofia ventricular excéntrica y por mucho tiempo se creyó que el efecto de la obesidad estaba mediado por un aumento en las tensiones hemodinámicas por sobrecarga de volumen, pero lo que en realidad sucede es que las personas obesas tienen grados variables de retención hidrosalina y sólo aquellas con obesidad mórbida desarrollan un fenotipo de IC con sobrecarga de volumen (IC de alto gasto).[17] Por el contrario, la mayoría de se caracterizan por tener aumento modesto de péptidos natriuréticos y falla renal debido a que el principal mecanismo implicado en estos pacientes es la disminución de la distensibilidad ventricular causada por la inflamación metabólica, fibrosis miocárdica y la constreñimiento mecánica de la grasa. Es por esto que cualquier aumento en la volemia inducido por la mayor activación del SRAA, pérdida de mecanismos compensatorios por déficit de péptidos natriuréticos y reducción de la capacitancia venosa con aumento del volumen estresado por activación simpática; induce un aumento desproporcionado en las presiones de llenado debido a la menor distensibilidad ventricular y de esa forma se traduce en signos y síntomas de congestión. [8][17,18]

Activación del Sistema Nervioso Simpático

Tanto la grasa central como la periférica tienen capacidad para inducir la activación del sistema nervioso simpático a través de la producción de adiponectinas, principalmente la leptina, sin embargo, la obesidad central genera una activación mayor de este sistema. Esta activación contribuye al desarrollo de comorbilidades como la hipertensión arterial, estimula la vía de señalización mineralocorticoide que genera retención hidrosalina y

altera el manejo de líquidos al desplazar el volumen sanguíneo desde el lecho venoso hacia la circulación sistémica aumentando el volumen estresado. [8,22]

Deficiencia de Péptidos Natriuréticos

Los pacientes con obesidad presentan un déficit relativo de péptidos natriuréticos que se debe a una menor síntesis como también al aumento de su degradación. Se ha descubierto que estas moléculas no sólo tienen un rol en el diagnóstico de la enfermedad, sino que cobran un papel activo en la fisiopatogenia.

Por un lado su déficit de limita la capacidad de los pacientes de responder a los cambios hemodinámicos dado que se reduce su efecto renal como promotores de diuresis y natriuresis.[21,22]

Por otro lado, estas hormonas reducen el tono simpático y la actividad del SRAA mediante la supresión de la secreción de renina y aldosterona, pero en el obeso, al tener bajos niveles esto se limita. [23][24]

Se ha propuesto que estas moléculas contribuyen directamente con el desarrollo de la obesidad y las alteraciones metabólicas que ella induce dado que están implicados en la regulación de la energía y en el metabolismo de sustratos. Participan en la regulación del metabolismo lipídico a través de la activación de la proteína quinasa G (PKG) dependiente del GMPc, promoviendo la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas que induce la lipólisis.[25] Asimismo, estimula la transcripción de genes como el de la proteína desacopladora del transporte mitocondrial 1 que permite separar la oxidación de lípidos de la producción de ATP permitiendo la conversión de energía nutricional en calor, aumentando el gasto energético.[23] También se han vinculado con el metabolismo de hidratos de carbono dado que promueven la secreción de adiponectina que posee propiedades sensibilizadoras a la insulina y podría contrarrestar los efectos de otros desensibilizantes como el TNFa o la IL6 producidas por la inflamación.[25]

Se ha vinculado su actividad a los cambios que se producen en el remodelado cardíaco dado que estudios en animales demostraron que la supresión del gen del *atrial natriuretic peptide* (ANP) conduce al desarrollo de hipertrofia miocárdica e hipertensión, mientras que la supresión del gen del *brain natriuretic peptide* (BNP) produce fibrosis cardíaca. Estos mismos hallazgos se han constatado en humanos por lo que el papel favorable de estas moléculas en la génesis de la hipertrofia y fibrosis cardíaca es evidente. El mecanismo propuesto resulta de la inhibición de la proliferación de fibroblastos inducida por angiotensina II como también a través de la vía del GMPc y PKG que antagoniza la señalización pro fibrótica del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF β). [24]

Debido a estas funciones, se ha planteado que en la obesidad, el déficit relativo de estas moléculas podría tener implicancias para el desarrollo de las anomalías metabólicas y estructurales en estos pacientes.

Fenotipo de Insuficiencia Cardíaca relacionado a la Obesidad

En los Estados Unidos de Norteamérica; hasta un 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con Fey preservada padecen sobre peso u obesidad y esta condición se asocia con el desarrollo de alteraciones hemodinámicas, metabólicas, hormonales e inflamatorias llevando a un fenotipo particular de IC.[26] Este fenotipo se caracteriza por desarrollar IC entre la década de los cincuenta y sesenta años como también por

tener alta prevalencia de comorbilidades como diabetes tipo II, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y síndrome de apnea del sueño. [27]

Dentro de los estudios de laboratorio, se ha demostrado que estos pacientes tienen marcadores de inflamación elevados como el TNF- α y proteína C reactiva. También poseen elevación de la renina secundaria a la activación del SRAA y tendencia a presentar reducción de la tasa de filtrado glomerular con marcadores bioquímicos de daño renal altos como la cistatina C. Además, los péptidos natriuréticos tienden a ser bajos debido a menor síntesis y mayor degradación, lo cual implica un mayor desafío diagnóstico. [5][23][27]

En cuanto al ecocardiograma, los obesos presentan aumento del volumen cardíaco y de la masa miocárdica. Este cambio surge como consecuencia de la expansión del volumen plasmático inicial pudiendo dar origen al desarrollo de hipertrofia ventricular excéntrica o concéntrica. [8] Aun así, se ha evidenciado que el fenotipo de IC asociado al aumento de grasa visceral se vincula con mayor frecuencia al desarrollo de hipertrofia concéntrica.[28] También tienen un aumento en la rigidez del miocardio ventricular que es debida a el desarrollo de hipertrofia de los cardiomiocitos como también al aumento en la matriz extracelular. Estos cambios le otorgan una mayor sensibilidad al aumento en el volumen dado que la distensibilidad reducida produce incrementos marcados de la presión ventricular ante pequeños aumentos en el llenado.[5]

Estos pacientes pueden desarrollar hipertensión pulmonar principalmente durante el ejercicio y en conjunto con el aumento del volumen sanguíneo estresado, con el tiempo causan disfunción ventricular derecha.[7] Existe evidencia de que el aumento en el IMC guarda relación directa con el desarrollo de dilatación ventricular derecha como también de su disfunción.[8][26] También tienen un aumento del espesor de la grasa pericárdica que les genera restricción y sumado a la dilatación de ambas cavidades ventriculares, produce incremento de la interdependencia ventricular que se pone de manifiesto con la elevación en la presión de la aurícula derecha y el aplanamiento septal durante la diástole ventricular izquierda.[8] [26][27]

Respecto de los parámetros hemodinámicos, tienen mayores presiones a nivel de la aurícula derecha y presión de enclavamiento pulmonar respecto de los pacientes con IC no obesos.[26] Estas condiciones están relacionadas con la retención hídrica producida por la sobreestimulación del SRAA, el aumento en el volumen estresado, la mayor rigidez miocárdica y restricción pericárdica por la grasa que limitan la distensibilidad de la cavidad generando el aumento en las presiones de llenado que se traduce en forma retrógrada.[5,26]

Durante el ejercicio, tienen una menor capacidad aeróbica en comparación con los no obesos con menor consumo pico de oxígeno y una limitada reserva cardíaca que condiciona la aparición de disnea en el esfuerzo [26]. Esto se debe en parte a la dependencia metabólica de la oxidación de ácidos grasos que durante el ejercicio, es decir, en condiciones anaerobias, resulta menos eficiente que el metabolismo de glúcidios dado que produce menor cantidad de ATP por oxígeno consumido.[5] Por otro lado estos pacientes, durante el esfuerzo, desarrollan presiones de llenado más elevadas y presentan registros de hipertensión pulmonar que son más marcados que los pacientes con IC no obesos. Estos cambios, se vinculan con una menor biodisponibilidad de ON que condiciona una menor capacidad vasodilatadora de la arteria pulmonar con menor complacencia y posibilidad de reducir las resistencias pulmonares durante la actividad.[26]

También se ha demostrado que los obesos tienen más prevalencia de incompetencia cronotrópica y mayores aumentos en la presión arterial inducida durante el ejercicio en comparación con los no obesos.[26]

2. Desafíos diagnósticos de la IC asociada a Obesidad

Las guías para el abordaje de la IC con Fey preservada, sugieren utilizar una estrategia diagnóstica que parte de una valoración de la probabilidad pre test del paciente y para confirmar la entidad se deben incluir tres componentes: signos o síntomas en conjunto con datos objetivos de alteraciones estructurales o funcionales compatibles con disfunción diastólica o presiones de llenado aumentadas o concentraciones de péptidos natriuréticos elevadas más la evidencia de una función sistólica $\geq 50\%$.[29] [30] En el fenotipo de insuficiencia cardíaca relacionado con la obesidad, se presentan algunas limitaciones para la aplicación de esta premisa:

Signos y síntomas: si bien el diagnóstico de IC suele ser bastante directo en los enfermos con cuadros de congestión aguda, en el paciente ambulatorio, los signos pueden no estar presentes y particularmente en la obesidad, algunos de ellos como por ejemplo la distensión yugular venosa, pueden ser difíciles de evaluar debido al aumento de la grasa corporal.[9][31] En cuanto a los síntomas, los pacientes ambulatorios suelen no presentarlos en la consulta debido a que las alteraciones hemodinámicas y sus manifestaciones suelen aparecer sólo durante el ejercicio en las etapas iniciales.[31] Sumado a esto, los obesos por lo general no suelen referir la disnea de esfuerzo como un síntoma que los aqueje posiblemente por tener el preconcepto de que el aumento en la masa corporal debe limitar la tolerancia al ejercicio o porque comienzan a restringir sus actividades para minimizar la frecuencia con que experimentan estos síntomas displacenteros.[20][21]

Péptidos natriuréticos: La dificultad que se presenta para su aplicación en estos pacientes, recae en que se ha demostrado que las personas con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes, presentan niveles más bajos y esto es independiente de la situación clínica, es decir ya sea que estén cursando un cuadro de IC aguda como también el caso de pacientes en consultorio.[18,23]

Para ejercer su acción, los péptidos natriuréticos se unen a receptores transmembrana. Los receptores A y B poseen actividad de guanilato ciclase que produce GMPc que media sus funciones. En cambio, la unión al receptor C produce su internalización para la degradación lisosomal.[24] En los pacientes obesos existe una relación lineal negativa entre los valores plasmáticos de péptidos natriuréticos y el IMC porque el tejido adiposo visceral aumenta la expresión de los receptores de tipo C debido a que la dieta rica en grasa y el hiperinsulinismo estimulan su síntesis.[23,25] El otro mecanismo implicado tiene que ver con la enzima neprilisina que se encuentra sobreexpresada en la obesidad dado que los adipocitos la sintetizan [7,18]

Estos cambios explican la reducción en la biodisponibilidad del *atrial natriuretic peptide* (ANP) y *brain natriuretic peptide* (BNP) que son las formas activas y de menor vida media dado que son degradados por la neprilisina como también a través de la internalización por los receptores tipo C. En cambio, el *N-Terminal proBNP* (NT-proBNP) que tiene mayor uso diagnóstico, se caracteriza por una mayor vida media debido a que no posee mecanismos de eliminación específicos sino que se excreta por vía renal.[32] Si bien no está totalmente dilucidado el mecanismo por el cual los pacientes obesos presentan menor concentración de esta molécula, algunos plantean que podría deberse a una menor síntesis de péptidos natriuréticos en general.[33] Estos

pacientes tienen reducida la tasa de síntesis de péptidos por dos mecanismos: el aumento de la grasa epicárdica limita la capacidad de distensión de la cavidad cardíaca y sumado al aumento de la masa miocárdica producto de la hipertrofia ventricular, produce una attenuación del estrés parietal que es un importante estímulo para la síntesis de péptidos. El otro motivo, es la mayor síntesis de andrógenos que tienen efecto supresor sobre la producción de estas moléculas.[23][18]

Casi un tercio de los pacientes con IC con Fey preservada tienen valores de péptidos por debajo de los puntos de corte establecidos para el diagnóstico y si a esto se suma el hecho de que los obesos presentan las alteraciones previamente enunciadas, se desprende que depender únicamente de estos marcadores nos lleva al subdiagnóstico perjudicando particularmente a esta población de pacientes.[5] Esta preocupación motivó a que el antiguo uso de esta herramienta según lo sugerido por la Sociedad Europea de Cardiología en su “Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica del 2016” como un elemento para descartar el diagnóstico de IC dado a su alto valor predictivo negativo, sea modificado teniendo en cuenta que esa premisa se apoyaba en estudios donde la mayoría de los pacientes tenían IC con Fey reducida y hacían foco en la detección de disfunción sistólica más que IC con Fey preservada.[34] Actualmente en las últimas guías, se ve como su utilización se orienta principalmente como un elemento más para apoyar el diagnóstico sumados a la clínica y el ecocardiograma.[5] La “Guía práctica para el uso de los péptidos natriuréticos” de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología, tomando en cuenta que los obesos presentan valores menores que los umbrales diagnósticos habituales, propone que en los pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ se utilice un valor de corte un 50% menor que lo establecido para la población general.[33] En cuanto a su uso como herramientas para descartar el diagnóstico, el *The Breathing Not Properly Multinational Study* que incluyó a 1586 pacientes con disnea inexplicada evidenció que en los pacientes con IC, los niveles de BNP se correlacionaron inversamente con el IMC y se determinó que para mantener la sensibilidad y especificidad del 90% que presenta el valor de corte de BNP de 170 pg/ml en la población general para descartar el diagnóstico (ABC 0.90 IC 88-93); en los obesos, se necesita reducir a un valor de 54 pg/ml (ABC 0.88 IC 84-93) teniendo en cuenta que se caracterizan por una menor concentración de péptidos.[35] De esta forma, se propone sacrificar la sensibilidad de la prueba en pos de reducir el subdiagnóstico en esta población.

Las modificaciones a nivel de los péptidos que se producen en el obeso además de tener relevancia para el diagnóstico, importan a nivel pronóstico. Si bien los niveles de estas moléculas suelen guardar una relación con la presión de enclavamiento pulmonar, en los obesos, al tener menor producción y aumento de su degradación, sucede que para un mismo valor de NT-ProBNP que en un no obeso, la presión wedge será desproporcionadamente mayor por lo que se debe tener en cuenta que un aumento modesto en los niveles de péptidos natriuréticos, sugiere un aumento significativo en las presiones de llenado y puede acarrear mayor incidencia de peores resultados ante un mismo valor en un paciente sin obesidad.[8][21,26]

Ecocardiograma transtorácico: la Guía “*How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*” sugiere iniciar el primer paso del estudio del paciente con disnea inexplicada

con un ecocardiograma transtorácico básico y en los pacientes que lo amerite (por hallazgos en la medición de péptidos natriuréticos, electrocardiograma, radiografía de tórax o ecocardiograma) realizar el siguiente paso que consiste en un ecocardiograma con parámetros más específicos.[36]

Los elementos que sugieren el diagnóstico de IC en esta población son: diámetros ventriculares normales, remodelado adverso con hipertrofia concéntrica, dilatación de la aurícula izquierda ($>34 \text{ ml/m}^2$ en ritmo sinusal o $>40 \text{ ml/m}^2$ en FA), presiones de llenado aumentadas (en menores de 75 años: e' septal <7 o lateral $<10 \text{ cm/s}$ y en 75 años o más: e' septal <5 o lateral $<7 \text{ cm/s}$; un $E/e' \geq 15$; una velocidad pico de regurgitación tricúspidea $>2.8 \text{ m/s}$; un *strain* sistólico longitudinal del ventrículo izquierdo $<16\%$) y una función sistólica del ventrículo izquierdo conservada.[36] En una cohorte de 414 pacientes con una prevalencia del 64% de IC con Fey preservada diagnosticados mediante cateterismo, se hizo una regresión logística para identificar la presencia de signos ecocardiográficos y se determinó la distinta sensibilidad (S) y especificidad (E) de estos parámetros para el diagnóstico de IC. Entre los resultados se vio que el $E/e' >9$ tuvo una S 78% y E 59% mientras que un valor > 13 dio menor S 46% pero mayor E 86%, la dilatación de la aurícula izquierda tuvo una S y E del 70%, la hipertrofia ventricular tuvo baja S 26% con alta E 88% y la PSAP $> 35 \text{ mmhg}$ tuvo una S 46% y E 86%.[37] Debido a la variación en la S y E de cada parámetro, las guías actuales señalan que la presencia de estos signos permite apoyar el diagnóstico pero su ausencia no lo descarta. [36]

El desafío en la práctica, resulta el hecho de que hasta un tercio de los pacientes con IC con Fey preservada presentan presiones de llenado normales durante el reposo y sólo desarrollan alteraciones durante el ejercicio.[5] En una serie de casos se tomaron 55 pacientes con disnea durante el ejercicio y Fey preservada y se les realizó ecocardiograma transtorácico en reposo con el cual sólo se detectó al 34% de los pacientes que luego tuvieron diagnóstico de IC confirmado mediante un cateterismo. Al comparar el área bajo la curva para el diagnóstico de IC, el ecocardiograma en reposo no logró distinguir adecuadamente la disnea secundaria a IC vs la de origen no cardíaco (ABC menor 0.7) mientras que el cateterismo en ejercicio fue altamente diagnóstico (ABC 0.99) [38] Estos resultados plantean la idea de que un estadio temprano de IC preservada caracterizado por presiones de llenado normales en reposo y alteraciones hemodinámicas en el ejercicio podría ser sub diagnosticados por el ecocardiograma realizado en reposo si se lo usa como única herramienta.

Algoritmos basados en scores: Se han desarrollado sistemas de scores en un intento por clasificar la probabilidad de que el origen de la disnea sea secundario a un cuadro de insuficiencia cardíaca. Por un lado el score "H2FPEF" surgió a partir de una cohorte de cuatrocientos pacientes euvolémicos con disnea inexplicada a los que se les realizó un cateterismo derecho durante ejercicio determinando quienes tenían IC (prevalencia 64%) y luego se buscó de forma retrospectiva qué características tenían que los diferenciaban de los pacientes sin la enfermedad. Para esto se evaluó parámetros clínicos (edad, IMC, FA, HTA) y ecocardiográficos (E/e' - hipertensión pulmonar).[37] Posteriormente surgió el "HFA-PEFF" en un consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y para él se tomó criterios mayores y menores que se clasificaron en funcionales (E/e' , e' , velocidad de regurgitación tricúspidea), morfológicos (volumen de la aurícula izquierda, índice de masa ventricular izquierda) y biomarcadores (péptidos natriuréticos). Se determinó que un valor ≥ 6 en H2FPEF o ≥ 5 en HFA-PEFF se considera diagnóstico de IC, un valor de 2-5 en H2FPEF o 2-4 en HFA-PEFF da probabilidad

intermedia que requiere continuar con estudios en ejercicio (invasivos o no) y un valor menor descarta (salvo que el paciente tenga síntomas manifiestos y péptidos altos donde no excluye IC pero indica tener en cuenta causas de disnea atípica).[39].

El H2FPEF fue validado en un estudio de casos y controles con cien pacientes y una prevalencia de IC del 61% confirmada por cateterismo. Allí demostró adecuada capacidad para distinguir la disnea secundaria a IC con un ABC 0.88.[37] Luego se realizó una validación externa tomando datos de una cohorte de seiscientos pacientes del *Alberta Heart Failure Etiology and Analysis Research Team* y se obtuvo que un valor <2 tiene una S 90% (IC 85-93%) para descartar IC y un valor >6 tiene una E 82% (IC 78-85%) para confirmar.[40] El HFA-PEFF se validó en un estudio con doscientos pacientes y una prevalencia de IC del 84% confirmada por cateterismo. En él, demostró buena capacidad para diferenciar la disnea secundaria a IC con ABC 0.90 (IC 0.84-0.96) y se vio que un valor entre 5-6 puntos logró una E 93% con un VPP 98% para confirmar el diagnóstico mientras que un valor entre 0-1 puntos lo descartó con S 99% y VPN 73%. [41]

Dentro de las limitaciones que se presentan para el uso de estos scores, se encuentra el hecho de que no siempre se posee acceso a todos los test específicos que requieren. Además, una alta proporción de pacientes obtiene una probabilidad intermedia con lo cual no permiten acercar ni alejar la sospecha diagnóstica haciendo necesario utilizar más pruebas.[39] Asimismo, se ha demostrado que existe cierta disparidad en la clasificación dependiendo del score utilizado, lo cual podría afectar particularmente al paciente obeso. En un estudio de trescientos pacientes con disnea, se les aplicó ambos scores dividiéndolos en distintas categorías de probabilidad diagnóstica y luego se confirmó el diagnóstico de IC en 83% de ellos mediante estudios complementarios (invasivos o no). Al evaluar los resultados, se observó que 41% de los pacientes se clasificaron en diferentes categorías de probabilidad dependiendo del score que se había usado. Al evaluar la causa de esto, se vio que algunas variables como FA y obesidad inclinaban la clasificación en favor de la IC particularmente en unos de los scores dado que, los pacientes asignados a una categoría mayor en el H2FPEF que la categoría que les fue asignada en el HFA-PEFF, tuvieron mayor prevalencia de FA (82% vs 61% p<0.001) y mayor IMC (IMC media 33.5 vs 31.0 p<0.001).[42] Estos resultados ponen de manifiesto que un mismo paciente puede recibir una probabilidad intermedia en un score, haciendo que sean necesarios más estudios complementarios, o por el contrario, tener un resultado diagnóstico si se aplica el otro, en función de si presenta un IMC alto.[32]. Debido a esto, algunos autores sugieren combinar ambos y tomar decisiones en función de la probabilidad pre test de cada paciente.

Ecocardiograma durante el ejercicio: valora la presencia de presiones de llenado elevadas e hipertensión pulmonar a través de la medición de la relación del E/e' mitral y el pico de velocidad de regurgitación tricúspidea respectivamente. Si bien no suelen estar alterados en reposo en estos pacientes, sí pueden ser patológicos durante el ejercicio aun en estadios iniciales de la enfermedad.[36] En un estudio prospectivo de con 74 pacientes con disnea inexplicada, se realizó cateterismo derecho y ecocardiograma (ambos tanto en reposo como en ejercicio) para evaluar la precisión diagnóstica del ecocardiograma frente a una prueba invasiva. El ecocardiograma en reposo resultó poco sensible para descartar la presencia de IC aunque demostró buena especificidad y alto valor predictivo positivo para confirmarla (S 60% E 75% VPP 83% IC 0.55-0.78), lo que

demuestra que descartar la enfermedad basándonos sólo en parámetros ecocardiográficos en reposo implicaría subdiagnosticar a pacientes. Para realizar el ecocardiograma en ejercicio se utilizó la valoración propuesta por la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging* que incluye la medición del E/e', e 'septal y velocidad de regurgitación tricúspidea. Esta logró poca mejoría en el diagnóstico de IC en comparación con el ecocardiograma en reposo (Ecocardiograma en reposo: S 46-72% E 55-88% IC 0.55-0.78 vs Ecocardiograma estrés: S 56-81% E 55-88% IC 0.60-0.82) lo cual se debió principalmente a la dificultad para medir la velocidad de regurgitación tricúspidea. En cambio, al medir sólo el E/e' en el ejercicio, se vio mejoría en la capacidad diagnóstica aumentando la sensibilidad (S 67-89% E 69-96% IC 0.73-0.91) llegando a superar al cateterismo en reposo (Cateterismo en reposo S 56% E 100% IC 0.70-0.84). Sin embargo, la tasa de falsos positivos aumentó respecto del ecocardiograma en reposo y no logró acercarse a la elevada precisión diagnóstica del cateterismo en ejercicio (S 93-100% E 86-100% IC 1.00-1.00).[43] A partir de estos resultados, el uso de esta prueba se recomienda en pacientes con una probabilidad pre test intermedia donde la sensibilidad elevada aporte un valor predictivo negativo razonable para descartar el diagnóstico en caso de un resultado normal y por el contrario, un valor patológico no requiere confirmación por cateterismo dado la alta tasa de falsos positivos. Una de las principales barreras en el uso de esta prueba resulta la elevada dificultad para lograr una adecuada ventana ultrasónica y adquirir imágenes con buena calidad diagnóstica. De hecho, en el estudio se logró una correcta medición del E/e' durante la actividad submáxima sólo en 86% de los pacientes y en el estrés máximo a 77% mientras que para la velocidad pico de regurgitación tricúspidea la dificultad fue aún mayor lográndose medir a 54% en ejercicio submáximo y 49% en el pico de actividad. [43]

Cateterismo derecho: Actualmente el *gold standard* para el diagnóstico es la valoración hemodinámica mediante el cateterismo derecho durante el reposo agregando mediciones en el ejercicio cuando las presiones en reposo son normales.[38] La presencia de un aumento en la presión capilar de enclavamiento en reposo mayor o igual a 15 mmHg o en el ejercicio supino mayor o igual a 25 mmHg medidas durante la inspiración, confirma el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. También se puede realizar el diagnóstico mediante el ejercicio con el paciente en bipedestación al constatar un aumento en la relación entre la presión de Wedge y el gasto cardíaco mayor a 2 mmHg/L/min.[5] Si bien esta prueba ha demostrado una S 93-100% y E 86-100% al realizarse en el ejercicio, por lo que sirve como el *gold standard* para confirmar como también refutar el diagnóstico; presenta limitaciones como costos elevados, requerimiento de equipamiento especializado, experiencia del operador y al mismo tiempo no está exenta de complicaciones dado su carácter invasivo, por lo que su uso resulta poco práctico en la valoración rutinaria y se reserva para situaciones donde el diagnóstico sigue siendo dudoso a pesar de otras pruebas no invasivas.[37][43]

3. Terapéuticas para pacientes con IC y obesidad

A lo largo del tiempo se ha asociado el desarrollo de la obesidad con distintas comorbilidades que acarrean mayor morbilidad y mortalidad. En una cohorte de 13730 pacientes basado en una muestra de participantes del *ARIC study* se realizó un seguimiento de una media de 23 años determinando la incidencia de IC, enfermedad coronaria (EC) y ACV en pacientes con y sin obesidad y se vio que los pacientes con obesidad tienen mayor

incidencia de las tres en comparación con los no obesos pero la asociación más importante se da con el desarrollo de IC: La obesidad aumentó casi cuatro veces el riesgo de IC (HR 3.74 IC 3.24-4.31) y cerca de dos veces el de enfermedad coronaria (HR 2.00 IC 1.67-2.4) y ACV (HR 1.75 IC 1.40-2.20). Luego de ajustar los resultados a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), sólo la relación entre la obesidad y la incidencia de IC mantuvo significancia estadística (ver tabla N°1). Esto plantea que el vínculo entre la obesidad y la EC como el ACV, guarda relación con el desarrollo de FRCV y por lo tanto su control ayudaría a reducir estos eventos. En contraste, en la relación entre la obesidad y la IC existen otros factores implicados relacionados al aumento de peso haciendo que el vínculo entre estas dos entidades no se explique sólo por la presencia de factores de riesgo tradicionales[44]. Estos resultados nos permiten pensar que la obesidad podría tener un rol activo en la aparición de IC y no ser sólo una comorbilidad asociada. Por esto mismo, cabe preguntarse qué beneficios puede aportar el adecuado control del peso en pacientes sin IC manifiesta (Estadio A de IC) como también en el resto de los estadios de la enfermedad.

A continuación se detalla una revisión de la bibliografía sobre las tres opciones terapéuticas que existen en la actualidad para el control del peso: las intervenciones en estilos de vida, la farmacoterapia y la cirugía bariátrica, analizando sus efectos a nivel cardiovascular y destacando principalmente su papel en la insuficiencia cardíaca.

Intervenciones en estilos de vida (IEV)

Son sesiones regulares individuales o grupales para modificar comportamientos en torno a temas de salud, nutrición y ejercicio con el objetivo de reducir el peso. En ellas los pacientes son acompañados por profesionales de múltiples disciplinas: nutricionistas, fisioterapeutas, médicos, psicólogos, entre otros. [45]

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin

Fue un ensayo clínico llevado a cabo por "The Diabetes Prevention Program Research Group" en 3234 pacientes con obesidad y alto riesgo de desarrollar diabetes tipo II. Se los randomizó a recibir metformina 850 mg cada 12 hs o placebo (ambas sumadas a recomendaciones estándar de salud: sesiones individuales de 20-30 minutos hablando de la importancia de un estilo de vida sano, recomendando comer según la pirámide nutricional y aumentar el ejercicio) vs IEV intensivas (lograr una reducción del 7% del peso mediante reducción calórica + actividad física de moderada intensidad por 150 minutos a la semana + sesiones de modificación del comportamiento) Se los siguió por una media de 2.8 años y se vio que la ingesta diaria de calorías se redujo más en el grupo IEV (450 ± 26 kcal) que en metformina (296 ± 23 kcal) y placebo (249 ± 27) con $p<0.001$. Esto se reflejó en una mayor pérdida de peso en el grupo IEV en comparación con metformina y placebo con una reducción de 5.6 kg, 2.1 kg y 0.1 kg respectivamente ($p<0.001$) y menor incidencia de diabetes (4.8, 7.8 y 11 casos por cada 100 personas-años en IEV, metformina y placebo) Comparado con el placebo, la incidencia de diabetes se redujo 58% en el grupo IEV y 31% en metformina.

Este estudio demostró la importancia de la IEV para el control del peso como también en el manejo glucémico. No se valoró si las intervenciones determinaron modificación de outcomes cardiovasculares. [46]

The Look Action for Health in Diabetes (AHEAD)

Ensayo clínico con 5145 pacientes con diabetes tipo II y sobrepeso u obesidad que fueron randomizados a IEV versus recibir educación diabetológica sobre dieta y ejercicio. Se los siguió durante una media de 9.6 años pero el estudio debió ser suspendido por futilidad dado que el combinado primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ACV y hospitalización por angina no tuvo diferencias significativas entre los grupos. Si bien no demostró mejorar eventos cardiovasculares, sí hubo mayor beneficio en el grupo IEV respecto del descenso de peso al año comparado al grupo control (8.6% vs 0.7%). Luego del año, parte del peso perdido fue recuperado aunque la diferencia se mantuvo significativa (6% vs 3.5%).[47] Este estudio puso en evidencia que si bien las IEV sirven para el control del peso, cuesta mantenerlas en el tiempo por lo que los pacientes suelen recuperar parte del peso perdido al inicio.

Long term effect of lifestyle interventions on the cardiovascular and all cause mortality of subjects with prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Metaanálisis que incluyó 11 ensayos clínicos randomizados donde se comparó el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad y pre diabetes o diabetes mediante IEV vs tratamiento usual antidiabético para ver si generaban cambios en eventos cardiovasculares. Para el punto final de mortalidad por todas las causas se incluyeron 16554 pacientes y se observó una incidencia del evento en 1205 pacientes del grupo IEV vs 1085 pacientes del grupo control, por lo que no resultó en una estrategia superior al tratamiento usual (RR 0.93 IC 0.85-1.03). En cuanto a la mortalidad cardiovascular, se incluyeron 11017 pacientes y las IEV tampoco demostraron mejorar la incidencia del evento (RR 0.99 IC 0.79-1.23)[48] Esto remarca que a pesar de ser una terapia ampliamente recomendada, las IEV no demostraron reducir eventos cardiovasculares.

Recomendaciones actuales:

La Guía para el manejo del sobrepeso y obesidad en el adulto de AHA/ACC 2013" y *Behavioral Weight loss interventions to prevent obesity related morbidity and mortality in adults of the US Preventive Services Task Force* recomiendan:

***Nutrición:** restricción calórica de 1200-1500 kcal/día para mujeres y 1500-1800 kcal/día en hombres. Restricciones mayores con <800 kcal/día pueden usarse en algunos casos pero deben hacerse en centros de salud para un monitoreo y control médico.

***Ejercicio:** realizar \geq 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado a vigoroso (ej: caminata rápida o ciclismo) o 30 minutos de caminata 5 días a la semana.

***Educación:** son sesiones llevadas a cabo por médicos clínicos/cardiólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, entre otros, que buscan brindar recomendaciones para el cambio de hábitos, estimular el automonitoreo y proveer herramientas para apoyar el descenso de peso o su mantenimiento como videos con ejercicios o listas de alimentos beneficiosos, anotar las comidas y el peso, etc. Estas deben durar al menos 6 meses para el descenso de peso y 1 año o más para el mantenimiento. En los primeros 6 meses se recomiendan 14 sesiones de *counseling* o más si se requiere de intervenciones intensivas.

Objetivo de descenso de peso: Se considera un descenso de peso con importancia clínica a una reducción del 5% del peso al inicio ya que se asocia con reducción del valor de triglicéridos, glucemia, HbA1C y del riesgo de

desarrollar diabetes en distintos estudios. Una reducción mayor además de los beneficios previos, podría reducir la necesidad de medicación para controlar la tensión arterial, glucemia y lípidos.[49] [50]

Farmacoterapia

Agonistas del receptor del péptido tipo 1 símil glucagón (GLP-1)

El GLP-1 aumenta la secreción pancreática de insulina inducida por los alimentos, lo que recibe el nombre de efecto incretina. Según este mecanismo, los hidratos de carbono que llegan a las células L ubicadas principalmente en íleon y colon son utilizados en la glucólisis produciendo ATP que promueve el cierre de canales de potasio, generando así la despolarización celular y liberación de vesículas de GLP-1 a la sangre. Esta molécula luego actúa en células beta del páncreas activando a la enzima adenilato ciclase que produce aumento del AMPc intracelular y este activa a la PKA que fosforila canales de potasio cerrándolos con lo cual se despolariza la célula favoreciendo la entrada de calcio y la liberación de gránulos de insulina. Esto se complementa con el efecto del GLP-1 al inhibir la secreción de glucagón. Al aumentar la secreción de insulina de forma dependiente de la glucemia, los fármacos que funcionan como agonistas del GLP-1, se caracterizan por tener un bajo potencial para causar hipoglucemias.[51]

Existen otros efectos demostrados del GLP-1 que colaboran con el descenso del peso: enlentecimiento del vaciado gástrico y la reducción de la ingesta que resulta de su estímulo a neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato, POMC y CART ,que una vez activadas promueven señales a interneuronas GABA encargadas de inhibir la vía del *NPY/Agouti-related peptide*. Esta vía se encarga de aumentar el apetito y disminuir el metabolismo y gasto energético por lo que su supresión a partir del GLP-1 produce un efecto de saciedad y aumento del metabolismo.[52] El GLP-1 también actúa en el centro de la recompensa de la ingesta conformado por lóbulo orbitofrontal, tálamo y cíngulo anterior y posterior donde aumenta la actividad neuronal con la consiguiente reducción de la sensación de hambre.[53]

Una de las características de esta molécula es su corta vida media (menos de 2 minutos una vez liberado a la sangre) debido a la rápida degradación por la enzima DPP-4, endopeptidasas neutras y el clearance renal por lo que se han desarrollado análogos con mayor biodisponibilidad.

Liraglutide

Se asemeja al GLP-1 endógeno dado que comparte la gran mayoría de sus aminoácidos, aunque la acilación del residuo de lisina en posición 26 y la sustitución de lisina por arginina en posición 24, le permite formar oligómeros retrasando su absorción por vía subcutánea y aumenta la capacidad de unión a la albúmina volviendo más difícil su degradación y eliminación renal con lo cual, prolonga su vida media entre 11-15 horas. Con dosis múltiples se logra un nivel de acumulación que genera un estado estacionario en plasma con una farmacocinética que cubre las 24 horas, lo que permite su administración diaria. Su metabolismo se realiza mediante enzimas plasmáticas y se elimina por la vía renal.[53]

Comparte los mismos efectos que el GLP-1 en cuanto a la reducción de la glucemia y el descenso del peso y agrega algunos beneficios demostrados en los distintos estudios aleatorizados como ser, la reducción de la tensión arterial, LDL y triglicéridos y aumento del HDL .[53]

Entre sus efectos adversos destacan los gastrointestinales como náuseas, vómitos, constipación y diarrea que suelen aparecer durante las primeras semanas de titulación de la droga y mejoran una vez que se entra en la fase de mantenimiento. Muchos de ellos suelen mejorar con una titulación más lenta. Algunos estudios asocian a la droga con el desarrollo de colelitiasis aunque fueron pocos los casos que tuvieron esta complicación y no se vio la misma tendencia en todos los ensayos.

Este fármaco fue originalmente evaluado para el control de la glucemia en diabéticos pero al demostrar reducción marcada del peso se estudió su uso como terapia para el control del peso.

Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double blind, placebo-controlled study

Fue el primer estudio grande de fase III en pacientes con obesidad donde se comparó el efecto en la reducción del peso entre distintas dosis de Liraglutide (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg y 3 mg subcutáneo una vez al día) contra orlistat (120 mg tres veces por día) y placebo. Se realizó un seguimiento de 20 semanas y se vio que la droga logró mayor pérdida de peso que el placebo y orlistat (media de 4.8kg, 5.5kg, 6.3kg y 7.2 kg para cada respectiva dosis de Liraglutide / 2.8kg en grupo placebo /4.1 con orlistat) ($p<0.01$). También redujo la prevalencia de síndrome metabólico y la glucemia en ayunas. Estos resultados postularon a la droga como un potencial agente para el control del peso.[54]

Association of glucagon like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta analysis

Metaanálisis con 64 estudios ensayos clínicos randomizados con el uso de agonistas de GLP-1 en pacientes con obesidad tanto diabéticos como no. Se evidenció un efecto dosis dependiente de liraglutide para el control del peso. Una dosis <1.8 mg diaria (dosis aprobada para el tratamiento de la diabetes) causó una reducción del peso de 2.7% mientras que una dosis >1.8 mg redujo 4.49%. Estos beneficios se vieron tanto en diabéticos como en no diabéticos pero en todos los estudios se demostró que los pacientes no diabéticos tuvieron mayor reducción del peso (diferencia media de peso en diabéticos: -2.19 IC -2.56 a -1.83 vs no diabéticos: -6.09 IC -7.62 a -4.57 con $p<0.001$). [55]

Society and clinical adiposity liraqlutide evidence in people with type 2 diabetes and non diabetic (SCALE) fue un programa que evaluó la eficacia para el control del peso en distintas subpoblaciones: I- prediabetes, II-diabetes tipo 2, III-apnea del sueño y IV- mantenimiento de la pérdida de peso.

SCALE Maintenance randomized study: Surgió a partir de la premisa de que una pérdida del 5-10% del peso reduce factores de riesgo (mejora la glucemia, tensión arterial y concentración de triglicéridos) y que si bien esta pérdida puede ser conseguida mediante actividad física y dieta, estos beneficios suelen perderse al año dado que los pacientes suelen recuperar entre el 35-40% del peso. Se tomaron 422 pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² y una condición comórbida relacionada a la obesidad y que hubieran perdido al menos 5% del peso 12 semanas previas a la randomización y se les dio Liraglutide o placebo. A la semana 56 no sólo hubo más personas del grupo Liraglutide que lograron mantener la pérdida del peso inicial comparado con

placebo (81% vs 48% p<0.0001), sino que también este grupo logró una pérdida de peso adicional (6.2% vs 0.2% p<0.0001). La tasa de eventos adversos fue similar entre los grupos (91.5% vs 88.6%) al igual que la tasa de retirada del fármaco. Este estudio demostró la eficacia de la droga para mantener e incluso aumentar el descenso del peso conseguido mediante dieta y ejercicio con un bajo número de efectos adversos siendo en su mayoría gastrointestinales transitorios durante la etapa de titulación.[56]

Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER)

Estudio multicéntrico, con 9340 pacientes con diabetes tipo 2 con HBA1C de 7% (tratados previamente o no), con 50 años y alguna comorbilidad (enfermedad coronaria, cerebrovascular, vascular periférica, renal crónica estadio 3 o mayor, IC crónica con CF II/III) o 60 años con algún factor de riesgo cardiovascular (microalbuminuria, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular, disfunción sistólica o diastólica ventricular o índice tobillo brazo menor a 0.9) Se randomizaron a liraglutide 1.8 mg vs placebo subcutáneos una vez al día. Dentro del total de pacientes, hubo un 60% con obesidad. Al cabo de un promedio de 3,8 años, el grupo liraglutide tuvo menos infartos cardíacos (HR 0.86 IC 0.73-1.00 p=0.04), mortalidad de causa cardiovascular (HR 0.78 IC 0.66-0.93 p=0.007) y por todas las causas (HR 0.85 IC 0.74-0.97 p=0.002). En concreto, la mortalidad cardiovascular se redujo un 22% y la mortalidad general un 15% versus placebo.[57] Este estudio incluyó a un 60% de pacientes con obesidad y demostró que en los diabéticos la droga logra reducción de eventos cardiovasculares. Esto no puede extrapolarse a toda la población obesa debido a que no existe evidencia de que estos resultados se mantengan en pacientes sin diabetes. En análisis post hoc de 5 estudios randomizados con pacientes obesos sin diabetes la droga no aumentó el riesgo cardiovascular comparada con placebo y orlistat (HR 0.42 IC 0.17-1.08). Cuando se analizan los resultados separados, se ve una tendencia a la reducción del infarto de miocardio no fatal (HR 0.44 IC 0.12-1.68), el ACV no fatal (HR 0.47 IC 0.09-2.32) y la muerte cardiovascular (0.56 IC 0.08-4.08) con resultados no significativos debido a una baja tasa de eventos y que los estudios no fueron diseñado para evaluar este punto final ya que se trata de un análisis post publicación. Queda pendiente conocer los efectos cardiovasculares en esta población.[58]

Semaglutide

Comparte la estructura del GLP-1 endógeno con una similitud del 94%. Se agregan modificaciones en las posiciones 8-34 donde se reemplaza alanina y lisina por ácido 2-aminoisobutírico y arginina que previenen la degradación por DPP-4. También se agregan grupos carboxilo en la posición 26 que le otorgan mayor unión a la albúmina por lo que aumenta la biodisponibilidad permitiendo su administración subcutánea semanal. [59] Cinco estudios dentro del programa STEP evaluaron la eficacia de la droga para el descenso del peso en una dosis de 2.4 mg aplicada semanalmente subcutánea contra placebo.

STEP 1: Incluyó a 1961 pacientes con sobrepeso/obesidad sin diabetes. La droga demostró un mayor descenso del peso comparada contra placebo (media 14.9% vs 2.4% con una diferencia media estimada entre ambos de -12.4% p<0.001). También generó mayor reducción de la circunferencia de la cintura (media 13.5 cm vs 4.13 cm), IMC (5.54 vs 0.92), menor tensión arterial sistólica y diastólica. Dentro del subgrupo de pre diabéticos al inicio, un 84% en el grupo Semaglutide vs un 47% en el placebo revirtieron a la normo glucemia. Los principales

efectos adversos asociados a la droga fueron gastrointestinales entre leves y moderados y revirtieron sin necesidad de discontinuar el tratamiento. Sí hubo una mayor tasa de colelitiasis asociada al fármaco (2.6% vs 1.2%) aunque su frecuencia fue baja (1.4 casos cada 100 personas).[60]

STEP 2: tomó 1595 pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad randomizados a semaglutide de 2.4 mg, 1 mg y placebo y demostró que el tratamiento con semaglutide 2.4 mg se asoció con mayor pérdida de peso que 1 mg y placebo (media pérdida de peso: 9.6% vs 7% vs 3.4% respectivamente). Al final del seguimiento hubo más personas del grupo semaglutide 2.4 mg que alcanzaron una HBA1C \leq 6.5% comparado con placebo (67.5% vs 15.5%) y más personas del grupo semaglutide 2.4 mg pudieron reducir o dejar la medicación anti hiperglucemiante por mejoría del control glucémico (28% vs 7.1%). [62]

STEP 4: incluyó 902 pacientes iniciando todos con un tratamiento de 4 semanas con Semaglutide 0.25 mg e incrementando la dosis cada 4 semanas hasta un total de 2.4 mg a la semana 20 y luego se randomizaron a continuar con el tratamiento vs rotar a placebo. Se vio que los que siguieron en tratamiento con la droga no solo mantuvieron la pérdida de peso lograda sino que siguieron bajando hasta llegar a una meseta en la semana 60. Entre la semana 20 y 68 el grupo semaglutide logró un descenso del peso de 7.9% mientras que el placebo tuvo un aumento del 6.9%. Al final del seguimiento el descenso del peso del grupo semaglutide fue 17% vs placebo 5% (diferencia -12.4% p<0.001). El grupo placebo también tuvo un aumento significativo del IMC, perímetro de la cintura, tensión arterial sistólica y HBA1C. Estos resultados remarcaron el carácter crónico de la enfermedad y que si bien las intervenciones en estilos de vida probablemente permitieron que los pacientes que suspendieron el tratamiento no recuperaran el total del peso perdido, esta medida debe ser complementada con un fármaco en el mantenimiento.[63]

STEP-HF

Estudio multicéntrico con 529 pacientes con obesidad que tuvieran Fey \geq 45% con clase funcional NYHA II o más y uno de los siguientes: presiones de llenado elevadas mediante métodos invasivos /péptidos natriuréticos altos sumado a anomalías ecocardiográficas/ internación por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses con tratamiento diurético actual; los pacientes diabéticos fueron excluidos. Se randomizaron a recibir tratamiento con semaglutide o placebo. El punto final primario fue la mejoría de síntomas, capacidad funcional y calidad de vida valorada mediante el cuestionario de Cardiomielopatía de Kansas City (KCCQ-CSS: puntuaciones entre 0-100, las más altas indican menos síntomas y limitaciones físicas) y el descenso de peso. El secundario fue el cambio en la distancia caminada a los 6 minutos y un criterio de valoración compuesto jerárquico que incluía muerte, eventos de IC, diferencias en el KCCQ-CSS y la distancia caminada a los 6 minutos y el cambio en la PCR.

Luego de un seguimiento de 52 semanas se vio mayor cambio en la escala KCCQ-CSS en el grupo semaglutide vs placebo (16.6 ptos vs 8.7 ptos p<0.001) junto con mayor descenso de peso (13.3% vs 2.6% p<0.001). El cambio en la distancia caminada a los 6 minutos fue superior para semaglutide (21.5 m vs 1.2 m p<0.001). En el análisis del compuesto jerárquico semaglutide tuvo más victorias que el placebo (tuvo menos muertes, eventos de insuficiencia cardíaca y mayor cambio en la escala KCCQ-CSS con un *win ratio* 1.72 p<0.001) y también logró mayor reducción de la PCR (-43.5% vs -7.3% p<0.001).

Este estudio fue el primero en demostrar que una droga para el control del peso reduce síntomas relacionados a la IC y mejorara la calidad de vida en los pacientes obesos con IC.[65]

SELECT

Estudio multicéntrico de superioridad conducido por eventos. Contó con 17604 pacientes de 45 años o más, IMC ≥ 27 y enfermedad cardiovascular establecida (infarto de miocardio/ ACV/ enfermedad vascular periférica sintomática) sin diabetes. Estos fueron randomizados a recibir semaglutide versus placebo con un seguimiento de una media de 39.8 meses. El punto final primario fue un compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal. Los criterios de valoración secundarios confirmatorios evaluados en tiempo transcurrido hasta el primer evento y en orden jerárquico fueron la muerte de causa cardiovascular, un compuesto de hospitalización por IC o necesidad de tratamiento urgente y muerte por todas las causas.

En los resultados se vio que el compuesto primario fue menos frecuente en el grupo semaglutide (569 casos =6.5% vs 701 casos=8% HR 0.80 p<0.001) destacando que los efectos de la droga fueron precoces tras el inicio del tratamiento. De los puntos finales secundarios confirmatorios, la muerte cardiovascular se dio con menos frecuencia en el grupo semaglutide aunque de forma no significativa (2.5% vs 3% HR 0.85 p=0.07). El diseño del estudio para el análisis del punto final secundario confirmatorio fue de orden jerárquico por lo que el primero de los eventos debía tener un resultado significativo (definido por una p<0.023) para continuar con el análisis de los siguientes eventos. Como el primer evento (muerte de causa cardiovascular) no cumplió el valor de p requerido, no se realizaron pruebas de superioridad para los demás criterios restantes. Sin embargo, en los resultados se puede ver una tendencia hacia la reducción de eventos de insuficiencia cardíaca (HR 0.82 IC 0.71-0.96).[66] Este estudio valoró el efecto de semaglutide en pacientes obesos sin diabetes en relación a eventos cardiovasculares. El motivo por el que se excluyó a los diabéticos fue porque ya existía un estudio donde se valoró el efecto de los análogos de GLP-1 en la reducción de eventos cardiovasculares en esa población (LEADER), con buenos resultados. Este estudio demostró resultados similares aunque su limitante fue no haber podido evaluar el resto de los puntos finales por el tipo de diseño y probablemente por el corto período de seguimiento, por lo que queda pendiente determinar el impacto de la droga en la reducción de eventos de IC en estos pacientes.

Recomendaciones Actuales: Food and Drug Administration (FDA) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) aprobaron el uso de liraglutide (3 mg subcutáneo diario) y semaglutide (2.4 mg subcutáneo semanal) en conjunto con una dieta y actividad física para pacientes con IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con al menos una comorbilidad relacionada (prediabetes o diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular).

Análogo del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y agonista del receptor del péptido 1 símil glucagón (GLP-1)

Tirzepatide

Es una molécula con acción dual: agonista del receptor del GLP-1 y análogo del polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Este último, es sintetizado en células K de la mucosa duodenal y yeyunal y al igual que el GLP-1 actúa a nivel en células beta pancreáticas aumentando el AMPc e induciendo la secreción de insulina. [67]

Si bien tirzepatide utiliza tanto a los receptores del GLP-1 como a los del GIP a nivel pancreático, se desconoce si su efecto en la liberación de insulina es aditivo en niveles farmacológicos (se sabe que esto sí sucede con dosis fisiológicas). Existe evidencia de que los pacientes con DBT tienen una menor respuesta de la insulina al GIP y mantener la euglucemia durante un período puede restablecerla. Por lo mismo se plantea como hipótesis que la acción dual de ambos receptores permitiría rescatar células beta disfuncionantes en principio mediante el receptor GLP-1, pudiendo luego sumar la acción del GIP con un efecto sinérgico. [67]

Esto se demostró en el estudio SURPASS-2 donde se comparó a tirzepatide con semaglutide y la primera logró mayor reducción de la HBA1C: reducción media con tirzepatide: 2.01% / 2.24% / 2.30% en sus dosis de 5 mg, 10 mg y 15mg respectivamente vs un 1.86% con semaglutide (todas las dosis con diferencia significativa) y también logró que más personas alcanzaran una HBA1C <7% (82-86% vs 79%).[68]

El GIP tiene otras funciones reconocidas que potencian el efecto del GLP-1 en el tratamiento de la obesidad: actúa a nivel del hipotálamo y romboencéfalo induciendo señales de saciedad, promueve la diferenciación de los adipocitos hacia un perfil metabólicamente más favorable dado que participa en la cascada de señales para su diferenciación mediante PPARY y aumenta el flujo sanguíneo. También mejora el metabolismo graso estimulando a la lipoproteinlipasa y contrarresta la insulinorresistencia el promover la translocación de receptores GLUT4 hacia la membrana del cardiomiocto, por lo que aportaría beneficios a los agonistas del GLP-1 para el tratamiento de la obesidad.[67][68]

Se administra subcutánea y presenta alta unión a la albúmina lo que aumenta su biodisponibilidad. Se metaboliza a través de mecanismos enzimáticos y luego su eliminación es por vía renal y heces con una vida media de 5 días lo que permite su administración semanal.[68]

SURPASS fue un programa de cinco estudios randomizados donde se aplicó la droga para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y por ellos se estableció su seguridad y eficacia en dosis 5 mg, 10 mg y 15 mg para el control glucémico. Dado que en los mismos los pacientes experimentaron una importante pérdida de peso, se llevó a cabo el SURMONT para evaluar la eficacia y seguridad para el control del peso.

SURMOUNT 1: ensayo clínico randomizado con 2539 pacientes con IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con alguna complicación relacionada con el peso (excluyendo DBT) donde se evaluó la eficacia de la droga para el control del peso. Al cabo de 72 semanas se vio que la droga generó un descenso marcado del peso respecto del placebo: media de pérdida de peso de 15% con 5 mg, 19.5% con 10 mg y 20.9% con 15 mg comparado contra 3.1% con placebo (todos los resultados de significancia estadística dieron $p<0.001$). Algo a destacar es que hubo una importante tasa de pacientes que alcanzaron un descenso del 25% o más: 15% con 5 mg, 32% con 10 mg y 36% con 15 mg comparado con 1.5% en el grupo placebo. Otros beneficios demostrados fueron: un

95% de los pacientes con prediabetes revirtieron a la normoglucemia al finalizar el seguimiento (comparado con 61% en el grupo placebo), aumentó el HDL y se redujo la tensión arterial y triglicéridos. [69]

SURMOUNT 2: se llevó a cabo en 1514 pacientes con obesidad y DBT tipo 2. Se comparó con placebo durante un seguimiento de 72 semanas al cabo de los cuales el grupo tirzepatide logró una mayor reducción del peso: media de 12.8% con 10 mg y 14.7% con 15 mg comparado con 3.2% con placebo. Se destaca que el descenso de peso fue menor que el observado en SURMOUNT 1 con pacientes sin DBT.[70]

Hasta el momento la droga cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de la DBT tipo 2. Aunque todavía no está aprobada para el tratamiento del sobrepeso/obesidad, los resultados del SURMOUNT-1 la convertirían en la droga que más pérdida de peso ha logrado en estos pacientes, equipándose en este aspecto a la cirugía.

Cirugía Bariátrica

Existen dos tipos de abordajes, ambos predominantemente realizados por vía laparoscópica. Por un lado, la manga gástrica, que es de tipo restrictivo y en él se reduce el tamaño del estómago limitando su capacidad y por el otro, el "bypass en Y de Roux" que es mixto (restrictivo y malabsortivo) dado que se reduce el tamaño del estómago a una pequeña bolsa que queda conectada al excluyendo el resto. [71]

Ambos tipos de cirugía fueron comparados en el estudio STAMPEDE contra intervenciones en estilos de vida para el tratamiento de pacientes con obesidad ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) y diabetes tipo 2 ($HBA1C > 7\%$) y demostraron lograr al año mayor reducción del peso, un mejor control glucémico, mayor reducción del colesterol como de triglicéridos, reducción de la tensión arterial y aumento de la calidad de vida en comparación de las intervenciones en estilos de vida solas. Todos estos cambios se mantuvieron durante el periodo de seguimiento de cinco años lo cual convirtió a estas dos terapéuticas en las primeras en lograr un control del peso de forma sostenida en el tiempo.[72]

El estudio GATEWAY que incluyó a pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e hipertensión primaria demostró que la cirugía logra mayor control de la presión comparado con tratamiento farmacológico sólo, reduciendo el uso de fármacos (83% vs 12%) y lo que es más, 51% de los tratados con cirugía remitieron a la normotensión.[73]

En un revisión publicada en "JAMA" en el 2020, se reunieron datos de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis donde se informó que la cirugía logró un mejor control glucémico que el tratamiento médico (reducción HBA1C 1.8-3.5% vs 0.4-1.5%) y un alto porcentaje de remisión de la diabetes de entre un 35-40%. [74]

En la actualidad sólo se cuenta con estudios observacionales que vinculan a la cirugía con reducción de eventos cardiovasculares en el seguimiento aunque ningún ensayo clínico ha probado esta asociación. [71]

Recomendación actual: Se recomienda realizar cirugía en pacientes con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$ con alguna comorbilidad: DBT tipo 2, hipertensión, dislipemia, síndrome de Pickwick, enfermedad hepática grasa no alcohólica, apnea del sueño, reflujo, seudotumor cerebral, asma, enfermedad articular severa, enfermedad venosa, incontinencia urinaria grave, calidad de vida deteriorada. [75]

Discusión

La IC con Fey preservada representa más del 50% de los casos de insuficiencia cardíaca y su prevalencia sigue aumentando, incluso se plantea que en un futuro llegaría a convertirse en el subtipo de IC más prevalente. Esta enfermedad conlleva un pronóstico ligeramente mejor que el de los pacientes con Fey reducida y sumado a esto, las drogas que tuvieron beneficio en la Fey reducida han fracasado en este subgrupo dado son entidades con mecanismos fisiopatológicos distintos, por lo que es imprescindible explorar nuevas perspectivas de tratamiento.

A lo largo de la revisión se ha descrito cómo la obesidad induce cambios a nivel del tejido adiposo visceral epicárdico que llevan al establecimiento de un proceso de inflamación sistémica de bajo grado e induce alteraciones en el metabolismo cardíaco a través de una reprogramación metabólica promoviendo la mayor absorción y metabolismo de las grasas y reduciendo la utilización de glucosa dependiente de insulina dado que se produce un estado de resistencia a esta hormona. Esto genera una menor eficiencia metabólica y acúmulo de intermediarios metabólicos que causan daño miocárdico. Se ha descrito que existen enzimas que juegan un rol clave en la selección del sustrato metabólico y cuyas alteraciones acarrean los cambios energéticos mencionados. Este grupo de proteínas denominadas sirtuinas tienen una amplia gama de aplicaciones en la regulación metabólica, aunque muchas de ellas todavía no son tan bien conocidas como tampoco sus implicancias como objetivos terapéuticos particulares.

La inflamación ha cobrado un rol importante en esta enfermedad y reconocer sus aspectos más relevantes podría servir para determinar posibles objetivos terapéuticos ya que si bien, se ha demostrado que las terapias antiinflamatorias no focalizadas no resultan beneficiosas, algunas dirigidas contra moléculas determinadas sí lo han sido. Dentro de la respuesta innata inicial, los AG saturados de cadena larga, las ceramidas y la glucosa actúan sobre *Toll like receptors* induciendo la activación del inflamasoma NLRP3 que promueve la síntesis de interleucinas. Existe una molécula llamada b-hidroxibutirato que funciona inhibiendo su ensamblaje y los ISGLT2 han demostrado aumentar los niveles de ésta atenuando así la activación del inflamosoma y a través de diversos estudios estas drogas demostraron beneficio en el tratamiento de la IC con Fey preservada que podrían guardar relación con su función antiinflamatoria.[14] Con resultados como estos se plantea que la comprensión del paradigma de la inflamación en la obesidad podría servir para el desarrollo de terapias antiinflamatorias dirigidas, aunque faltan estudios para probar esta hipótesis.

El desarrollo de IC en el paciente obeso tiene una tasa no despreciable de subdiagnóstico dado que muchas veces se tienda a subestimar el rol de la IC como etiología de la disnea justificando la misma al aumento del IMC o al desarrollo de fibrilación auricular, entidad muy vinculada con esta patología.[20] Esto se ha evidenciado al aplicar los scores "H2FPEF" y "HFA-PEFF" a una muestra de 640 pacientes con disnea inexplicable tomados del estudio epidemiológico "ARIC" (*atherosclerosis risk in communities*). Al aplicar el H2FPEF un 35% del total obtuvo un valor mayor o igual a 5, mientras que con el HFA-PEFF un 48% obtuvo un valor entre 4-6 (ambos con criterios diagnósticos). Estos resultados señalan que una proporción sustancial de personas con IC preservada en la comunidad resultan habitualmente sub diagnosticados.[76]

Muchos de los estudios que se utilizan para confirmar la presencia de IC, suelen tener limitaciones para su aplicación en los pacientes obesos dado que tienen menores niveles de péptidos natriuréticos y no suelen presentar alteraciones ecocardiográficas en el reposo, debido a que en etapas iniciales sólo aumentan las presiones de llenado durante el ejercicio. Si bien se han desarrollado elementos con objetivo de mejorar el diagnóstico como lo es la reducción del punto de corte de los péptidos, la ecocardiografía en el ejercicio y los scores que ayudan a determinar la probabilidad de IC y necesidad de pruebas en el ejercicio, lo más importante para reducir el subdiagnóstico es tener en cuenta que todos estos métodos sirven como herramientas para apoyar el diagnóstico pero pierden totalmente su utilidad cuando de hecho no se piensa la posibilidad de que la disnea del paciente con obesidad sea secundaria a IC y no a su aumento de peso. Es importante tener en cuenta que este síntoma en el obeso aumenta hasta tres veces las probabilidades de que sea debido a IC comparado con el no obeso.[35]

Dentro de la valoración del paciente con obesidad es importante determinar si el aumento del peso es a predominio de la grasa visceral. Si bien el IMC da una primera aproximación al estado nutricional no discrimina el compartimiento que causa el aumento del peso por lo que se propone utilizar la medición de la circunferencia de la cintura (CC) que tiene un valor de corte de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres y la relación cintura cadera con valor de corte > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres. En una cohorte del estudio *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)* un $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, una CC elevada y aumento de la grasa visceral por tomografía, se asociaron con mayor riesgo de hospitalización por IC Fey preservada (no así con la reducida), lo que remarca la importancia de incorporar la valoración del incremento de la grasa visceral para una mejor determinación del riesgo cardiovascular.[77]

Ha quedado en evidencia que la obesidad se asocia con el desarrollo de IC con Fey preservada y que este vínculo es independiente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En el *Cardiovascular Health Study* se demostró que mantener un $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ y una CC $< 88 \text{ cm}$ en mujeres/ $< 92 \text{ cm}$ en hombres se asoció con menor riesgo de desarrollar IC.[78] En dos registros suecos: *Obesity surgery registry* con pacientes obesos tratados con cirugía y el *Itrim health database* con IEV se vio que si bien la cirugía logró mayor descenso de peso, ambas estrategias lograron reducción de la incidencia de IC mediante una pérdida de 10 kg.[79] Con lo cual, el control del peso resulta beneficioso en estadios A de IC.

Una vez que se desarrolla la IC, la obesidad continúa generando alteraciones que condicionan una peor capacidad funcional, menor calidad de vida y mayor riesgo de hospitalización. En los estudios mencionados en la revisión se ha puesto de manifiesto como la reducción del peso en estos pacientes mejora la calidad de vida, el estado funcional, reduce la presión, mejora el perfil lipídico y podría prevenir hospitalizaciones por IC.

Respecto de los tratamientos disponibles para esta entidad hasta la actualidad contamos con tres opciones: las intervenciones en estilos de vida, la terapia farmacológica y la cirugía. Si bien las IEV han demostrado buenos resultados para el control del peso, el tratamiento de la pre/diabetes y mejoría de la calidad de vida, resultan difíciles de mantener en el tiempo con lo cual muchos recuperan parte del peso perdido al año. En cuanto a la cirugía, esta ha demostrado beneficios comparables con las IEV superando ampliamente la cantidad de peso que se logra perder y además cuenta con la ventaja de lograr sostener esa pérdida en el tiempo. Sin embargo,

su carácter invasivo no exento de complicaciones y su falta de beneficios en eventos cardiovasculares como el advenimiento de nuevas drogas que sí logran estos beneficios, probablemente haga que su uso quede limitado a casos severos asociados a comorbilidades marcadas.

Respecto de la farmacoterapia para la obesidad los análogos de GLP-1 han demostrado una reducción significativa del peso y en sus estudios de mantenimiento pusieron en evidencia el carácter crónico de la enfermedad y cómo el uso de la droga logra mantener la pérdida de peso junto con los beneficios en el perfil lipídico, control glucémico y reducción de la tensión arterial.

En el STEP-HF donde se aplicó semaglutide en el tratamiento de pacientes con IC con Fey preservada y obesidad, se demostró que no sólo logran un buen control del peso sino que la droga genera beneficios en el tratamiento de la IC mejorando la percepción de síntomas, el test de caminata de 6 minutos y reduciendo parámetros inflamatorios. En este estudio como también en el SELECT se puede ver que la droga tendría un efecto beneficioso en la reducción de eventos de insuficiencia cardíaca. En el STEP-HF la droga logró un mayor *win ratio* que el placebo en la reducción de muertes y eventos de insuficiencia cardíaca mientras que en el SELECT se vio una tendencia a la reducción de eventos de insuficiencia cardíaca aunque esto no fue dado como un resultado positivo para la droga en el análisis estadístico dado que por la estructura que se eligió para llevar a cabo el estudio y análisis de sus *outcomes*, se determinó que para que un *end point* fuera analizado, el previo en orden jerárquico, tenía que dar significancia estadística. Al no poder demostrar una reducción en las muertes cardiovasculares, no se procedió al cálculo de la significancia estadística de los eventos de IC, con lo cual podemos ver la tendencia a la reducción de eventos pero en la actualidad no contamos con estudios que lo hayan demostrado.

Según lo expuesto previamente este subtipo de pacientes que tienen IC con Fey preservada y obesidad se caracterizan por menor tolerancia a la actividad física y mayores limitaciones funcionales que los pacientes no obesos por lo que esta droga aportaría un gran beneficio a su tratamiento.

Que una droga para el control del peso pueda reducir las limitaciones físicas que genera la IC en estos pacientes resulta muy importante dado que estas son predictores independientes de peor calidad de vida, pérdida de la independencia, internaciones y muerte.

Otro de los resultados a destacar es que semaglutide también demostró lograr una mayor reducción del nivel de PCR, tensión arterial y NT-ProBNP comparado al placebo, lo cual podría indicar un efecto favorable hemodinámico como también antinflamatorio, ambos íntimamente relacionados con la fisiopatología de la IC asociada a la obesidad.

Si bien la reducción de la mortalidad cardiovascular en los ensayos clínicos resultó más grande con empagliflozina que con liraglutide (38% y 22%, respectivamente), se ha visto que la disminución en el peso fue mayor con Liraglutide, lo que sugiere que ambos fármacos serían beneficiosos para el tratamiento de esta enfermedad actuando a distintos niveles de su fisiopatología, generando así, un efecto sinérgico.

Habiendo demostrado que el control del peso en un estadio A de la IC puede reducir el riesgo de pasar a los estadios subsiguientes y que también aporta beneficios en los demás estadios mediante la mejoría del perfil lipídico, control glucémico, reducción de la tensión arterial, mejoría de la calidad de vida y probablemente

reducción de eventos de insuficiencia cardíaca, cabe plantearse si el tratamiento de la obesidad implicaría estar tratando al mismo tiempo la IC con Fey preservada asociada a esta enfermedad. Si bien se ha visto que los análogos del GLP-1 generan efectos aditivos al tratamiento actual de la IC con Fey preservada, faltan estudios para evaluar qué beneficios aportaría su efecto sinérgico con los ISGLT2.

Respecto de los fármacos de acción dual como agonistas del GLP-1 y del GIP, estos son en la actualidad los que más descenso del peso han logrado, llegando a equipararse a la cirugía sin el carácter invasivo y las posibles complicaciones asociadas a la misma. También han demostrado beneficios adicionales en el control glucémico, perfil lipídico y reducción de la tensión arterial. Todavía no se cuenta con datos sobre sus efectos en el tratamiento de la obesidad asociada a la IC con Fey preservada que se valorará en el SUMMIT y el efecto en la morbilidad y mortalidad que se evaluará con el SURMOUNT- MMO. Sin embargo, los resultados de los estudios que se realizan con ella resultan alentadores pudiendo llegar a convertirse en el futuro en una piedra angular del tratamiento de esta enfermedad.

Por último, el uso de estas drogas no implica un reemplazo de las IEV habituales dado que la enfermedad por sí misma se asocia con el desarrollo de obesidad sarcopénica y a esto se suma que los ISGLT2 reducen el uso de glucosa y aminoácidos dependientes de insulina en el músculo y aumentan el catabolismo y mismos efectos se han visto con Semaglutide, por lo que continuar indicando actividad física y una adecuada dieta es beneficioso para promover el desarrollo de masa muscular contrarrestando su pérdida y mejorar el funcionamiento físico. Además, el ejercicio aeróbico puede mejorar los síntomas gastrointestinales inducidos por estas drogas promoviendo su mayor adherencia. [80]

Conclusiones

La obesidad es una enfermedad crónica en continuo crecimiento y guarda una íntima relación con el desarrollo de IC con Fey preservada dando origen a un fenotipo particular caracterizado por una mayor carga de síntomas, peor clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), menor tolerancia al ejercicio, más limitaciones físicas e internaciones que su contrapartida en pacientes no obesos.

El desarrollo de nuevos fármacos para el control del peso ha traído consigo resultados alentadores tanto para el tratamiento de la obesidad como también en el abordaje de la insuficiencia cardíaca asociada a esta. Es probable que estas drogas también generen beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares pudiendo llegar a convertirse incluso en herramientas para la prevención secundaria.

Sin embargo, para que estas terapias sean efectivas, es imprescindible que logremos identificar a los pacientes obesos con riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca y si bien se ha tratado de sortear los desafíos que implica el diagnóstico en este grupo de pacientes mediante el desarrollo de scores y pruebas de valoración en el esfuerzo, debemos plantearnos que el principal desafío a resolver como cardiólogos clínicos, es mejorar la sospecha de la enfermedad en el obeso ya que de lo contrario ninguna prueba por más sensible y específica va a lograr mejorar su diagnóstico.

Reconocer la fisiopatología de esta enfermedad y cómo se producen los cambios inflamatorios y metabólicos que condiciona, es un primer paso para desarrollar nuevos abordajes terapéuticos. Todavía nos queda un camino por recorrer para identificar objetivos de tratamiento que puedan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Respecto de las nuevas drogas para el control del peso, es necesario realizar más estudios aleatorizados para definir cuál es el beneficio en el tratamiento de la IC del sinergismo entre las gliflozinas (actualmente único tratamiento con indicación clase 1A en la IC con Fey reducida) y los agonistas del receptor del GLP-1 y más aún los de acción dual (agonistas del GLP-1 y del GIP) dado que logran efectos en el control del peso comparables a la cirugía pero sin los riesgos que esta implica. Asimismo, queda pendiente determinar su papel en la prevención de eventos cardiovasculares aunque ya hay estudios en desarrollo para evaluar esto.

Referencias bibliográficas

1. Congdon P, Amugsí D. Editorial: The obesity epidemic: Causes, context, prevention. *Front Public Health.* 2022;10: 1030180.
2. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism.* 2022;133: 155217.
3. Stanley C, Rubinstein A, Kaler M, Espinosa D, Schoj VI, Drake I y col. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. 1a edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC. 2019.
4. Thierer J, Perna ER, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, Brasca DG, et al. Chronic Heart Failure in Argentina. OFFICE IC AR, a joint registry of the Argentine Society of Cardiology and the Argentine Federation of Cardiology. *Rev Argent Cardiol.* 2022;90: 15–24.
5. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81: 1810–1834.
6. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhamhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6: 701–709.
7. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118: 3434–3450.
8. Harada T, Obokata M. Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis, and Potential Therapies. *Heart Fail Clin.* 2020;16: 357–368.
9. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117: 423–434.
10. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15: 89–100.
11. Batsis JA, Mackenzie TA, Bartels SJ, Sahakyan KR, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999–2004. *Int J Obes.* 2016;40: 761–767.
12. Carbone S, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity and mortality risk in heart failure: when adipose tissue distribution matters. *European journal of heart failure.* 2018. pp. 1278–1280.
13. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320: C375–C391.
14. Li C, Qin D, Hu J, Yang Y, Hu D, Yu B. Inflamed adipose tissue: A culprit underlying obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Front Immunol.* 2022;13: 947147.
15. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol.* 2020;598: 2977–2993.
16. Fukushima A, Lopaschuk GD. Acetylation control of cardiac fatty acid β-oxidation and energy metabolism in obesity, diabetes, and heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862: 2211–2220.
17. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate deleterious Effects of Obesity and

- Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71: 2360–2372.
18. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018;6: 633–639.
 19. Ortega Martínez J, Sotres-Vega A. Sistema endotelina. del Instituto Nacional 2005. Available: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852005000400010&script=sci_abstract&tlang=pt
 20. Packer M. Do most patients with obesity or type 2 diabetes, and atrial fibrillation, also have undiagnosed heart failure? A critical conceptual framework for understanding mechanisms and improving diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2020;22: 214–227.
 21. Packer M. Do Most Obese People with Exercise Intolerance and a Normal Ejection Fraction Have Treatable Heart Failure? *Am J Med.* 2018;131: 863–864.
 22. Al-Chalabi S, Syed AA, Kalra PA, Sinha S. Mechanistic links between central obesity and cardiorenal metabolic diseases. *Cardiorenal Med.* 2024. doi:10.1159/000535772
 23. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care.* 2014;37: 2899–2908.
 24. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci.* 2022;23. doi:10.3390/ijms232214415
 25. Verboven K, Hansen D, Jocken JWE, Blaak EE. Natriuretic peptides in the control of lipid metabolism and insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2017;18: 1243–1259.
 26. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136: 6–19.
 27. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8: 172–184.
 28. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6: 800–807.
 29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75: 523.e1–523.e114.
 30. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol.* 2023;91: 1–80.
 31. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol.* 2022;7: 891–899.
 32. Valverde M, Acle S, Ormaechea G, Rocha AA, Lluberas R. Utilidad de los Péptidos Natriuréticos de Tipo B en la Insuficiencia Cardíaca. 2009. Available: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2009000200004&script=sci_arttext
 33. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21: 715–731.
 34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for

the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37: 2129–2200.

35. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am Heart J. 2006;151: 999–1005.
36. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40: 3297–3317.
37. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138: 861–870.
38. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2010;3: 588–595.
39. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24: 4–131.
40. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, et al. External Validation of the HF-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2019;139: 2377–2379.
41. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca H-P, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22: 413–421.
42. Sanders-van Wijk S, Barandiarán Aizpurua A, Brunner-La Rocca H-P, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23: 838–840.
43. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. Circulation. 2017;135: 825–838.
44. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, Bello N, Blumenthal RS, Gerstenblith G, et al. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc. 2016;5. doi:10.1161/JAHA.116.003921
45. Webb VL, Wadden TA. Intensive Lifestyle Intervention for Obesity: Principles, Practices, and Results. Gastroenterology. 2017;152: 1752–1764.
46. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346: 393–403.
47. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369: 145–154.
48. Zucatt KP, Teixeira PP, Wayerbacher LF, Piccoli GF, Correia PE, Fonseca NKO, et al. Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care.

2022;45: 2787–2795.

49. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129: S102–38.
50. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Behavioral Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320: 1163–1171.
51. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30: 72–130.
52. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57: 101351.
53. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55: 657–672.
54. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374: 1606–1616.
55. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;42: 101213.
56. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes*. 2013;37: 1443–1451.
57. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375: 311–322.
58. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20: 734–739.
59. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57: 1529–1538.
60. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384: 989–1002.
61. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24: 1553–1564.
62. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397: 971–984.
63. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:

1414–1425.

64. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28: 2083–2091.
65. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389: 1069–1084.
66. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389: 2221–2232.
67. Campbell JE, Müller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab*. 2023;35: 1519–1529.
68. Al-Horani RA, Chedid M. Tirzepatide: A New Generation Therapeutic for Diabetes Type 2. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23: 1046–1050.
69. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387: 205–216.
70. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402: 613–626.
71. Usman MS, Davies M, Hall ME, Verma S, Anker SD, Rosenstock J, et al. The cardiovascular effects of novel weight loss therapies. *Eur Heart J*. 2023;44: 5036–5048.
72. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376: 641–651.
73. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137: 1132–1142.
74. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020;324: 879–887.
75. Harraca JL, Grigaites AL, Duarte PM, Ackermann MA, Quevedo P, Musso C, et al. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica. *Rev Argent Cir*. 2021;113: 1–70.
76. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail*. 2020;8: 640–653.
77. Rao VN, Zhao D, Allison MA, Guallar E, Sharma K, Criqui MH, et al. Adiposity and Incident Heart Failure and its Subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Heart Fail*. 2018;6: 999–1007.
78. Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, Lemaitre R, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail*. 2015;3: 520–528.
79. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation*. 2017;135: 1577–1585.

80. Kambic T, Lavie CJ, Eijsvogels TMH. Seeking synergy for novel weight- and glucose-lowering pharmacotherapy and exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2024;45: 861–863.

Tablas y figuras

Tabla N°1

Tabla que muestra la asociación de un IMC elevado con categorías de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

	IMC 18.5-24.9 kg/m ² n=4602	IMC 25-29.9 kg/m ² n=5480	IMC 30-34.9 kg/m ² n=2471	IMC >35 kg/m ² n=1177
Modelo 1				
Incidencia IC	referencia	HR 1.38 (1.23-1.54)	HR 2.10 (1.85-2.38)	HR 3.74 (3.24-4.31)
Incidencia enfermedad cardiovascular	referencia	HR 1.26 (1.11-1.43)	HR 1.53 (1.33-1.77)	HR 2.00(1.67-2.40)
Incidencia ACV	referencia	HR 1.17 (1.00-1.37)	1.53 (1.10-1.60)	1.75 (1.40-2.20)
Modelo 2				
Incidencia IC	referencia	HR 1.12 (0.99-1.26)	1.50 (1.32-1.72)	2.27 (1.94-2.64)
Incidencia enfermedad cardiovascular	referencia	HR 0.96 (0.84-1.09)	HR 0.95 (0.81-1.11)	HR 1.06 (0.87-1.29)
Incidencia ACV	referencia	HR 0.99 (0.84-1.17)	HR 0.97 (0.80-1.19)	HR 1.13 (0.88-1.44)

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular, HR: *hazard ratio*, IMC: índice de masa corporal, IC: insuficiencia cardíaca

Modelo 1: datos ajustados por edad, raza, sexo, uso de alcohol, tabaquismo, actividad física, ocupación y nivel educativo. Modelo 2: datos ajustados por variables del modelo 1 más diabetes, tensión sistólica, tratamiento antihipertensivo, LDL, HDL, triglicéridos, tasa de filtrado glomerular.

Datos sacados de:

Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, Bello N, Blumenthal RS, Gerstenblith G, Nambi V, Ballantyne CM, and col. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc. 2016 Jul 28;5(8):e003921.

Agradecimientos

Agradezco a mi mamá que me apoya desde el inicio y por quien elegí ser médica. A mi tutor de la monografía quien me transmitió el interés por la insuficiencia cardíaca. También a los demás jefes de servicio que día a día nos motivan a seguir aprendiendo y creciendo en lo que nos gusta. Finalmente a mis compañeros de residencia porque son los mejores que me podrían haber tocado.