

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN OBESOS Y SU  
EFECTO EN LA FUNCIÓN CARDIACA  
2020**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MÁSTER EN IMAGEN  
CARDIACA DIAGNÓSTICA**

**PRESENTADO POR**

**MARIA XIMENA GORDILLO MONGE**

**ASESOR**

**DR. FABIAN ISLAS**

Madrid, 28 de Junio del 2020

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	1
<b>Índice</b>	2
<b>Resumen</b>	3
<b>Abstract</b>	5
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>II. METODOLOGÍA</b>	11
<b>III. RESULTADOS</b>	15
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	21
<b>CONCLUSIONES</b>	27
<b>RECOMENDACIONES</b>	28
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	29
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

Antecedentes: La grasa epicárdica se ha relacionado con alteraciones metabólicas y se conoce como marcador de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que en exceso es perjudicial para la estructura y función cardíaca. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la grasa epicárdica en la función cardíaca en pacientes obesos medida por ecocardiografía transtorácica.

Métodos: Se evaluaron a 109 pacientes consecutivos con indicación clínica de ecocardiografía e índice de masa corporal  $\geq 30$ . Se obtuvieron mediciones estándar de eco 2D, así como parámetros de mecánica cardíaca del VI y la aurícula izquierda. El grosor de grasa epicárdica se midió en el eje paraesternal largo y corto. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: Grupo 1: aquellos con  $\geq 7$ mm y grupo 2: aquellos con  $< 7$ mm.

Resultados: La media de edad de los pacientes fue  $65.9 \pm 16$  años, media de peso e IMC de  $86.7 \pm 12.4$ kg y  $33.2 \pm 3.05$  respectivamente. La velocidad del flujo mitral (E), la relación E/A y la e' lateral fueron significativamente menores en el grupo 1 ( $p < 0.002$ ). Además, la E/e' también fue significativamente mayor en estos pacientes ( $p 0.019$ ). El ventrículo derecho tuvo un TAPSE más bajo ( $21.4 \pm 4.1$  vs  $22.8 \pm 3$ ;  $p 0.08$ ) y una onda S' significativamente menor en el grupo 1 ( $11.5 \pm 2.4$  vs  $13.28 \pm 2.4$ ;  $p < 0.001$ ) La aurícula izquierda tuvo una fracción de vaciado ligeramente menor ( $51.7 \pm 16.3$  vs  $54.3 \pm 16.9\%$ ;  $p 0.4$ ).

No hubo diferencias significativas en las dimensiones y masa del VI entre los dos grupos, tampoco con la FEVI y GLS. Los pacientes del grupo 1 presentaron deterioro de la función diastólica.

Conclusiones: El grosor de grasa epicárdica  $\geq 7$ mm, mediante ecocardiografía transtorácica, se asoció a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, disminución de la función sistólica del ventrículo derecho y cambios precoces en la función auricular.

## ABSTRACT

Background: Epicardial fat (EFt) has been related to metabolic abnormalities and it is also known as a marker of cardiovascular risk. It has been proven that in excess is harmful for the cardiac structure and function. The aim of this study is to assess the effect of EFt on cardiac function of obese patients measured by transthoracic echocardiography.

Methods: 109 consecutive patients with clinical indication of echocardiography and body mass index  $\geq 30$  were evaluated. 2D standard echo measurements were acquired as well as cardiac mechanics parameters of the LV and left atrium. Epicardial fat thickness was measured in parasternal long and short axis and patients were divided into two groups: Group 1 - those with  $\geq 7$ mm and group 2 - those with  $< 7$ mm of EFt.

Results: Mean age of patients was  $65.9 \pm 16$ yr, mean weight and body mass index were  $86.7 \pm 12.4$ Kg and  $33.2 \pm 3.05$  respectively. There were no significant differences in LV dimensions and mass between the two groups and neither with LVEF and GLS. Group 1 patients had impaired diastolic function. Mitral flow velocity (E), E/A ratio and lateral E' were significantly lower in group 1 ( $p < 0.002$ ); in addition E/E' was significantly higher in these patients as well ( $p 0.019$ ). The right ventricle had lower TAPSE ( $21.4 \pm 4.1$  vs  $22.8 \pm 3.8$ ,  $p 0.08$ ) and significantly lower S' wave in group 1 ( $11.5 \pm 2.4$  vs  $13.28 \pm 2.4$ ,  $p < 0.001$ ). Left atrium had slightly lower LA emptying fraction ( $51.7 \pm 16.3$  vs  $54.3 \pm 16.9\%$ ,  $p 0.4$ ).

Conclusions: Epicardial fat  $\geq 7\text{mm}$ , by echocardiography was associated with left ventricular diastolic function, decreased right ventricle systolic function and early changes in atrial function.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la obesidad ha incrementado en los últimos 40 años a nivel mundial convirtiéndose en un problema de salud pública, con un aumento de 3.2% a 10.8% en adultos varones y de 6.4% a 14.9% en mujeres adultas. Éstas cifras fluctúan según el país desde 3.7% en Japón hasta 38.2% en Estados Unidos.(1) La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la acumulación excesiva de grasa, perjudicial para salud que puede identificarse con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30kg/m<sup>2</sup>. (2)

La obesidad incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, desórdenes músculo-esqueléticos, algunos tipos de cáncer y pobre salud mental; así como también, conlleva a un impacto negativo en la calidad de vida, productividad laboral e incremento de costos en atención de la salud. (3)

Sin embargo, la definición a partir del IMC conduce a un perfil metabólico muy heterogéneo, con personas con diferentes comorbilidades y distintos niveles de riesgo. A pesar de estas limitaciones en la evaluación mediante IMC, las guías continúan recomendándolo como herramienta óptima para medición de la morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad. (4)

Por otro lado, la obesidad abdominal es un factor de riesgo cardiovascular independiente del IMC. Una herramienta sencilla y confiable para medirla es la circunferencia de cintura, que ha mostrado estar fuertemente asociada con la cantidad de grasa visceral. La resonancia magnética es la técnica de elección para la detección y medición de estos acúmulos de grasa, que también pueden ser medidos mediante tomografía. Sin embargo, la medición de la grasa visceral no está incorporada en la rutina clínica. (4,5) El tejido adiposo visceral es un

marcador de morbilidad y mortalidad, y difiere de la acumulación de tejido adiposo subcutáneo abdominal, que es un indicador más débil. Existen también depósitos de grasa ectópica, ubicada en zonas donde fisiológicamente no debería acumularse; por ejemplo, en el hígado, páncreas, músculo esquelético y corazón. Éstos se correlacionan con el tejido adiposo visceral e incrementan la aterosclerosis y el riesgo cardio-metabólico. (4)

El tejido adiposo se clasifica funcionalmente en dos tipos: grasa blanca y grasa parda. La grasa blanca cumple la función de almacenamiento como fuente de energía; liberación de hormonas, adipoquinas y citoquinas con efectos paracrinos y endocrinos; y de aislante y protector térmico y mecánico. Se subdivide en visceral, como aquella que rodea los órganos e incluye el omento, mesenterio, mediastino, perivascular y epicardio; y el tejido adiposo subcutáneo. Éste último, metabólicamente menos activo, que sirve como almacenamiento de triglicéridos y fuente de ácidos grasos libres en periodos de estrés. Mientras que la grasa parda cumple con la función de termorregulación. (6)

El exceso de grasa visceral se caracteriza por el incremento de depósitos viscerales y ectópicos, y se han propuesto tres mecanismos mediante los cuales genera complicaciones cardiometabólicas: (4)

- El aumento en la lipólisis en los adipocitos hipertróficos, que en gran parte drenan en la vena porta, exponen al hígado a concentraciones elevadas de ácidos grasos libres y glicerol. Esto lleva a alteraciones en el metabolismo hepático como reducción de la extracción hepática de insulina, incremento en la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos y aumento en la producción de glucosa hepática.



- La infiltración de macrófagos en los adipocitos hipertrofiados lleva al incremento de producción de citoquinas inflamatorias y reducción de la producción de adipocinas protectoras como la adiponectina. La adiponectina es una proteína anti aterogénica, anti diabética y anti inflamatoria, abundante en la grasa subcutánea y visceral, pero cuando ésta última se acumula en exceso, disminuye su producción secundaria al incremento de adipocinas inflamatorias.
- La incapacidad del tejido adiposo subcutáneo de responder mediante hiperplasia ante el exceso de triglicéridos, ocasiona el depósito ectópico de lípidos en otros tejidos.

A nivel del corazón, es importante diferenciar que la grasa epicárdica es aquella que está localizada entre el miocardio y el pericardio visceral; la grasa pericárdica, entre el pericardio visceral y parietal; y por fuera del pericardio parietal se encuentra la grasa paracardiaca. (7) Además de tener diferente origen embriológico, estos tejidos son metabólicamente y funcionalmente distintos. (6)

La grasa epicárdica, comúnmente ubicada en los surcos aurículoventricular e interventricular, rodeando las arterias coronarias, las aurículas, la pared libre del ventrículo derecho y el ápex del ventrículo izquierdo; (6) está anatómicamente y funcionalmente relacionada con el miocardio y las arterias coronarias. Conformada por adipocitos, ganglios, nervios y células inflamatorias, estromales e inmunes. Los adipocitos son de menor tamaño que los del tejido subcutáneo y otros depósitos viscerales por tratarse en su mayoría de pre adipocitos. Si bien

cumplen funciones cardioprotectoras como protección mecánica, fuente de energía y producción de adipoquinas antiinflamatorias; también tienen un efecto deletéreo cuando se encuentra en exceso. (8)

La relación entre el grosor o volumen y la extensión de la enfermedad cardiovascular o metabólica ha sido ampliamente demostrada. En el Framingham Heart Study y el Multiethnic Study of atherosclerosis encontraron que la grasa epicárdica era predictor independiente de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria. (9) Se ha correlacionado también con el desarrollo de disfunción auricular y un incremento de riesgo de desarrollar fibrilación auricular, según Nakamori et al, el incremento por ml de volumen de grasa se asocia a un aumento de 42% de riesgo de presencia de fibrilación auricular (OR 1.42  $P < 0.001$ ) (10) También se ha asociado a hipertrofia de ambos ventrículos, dilatación auricular, alteraciones en la relajación ventricular con incremento de presiones de llenado. (8) No sólo se ha asociado a incremento de enfermedad coronaria sino también a cambios en la composición de las placas, siendo predictor de rápido incremento de volumen de placa lipídica y fibrosa (OR 1.029  $p = 0.016$ ) (11)

Si bien la medición de la grasa epicárdica mediante ecocardiografía ha sido aceptada como un marcador de presencia y severidad de enfermedad coronaria y también como predictor de eventos cardíacos mayores; (6) no hay muchos estudios actualmente que empleen la medición mediante ecocardiografía, ni que analicen la repercusión sobre las cavidades y función cardíaca. El objetivo de este estudio es describir el efecto de la grasa epicárdica, medida mediante ecocardiografía transtorácica, en la función cardíaca.

## METODOLOGIA

### **Diseño metodológico**

Según el enfoque se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Según el alcance de sus resultados, se eligió realizar un estudio de tipo descriptivo correlacional.

### **Diseño muestral**

Población universo: Pacientes con obesidad a quienes se les realizó bajo indicación clínica una ecocardiografía transtorácica en el laboratorio de Imagen Cardiaca.

Población de estudio: Pacientes con obesidad a quienes se les realizó bajo indicación clínica una ecocardiografía transtorácica en el laboratorio de Imagen Cardiaca en el Hospital Clínico San Carlos durante el periodo comprendido entre enero y diciembre 2019.

Muestreo o selección de la muestra: A partir de la relación de estudios ecocardiográficos transtorácicos informados sin diagnóstico de cardiopatía estructural significativa (isquémica, dilatada, valvular, etc), se filtró "IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>" y se revisaron 400 estudios consecutivos.

Se tomó en cuenta los siguientes criterios de selección:

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>

## Criterios de exclusión

- Pacientes con ventana ecocardiográfica deficiente que dificulten la medición de la grasa epicárdica.
- Estudio ecocardiográfico incompleto.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, resultando finalmente en 109 pacientes valorables.

## **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se revisó la relación de estudios ecocardiográficos transtorácicos informados como “Ecocardiograma normal” realizados en el laboratorio de Imagen Cardíaca durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del año 2019, todos bajo indicación clínica (12) y respetando la estandarización en la adquisición y medición de parámetros bidimensionales del ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y aurícula izquierda. (13,14)

Para la función diastólica se tomaron los parámetros del flujo transmitral, pico temprano (onda E), pico tardío (onda A) y la relación entre ellos E/A; las velocidades tisulares anulares septal, lateral y el promedio, y la relación con la onda temprana transmitral (E/e'). Las mediciones de función sistólica del ventrículo izquierdo fueron la fracción de eyección por técnica de Simpson biplano y el strain longitudinal global. En el ventrículo derecho se midió la excursión sistólica del anillo tricuspideo (TAPSE), el cambio de área fraccional y la onda S en el doppler tisular. Se consideraron los siguientes parámetros de

función auricular: Strain longitudinal global, índice de expansión auricular, y fracción de vaciamiento auricular pasiva. (15) Para la medición del grosor de la grasa epicárdica se empleó la técnica descrita por Iacobellis.(16) Se promedió la medición lineal a nivel de la pared libre del ventrículo derecho en las vistas paraesternal eje largo y paraesternal eje corto, de 3 ciclos y tomadas al final de la sístole, perpendicular al anillo aórtico. El tejido adiposo epicárdico aparece como un espacio libre de ecos anterior a la pared libre del ventrículo derecho. (17) (Anexo 1). Posteriormente se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes seleccionados para tomar los datos necesarios para la investigación. Los datos fueron vaciados en el instrumento de recolección de datos. (Anexo 2)

### **Procesamiento y análisis de datos**

Las variables continuas se informan como media  $\pm$  DE; la prueba t de Student se utilizó para datos pareados y la prueba de permutación de Fisher-Pitman cuando fue necesario. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Todas las pruebas fueron de contraste bilateral y las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con  $p < 0.05$ . Mediante análisis de curvas ROC se estableció un punto de corte para dividir a los pacientes en dos grupos:

- Grupo 1: Espesor de grasa epicárdica  $\geq 7$ mm.
- Grupo 2: Espesor de grasa epicárdica  $< 7$ mm.

El análisis estadístico se realizó con Stata / IC versión 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

### **Aspectos éticos**

Al tratarse de un estudio retrospectivo, descriptivo y sin intervención, no se requirió, por su tipo y diseño, revisión por parte del comité de ética.

## RESULTADOS

Las características antropométricas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas de los pacientes participantes (N=109) se detallan en la Tabla 1. La mayoría de pacientes fueron de sexo masculino (63.3%), con edad promedio de 65.9±16 años y una media de IMC de 33.2±3.05. Se encontró una medida promedio de grasa epicárdica a nivel de pared libre de ventrículo derecho de 5.9±3.4mm. Los hallazgos ecocardiográficos revelaron cavidades de dimensiones normales, función sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo en rangos de normalidad y función sistólica de ventrículo derecho conservada. Los parámetros de laboratorio no mostraron alteraciones.

Tabla 1. Características poblacionales de los pacientes con obesidad a quienes se les realizó una ecocardiografía transtorácica.

<b>Característica</b>	<b>Población total (N=109)</b>
Edad (años)	65.9 ± 16
Sexo masculino (%)	69 (63.3)
Peso, kg	86.7 ± 12.4
IMC, kg/m <sup>2</sup>	33.2 ± 3.05
<i>Historia cardiovascular (%)</i>	
Cardiopatía coronaria isquémica	18 (16.5)
Fibrilación auricular	16 (14.7)
Hipertensión arterial	66 (61.1)
Diabetes mellitus	29 (27.1)
Dislipidemia	57 (53.3)
Tabaquismo	26 (24.3)
<i>Parámetros laboratoriales</i>	
Colesterol total, mg/dL	178.8 ± 46.8
Colesterol HDL, mg/dL	51.1 ± 13.7
Colesterol LDL, mg/dL	105.1 ± 33.7
Triglicéridos, mg/dL	133.3 ± 88.5
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>	
Diámetro diastólico VI, mm	46.5 ± 5.8
Diámetro sistólico VI, mm	25.9 ± 4.9
Septum interventricular, mm	10.2 ± 0.9
Pared posterior, mm	9.9 ± 1.1
Onda E mitral, cm/s	80.2 ± 20.9
E/A	0.9 ± 0.3

Onda e' lateral, cm/s	9.4 ± 2.7
E/e'	10.04 ± 3.6
Volumen aurícula izquierda, mL/m <sup>2</sup>	30.5 ± 14.3
SLG aurícula izquierda, %	25.5 ± 11.3
Índice de expansión auricular, %	146 ± 93.5
Fracción de vaciamiento auricular, %	53.7 ± 16.9
Fracción de eyección VI, %	63.3 ± 9.3
SLG ventrículo izquierdo, %	-18.8 ± 3.8
TAPSE, mm	22.3 ± 3.9
Onda S' tricúspide, cm/s	13.6 ± 4
Cambio de área fraccional VD, %	49.8 ± 10
Grasa epicárdica, mm	5.9 ± 3.4

Valores expresados en media ± desviación estándar a menos que esté señalado.

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VI: ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide; VD: ventrículo derecho.

En la Tabla 2 se detallan las características de los pacientes con base espesor de grasa epicárdica. Se observó diferencia estadísticamente significativa de edad entre ambos grupos (71.92±13.4 vs 62.48±16.48; p <0.001). Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de función diastólica del ventrículo izquierdo entre ambos grupos, con una disminución del llenado mitral rápido, onda E del grupo 1 (71.18±17.22 vs 85.66 ±21.1; p <0.001); disminución de la onda e' lateral (8.34±2.01 vs 10.06±2.93; p 0.02); disminución de la relación E/A (0.81±0.22 vs 1.04±0.39; p 0.002) e incremento de la relación E/e' (10.84±3.89 vs 9.28±2.90; p 0.02).

Así también encontramos que en los pacientes del grupo 1, ambos parámetros de función sistólica longitudinal regional del ventrículo derecho fueron inferiores respecto a las del grupo 2 (TAPSE 21.44±4.12 vs 22.81±3.84; p 0.08 y S' tricúspide 11.54±2.4 vs 13.28±2.48; p <0.001). El cambio fraccional de área, que refleja la función radial del ventrículo derecho, también fue inferior en los pacientes del grupo 1, aunque sin significancia estadística (48.6±10.5 vs 50.5±9.9, p 0.34).



En cuanto a los parámetros de función auricular evaluados, se observó una disminución de la fracción de vaciamiento auricular en los pacientes del grupo 1 (51.8±16.4 vs 54.3±16.9, p 0.45). No se encontraron diferencias en la deformación longitudinal y en los índices de rigidez y expansión auricular izquierda.

Tabla 2. Características demográficas y parámetros ecocardiográficos según grupos.

Características	Grupo 1 (≥ 7mm) N=41	Grupo 2 (< 7mm) N=68	p <sup>a</sup>
Edad (años)	71.92 ± 13.40	62.48 ± 16.48	<b>0.0027</b>
Peso, kg	87.31 ± 12.41	86.31 ± 12.52	0.6844
IMC, kg/m <sup>2</sup>	33.56 ± 3.51	32.99 ± 2.74	0.3529
Colesterol total, mg/dL	174.33 ± 35.89	181.68 ± 52.78	0.4646
Colesterol HDL, mg/dL	50.76 ± 15.90	51.21 ± 12.54	0.8932
Colesterol LDL, mg/dL	103.97 ± 31.06	105.60 ± 35.18	0.8413
Triglicéridos, mg/dL	130.36 ± 53	135.02 ± 104.83	0.8133
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>			
Diámetro diastólico VI, mm	45.96 ± 5.85	46.86 ± 5.84	0.4405
Diámetro sistólico VI, mm	26.38 ± 4.81	25.7 ± 5.16	0.6566
Septum interventricular, mm	10.2 ± 0.88	10.2 ± 1.0	0.9731
Pared posterior, mm	10.26 ± 1.04	9.74 ± 1.11	<b>0.0181</b>
Masa ventricular izquierda indexada, g/m <sup>2</sup>	86.72 ± 19.6	86.56 ± 19.58	0.9666
<u>Función diastólica</u>			
Onda E mitral, cm/s	71.18 ± 17.22	85.66 ± 21.21	<b>0.0003</b>
E/A	0.81 ± 0.22	1.04 ± 0.39	<b>0.0016</b>
Onda e' lateral, cm/s	8.34 ± 2.01	10.06 ± 2.93	<b>0.0014</b>
Onda e' medial, cm/s	7.25 ± 1.47	7.62 ± 2.10	0.3422
E/e'	10.84 ± 3.89	9.28 ± 2.90	<b>0.0190</b>
<u>Aurícula izquierda</u>			
Volumen aurícula izquierda, ml/m <sup>2</sup>	29.95 ± 13.91	30.86 ± 14.59	0.7475
SLG aurícula izquierda, %	25.38 ± 9.59	25.53 ± 11.97	0.9637
Índice de expansión auricular, %	156.61 ± 101.35	139.71 ± 88.71	0.3637
Fracción de vaciamiento auricular, %	51.77 ± 16.37	54.28 ± 16.92	0.4488
<u>Ventrículo izquierdo</u>			
Fracción de eyección VI, %	64.71 ± 8.72	62.43 ± 6.69	0.2205
SLG ventrículo izquierdo, %	-18.72 ± 3.67	-18.87 ± 3.85	0.8891
<u>Ventrículo derecho</u>			
TAPSE, mm	21.44 ± 4.12	22.81 ± 3.84	0.0867
Onda S' VD, cm/s	11.54 ± 2.40	13.28 ± 2.48	<b>0.0006</b>
Cambio de área fraccional VD, %	48.59 ± 10.51	50.53 ± 9.85	0.3411

<sup>a</sup> t Student

Valores expresados en media ± desviación estándar a menos que esté señalado.

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VI: ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide; VD: ventrículo derecho.

En el Gráfico 1 se representan a los pacientes de ambos grupos según el diagnóstico de disfunción diastólica. Se definió la presencia de disfunción diastólica según los siguientes criterios:  $E/e' > 14$ , volumen indexado de aurícula izquierda  $> 34 \text{ ml/m}^2$ , velocidad de  $e'$  septal  $< 7 \text{ cm/s}$  o velocidad de  $e'$  lateral  $< 10 \text{ cm/s}$  y la relación  $E/A < 1$ . (18) En el grupo 1, se evidenció que el 65.9% presentaba disfunción diastólica; mientras que en el grupo 2, sólo se encontró en el 38.2% ( $p = 0.005$ ). El punto de corte de 7mm permitió, mediante el análisis de la curva de ROC (Gráfico 2), identificar a los pacientes con disfunción diastólica con una sensibilidad de 50.9% y especificidad de 75%, área bajo la curva: 0.6297.

Gráfico 1. Distribución de grupos según función diastólica.

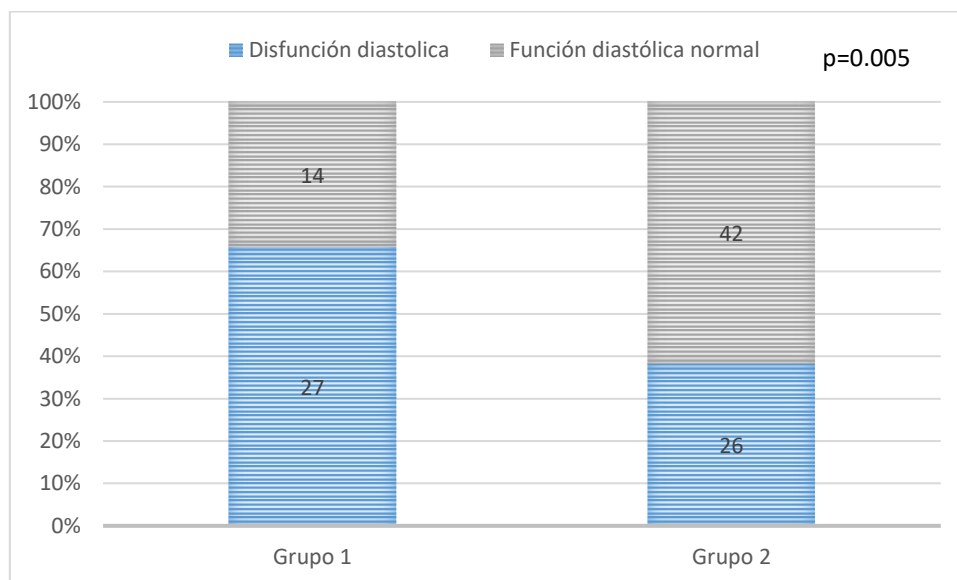
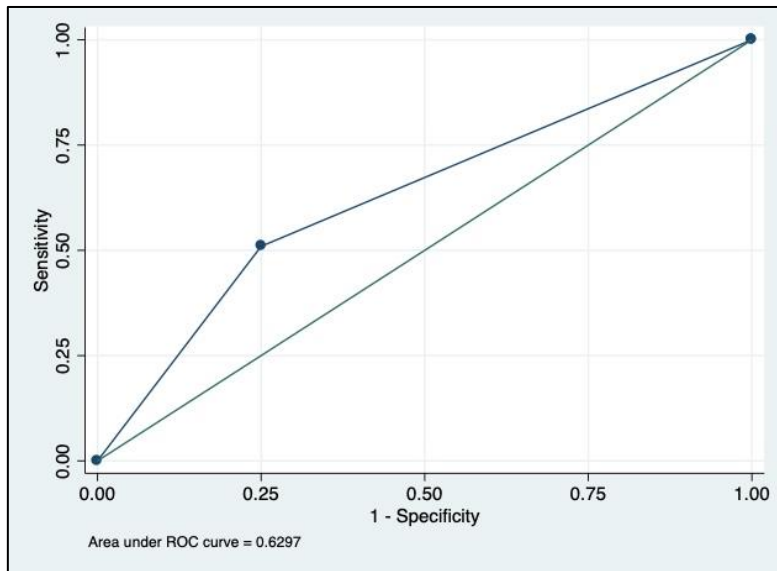


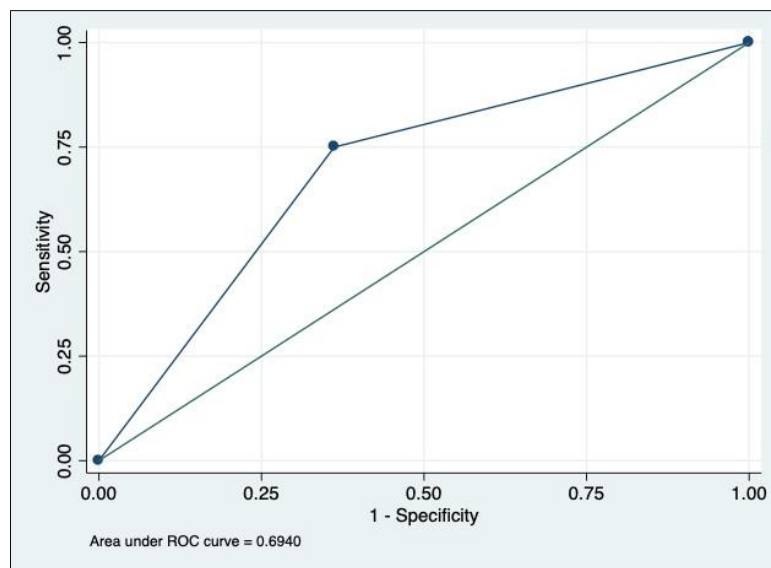
Gráfico 2. Curva de ROC de disfunción diastólica.



El 4% de los pacientes presentó disfunción sistólica de ventrículo derecho, definida con los siguientes parámetros ecocardiográficos: TAPSE < 17mm, cambio de área fraccional < 35% y onda S' VD < 9.5cm/s (14). El 75% de ellos pertenecía al grupo con grasa epicárdica  $\geq 7$ mm. Mediante el análisis de la curva de ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0.69, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 64% para la detección de disfunción sistólica de ventrículo derecho. (Gráfico 3)

En el 63.6% de los pacientes con grasa epicárdica  $\geq 7$ mm se detectó disfunción auricular, definida como fracción de vaciamiento auricular < 45% y SLG < 20%. Mediante curvas ROC y se obtuvo un área bajo la curva de 0.57, sensibilidad de 36.8% y especificidad de 77%.

Gráfico 3. Curva de ROC de disfunción sistólica de ventrículo derecho.



## DISCUSIÓN

En este trabajo demostramos que el exceso de grasa epicárdica en pacientes obesos, medido mediante ecocardiografía transtorácica repercute negativamente en la estructura y función miocárdica, fundamentalmente en las cavidades de baja presión y en la función diastólica. La presencia de tejido graso epicárdico  $\geq 7$ mm a nivel de la pared libre del ventrículo derecho se asoció a: 1) la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, 2) disminución de la función sistólica del ventrículo derecho, y 3) cambios precoces en la función auricular.

### **Grasa epicárdica y función diastólica**

El exceso de grasa epicárdica,  $\geq 7$ mm, medida a nivel de la pared libre de ventrículo derecho demostró en nuestros pacientes un deterioro de la función diastólica con respecto al grupo de obesos con  $< 7$ mm, con una prevalencia de disfunción diastólica 1.7 veces superior. Se evidenció en la disminución de la onda E mitral y la onda e' lateral, la relación E/A y el incremento de la relación E/e'. Estos hallazgos se correlacionan con los descritos en la bibliografía. En un metanálisis de 22 estudios, que estudió la asociación entre la grasa epicárdica, con medición volumétrica mediante tomografía o resonancia, y los marcadores de función cardíaca; se registró una significativa correlación con el incremento del volumen de grasa epicárdica y la presencia de disfunción diastólica. (19)

Se plantean algunas teorías para explicar cómo la grasa afecta directamente a las estructuras cardíacas. La grasa epicárdica es un tejido adiposo ectópico que se encuentra en contacto directo, sin interrupción por fascia, con el miocardio adyacente por lo que existen potenciales interacciones fisiológicas entre ambos

tejidos. Ésta ejerce fuerzas compresivas locales pudiendo resultar en la alteración de la geometría y función. Es además un tejido metabólicamente activo que en condiciones normales produce citoquinas antiinflamatorias y antiateroscleróticas como adiponectina y adrenomedulina; sin embargo, en exceso es perjudicial para el miocardio y produce adipoquinas inflamatorias como MCP1, IL b, IL 6, TNF2, leptina, entre otras. El estado de inflamación persistente conduce a un depósito de colágeno y alteraciones en la relajación ventricular. (19,20) Otra de las teorías planteadas es la reducción de la reserva de flujo coronario por secreción de mediadores que afecten al tejido miocárdico o a las arterias coronarias, por efecto endocrino o directo, o por compresión pasiva perivascular. (21,22)

### **Grasa epicárdica y función de ventrículo derecho**

En nuestros datos encontramos que los pacientes con mayor depósito de grasa epicárdica mostraron un deterioro de la función sistólica del ventrículo derecho, con valores de TAPSE, onda S' VD y cambio de área fraccional menores que en aquellos que tenían menos acúmulo de grasa epicárdica. Estos hallazgos son similares a los reportados por Gökdeniz et al.(23) quienes realizaron un estudio para valorar si la disfunción de ventrículo derecho en pacientes con síndrome metabólico estaba en relación con el exceso de grasa epicárdica. Para ello evaluaron a pacientes con síndrome metabólico y sin cardiopatía u otra comorbilidad que pudiese afectar el ventrículo derecho y a un grupo control y midieron la grasa epicárdica mediante ecocardiografía con la misma técnica que usamos en nuestro estudio. La función sistólica del ventrículo derecho se estudió mediante el strain de la pared septal y de la pared libre ( $-22.95 \pm 4.97\%$  vs  $-24.96 \pm 3.63\%$ ;  $p 0.007$ ) y la función longitudinal mediante el TAPSE ( $23.1 \pm 3.3$  vs

25.2±2.7; p <0.001); y encontraron que estos dos últimos parámetros se encontraban significativamente alterados en los pacientes con síndrome metabólico en comparación con los controles, en quienes previamente se corroboró la mayor presencia de tejido graso epicárdico (6.45±1.48mm vs 5.49±1.05mm; p <0.001). En el análisis multivariado de regresión lineal resultó la grasa epicárdica como predictor de disfunción sistólica ( $\beta$  -0.187, p 0.018).

Es cierto que el tejido epicárdico se encuentra distribuido en ambos ventrículos, sin embargo, si medimos la relación entre la cantidad de tejido adiposo epicárdico por gramo de tejido muscular; el ventrículo derecho soporta 3 veces más tejido graso que el ventrículo izquierdo. Esto podría convertirlo en una cámara más susceptible a los efectos locales paracrinos.(23)

### **Grasa epicárdica y edad**

Observamos que en el grupo con mayor depósito de grasa epicárdica (Grupo 1) la media de edad de los pacientes era significativamente mayor (71.92±13.4 vs 62.48±16.48; p 0.0027). Éstos hallazgos se correlacionan con los hallazgos de la bibliografía donde se reporta que, en pacientes mayores de 65 años, la grasa epicárdica es 22% más gruesa, sugiriendo que ésta incrementa con la edad. (20)

### **Grasa epicárdica y aurícula izquierda**

La relación entre el exceso de grasa epicárdica y el incremento de tamaño de las aurículas fueron descritos inicialmente por Iacobellis en el 2007 en pacientes obesos sin patología cardíaca ni respiratoria previa. Esta fue la primera descripción atribuyendo como responsable de la dilatación auricular al acúmulo de grasa epicárdica y no a la obesidad en sí. (24) Posteriormente se han realizado muchos estudios confirmando la asociación entre el incremento del

volumen de grasa epicárdica y el desarrollo de fibrilación auricular (FA). (25) Nakamori et al, demostraron que el incremento por mL de grasa epicárdica a nivel de la aurícula izquierda, se asocia a un aumento de 42% de riesgo de presencia de FA (OR 1.42;  $p < 0.001$ ). (10) El mecanismo fisiopatológico se atribuye a que el incremento de grasa epicárdica genera liberación de adipoquinas anti y pro inflamatorias, que por mecanismos paracrinós y vasocrinós conducen finalmente a la dilatación y remodelación electromecánica de la aurícula por infiltración de adipocitos y fibrosis atrial, que modifican la estructura atrial y generan un sustrato arritmogénico. (26) El volumen total de grasa también se ha asociado a disminución significativa del strain longitudinal global medido por resonancia cardíaca en la fase de conducto en pacientes obesos que no presentaban dilatación de la aurícula izquierda, siendo éste un marcador sensible de disfunción diastólica temprana. También se encontró levemente disminuido en la fase de reservorio e incrementado en la fase de contracción. (27) También se ha descrito en pacientes sin cardiopatía previa que el volumen total de grasa epicárdica medido por tomografía se asoció a disminución de la fracción de eyección auricular y disminución del SLG, siendo un predictor independiente de disfunción auricular subclínica. (28)

En concordancia con lo descrito, nuestros resultados mostraron la presencia de disfunción auricular subclínica en el 63.6% de los pacientes con grasa mayor o igual a 7mm, donde si bien no encontramos volúmenes auriculares aumentados, evidenciamos una disminución de la fracción de vaciamiento auricular correspondiente a la función de conducto. Éstos hallazgos podrían sugerir la detección temprana de disfunción auricular subclínica en pacientes en quienes la aurícula izquierda no ha sufrido aún un proceso de dilatación.



No existen guías para la medición de la grasa epicárdica. Los estudios reportan mediciones lineales del grosor mediante ecocardiografía o sobretodo volúmenes o área mediante tomografía cardiaca computarizada y resonancia magnética cardiaca. (19,25,27–29) Si bien las mediciones volumétricas han demostrado ser más precisas, ya que la grasa alrededor del corazón no se encuentra uniformemente distribuida y por la alta resolución espacial de éstas técnicas; la ecocardiografía es una técnica rápida, accesible, de bajo costo, libre de radiación, que en una ventana ecocardiográfica adecuada permite detectar y medir la grasa epicárdica.(17) La técnica de medición de la coccobellis, empleada en nuestro trabajo, mostró una excelente correlación mediante el análisis de regresión lineal simple del tejido adiposo epicárdico con la medición de la grasa visceral abdominal por resonancia magnética ( $r=0.864$ ,  $p 0.01$ ) y la medición de la circunferencia de cintura ( $r=0.895$ ,  $p 0.01$ ). La medición se realiza a nivel de la pared libre del ventrículo derecho por ser la capa de grasa epicárdica de mayor grosor y porque las vistas paraesternales permiten la mayor precisión en la medición por la alineación óptima con el haz de ultrasonido. (16) Se recomienda también la medición en sístole para prevenir la posible deformación del tejido graso epicárdico durante la diástole. (30)

La principal limitación de este estudio es el tamaño de muestra que resultó ser más pequeña de lo esperado. Esto se debió principalmente a dos motivos: el primero y más relevante fue la inadecuada ventana ecocardiográfica, problema frecuente en pacientes obesos y que impide realizar un estudio completo con mediciones precisas. El segundo, es que a pesar de que se tomó pacientes codificados como “Ecocardiografía normal”, algunos de ellos se encontraban mal codificados y tuvieron que ser excluidos. Otra limitación es la ausencia de

seguimiento clínico de estos pacientes a corto y mediano plazo que permitiría evaluar la repercusión clínica de los hallazgos ecocardiográficos.

Finalmente consideramos que la ecocardiografía es una herramienta muy accesible, y que la medición de la grasa epicárdica permite detectar el exceso de grasa visceral, estudiar el riesgo cardiovascular del paciente y detectar tempranamente la repercusión de ésta sobre la función cardíaca.

Se requieren estudios prospectivos que confirmen los datos aquí obtenidos y la repercusión e impacto clínico en la evolución de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- La presencia de grasa epicárdica en pacientes obesos, mayor o igual a 7mm medida mediante ecocardiografía transtorácica, se asoció a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, disminución de la función sistólica del ventrículo derecho y cambios precoces en la función auricular.
- El exceso de tejido adiposo epicárdico es más prevalente en pacientes de edad avanzada.
- La ecocardiografía transtorácica es una técnica rápida, accesible, de bajo costo, libre de radiación, que en una ventana ecocardiográfica adecuada permite detectar y medir la grasa epicárdica y evaluar su repercusión en la función cardíaca tempranamente.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios longitudinales para valorar la repercusión clínica en el seguimiento de los pacientes con exceso de grasa epicárdica.
- Estudiar la presencia de grasa epicárdica en pacientes no obesos y valorar el impacto de ésta sobre las cavidades y la función cardiaca.
- Realizar estudios incluyendo el dosaje de mediadores inflamatorios para confirmar el mecanismo fisiopatológico mediante el cual el tejido epicárdico graso en exceso compromete la función cardiaca.
- Incorporar la medición de grasa epicárdica como un parámetro rutinario en la ecocardiografía transtorácica.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98.
2. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metab Clin Exp.* 2019;92:6-10.
4. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-25.
5. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res.* 2016;118(11):1723-35.
6. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):889-902.
7. Chhabra L, Gurukripa Kowligi N. Cardiac adipose tissue: Distinction between epicardial and pericardial fat remains important! *Int J Cardiol.* 2015;201:274-5.
8. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23).

9. Matloch Z, Kotulák T, Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol Res.* 2016;65(1):23-32.
10. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc:* 2018;7(6).
11. Nerlekar Nitesh, Brown Adam J., Muthalaly Rahul G., Talman Andrew, Hettige Thushan, Cameron James D., et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High- Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Journal of the American Heart Association.* 6(8):e006379.
12. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1191-204.
13. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*2017;18(12):1301-10.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39.e14.
15. Rosca M, Mondillo S, O'Connor K. Left atrium [Internet]. The EACVI Textbook of Echocardiography. Oxford University Press; [citado 22 de junio de 2020]. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198726012.001.0001/med-9780198726012-chapter-22>
  16. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
  17. Nerlekar N, Baey Y-W, Brown AJ, Muthalaly RG, Dey D, Tamarappoo B, et al. Poor Correlation, Reproducibility, and Agreement Between Volumetric Versus Linear Epicardial Adipose Tissue Measurement: A 3D Computed Tomography Versus 2D Echocardiography Comparison. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):1035-6.
  18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* abril de 2016;29(4):277-314.
  19. Nerlekar Nitesh, Muthalaly Rahul G., Wong Nathan, Thakur Udit, Wong Dennis T. L., Brown Adam J., et al. Association of Volumetric Epicardial

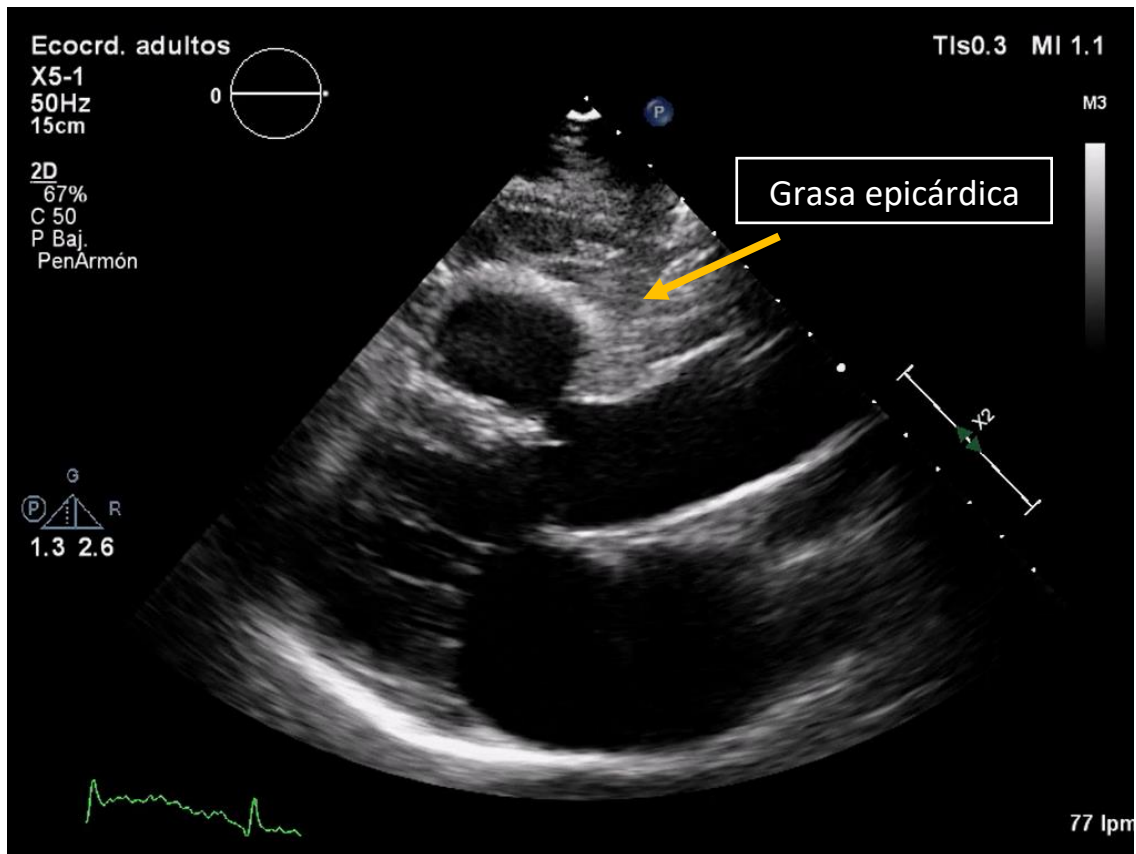
- Adipose Tissue Quantification and Cardiac Structure and Function. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e009975.
20. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. marzo de 2017;13(1):20-4.
  21. Rabkin SW. Is Reduction in Coronary Blood Flow the Mechanism by Which Epicardial Fat Produces Left Ventricular Diastolic Dysfunction? *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1459-61.
  22. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Shimada K. Relationships Between Periventricular Epicardial Adipose Tissue Accumulation, Coronary Microcirculation, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1489-97.
  23. Gökdeniz T, Erkol A, Kalaycıoğlu E, Çağrı Aykan A, Gül İ, Boyacı F, et al. Relation of epicardial fat thickness to subclinical right ventricular dysfunction assessed by strain and strain rate imaging in subjects with metabolic syndrome: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2015;32(2):248-56.
  24. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115(2):272-3.
  25. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, Capasso L, Cargnelutti M, Pelissero G, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):747-52.



26. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455-90.
27. Evin M, Broadhouse KM, Callaghan FM, McGrath RT, Glastras S, Kozor R, et al. Impact of obesity and epicardial fat on early left atrial dysfunction assessed by cardiac MRI strain analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):164.
28. Zhao L, Harrop DL, Ng ACT, Wang WYS. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Left Atrial Dysfunction in People Without Obstructive Coronary Artery Disease or Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1019-25.
29. Tekin I, Edem E. Association of Epicardial Fat Tissue with Coronary Artery Disease and Left Ventricle Diastolic Function Indicators. *Med Sci Monit*. 2018;24:6367-74.
30. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(1):e18-28.

## Anexo 1

Figura 1: Ecocardiografía transtorácica en ventana paraesternal eje largo mostrando grasa epicárdica en pared libre de ventrículo derecho



## Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia clínica: _____	Sexo: _____	Edad: _____
Peso: _____	Talla: _____	IMC: _____
Diagnóstico principal: _____		

Factores de riesgo cardiovascular	Laboratorio
HTA:	CT:
DM:	LDL:
DLP:	HDL:
TBQ:	TG:

Parámetros ecocardiográficos		
Grasa epicárdica		
<u>Ventrículo izquierdo</u>		
DVI <sub>d</sub>	SIV	PP
FE	SLG	
E/A	E/E'	
e' medial	e' lateral	
<u>Aurícula izquierda</u>		
Volumen index	SLG	
Fracción de vaciamiento		
<u>Ventrículo derecho</u>		
TAPSE	CAF	S'