



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**

**“DR. IGNACIO CHAVEZ”
COMPLICACIONES CARDIOPULMONARES DEL SUJETO CON OBESIDAD
MORBIDA QUE LO LLEVAN A UN EVENTO DE HOSPITALIZACIÓN:
EXPERIENCIA RETROSPECTIVA A 5 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

DR. JACOB CALEB UZETA TERRAZAS

ASESOR DE TESIS:

M en C. LUIS EFREN SANTOS MARTINEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

MEXICO DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Director de Enseñanza

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Asesor de Tesis:

M en C. Luis Efren Santos Martínez

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres

Por brindarme la oportunidad y facilidad para cumplir mis metas, por ser el mejor ejemplo que un hijo puede tener, por estar siempre a mi lado en este largo camino, los amo.

A mi esposa Griselda

La mujer más maravillosa del mundo, por su apoyo real e incondicional y comprensión en esta difícil carrera y sobre todo por el gran amor que siempre me ha demostrado, la amo.

A mis hijas Árale y Renata

Por ser lo más hermoso que me ha sucedido en la vida.

A mis hermanos y amigos

Por creer en mí, por todas las enseñanzas en este difícil camino, por hacerlo más ameno y divertido.

A Dios

Por permitirme seguir adelante.

INDICE

TITULO	1
AGRADECIMIENTOS	3
1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	6
a. MARCO EPIDEMIOLOGICO	7
i. Incidencia y prevalencia	7
ii. Causas y factores de riesgo	8
b. IMPLICACIONES CLINICAS	11
i. Tejido adiposo y circulación	12
ii. Obesidad y repercusión hemodinámica	13
iii. Obesidad y corazón	13
iv. Efectos sobre la función ventricular	13
v. Obesidad y miocardiopatía	14
vi. Obesidad y cardiopatía isquémica	15
vii. Obesidad e hipertensión arterial sistémica	16
viii. Obesidad y pulmón	17
ix. Obesidad y apnea del sueño	18
x. Obesidad y hipertensión pulmonar	18
xi. Teoría de la leptina	19
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION	21
3. JUSTIFICACION	21

4. OBJETIVOS	22
5. HIPOTESIS	22
a. HIPOTESIS NULA	22
b. HIPOTESIS ALTERNA	22
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
7. MATERIAL Y METODOS	23
a. CRITERIOS DE INCLUSION	23
b. CRITERIOS DE EXCLUSION	23
c. VARIABLE INDEPENDIENTE	23
d. DEFINICION DE VARIABLES	23
8. RESULTADOS	27
9. DISCUSION	34
10. CONCLUSIONES	37
11. REFERENCIAS	38

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

DEFINICION

Obesidad: Las alteraciones en el peso corporal pueden ser clasificadas por la superficie corporal, talla, peso, perímetro abdominal y el índice de masa corporal (IMC) kg/m^2 . El IMC provee una aceptable aproximación del contenido total de grasa en el cuerpo de muchos pacientes. Se calcula de la siguiente manera: IMC = peso en kilogramos, dividido por la talla en metros cuadrados.¹

La clasificación de acuerdo al IMC, kg/m^2 , circunferencia abdominal y riesgo cardiovascular, se muestra en la Tabla 1.

		Riesgo Relativo* de Enfermedad para peso normal y circunferencia Abdominal	
		Indice de Masa Corporal (Kg/M2)	
			Hombres < 108cm Mujeres < 88 cm
			Hombres > 108 cm Mujeres > 88 cm
	< 18.5	-----	-----
Normal	18.5-24.9	-----	-----
Sobre Peso	25.0-29.9	Incrementado	Alto
Clases de Obesidad			
I	30.0-34.9	Alto	Muy Alto
II	35.0-39.9	Muy Alto	Muy Alto
III	>= 40	Extremadamente Alto	Extremadamente Alto

Tabla 1. * Riesgo de DM tipo 2, HAS y Enfermedad Cardiovascular.¹

1.1. MARCO EPIDEMIOLOGICO

1.1.1. Incidencia y Prevalencia de la obesidad.

Los desordenes nutricionales son la causa más común de obesidad, que en 63 países con datos colectados de 168 159 pacientes entre 18 a 80 años de edad, con una media de edad de (48.7 años), donde 24% de 69, 409 pacientes hombres, tuvieron un IMC mayor de 30 kg/m², así como 27% que afecta a muchos individuos en el mundo, en una cohorte internacional, se encontró que la prevalencia de la obesidad es de 24 al 27%, basado en estudios realizados en mujeres obesas con IMC mayor de 30 kg/m².² La obesidad en Estados Unidos de América, es importante por arriba del 35% de los adultos tiene sobrepeso y 32% son obesos, de esta población 32.2% son hombres y 35.5% son mujeres, esto basado en el NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).³ Se menciona incluso, que la obesidad es el diagnóstico más frecuentemente realizado después de los 40 años de edad en las consultas de medicina familiar en los estados Unidos de 1995 a 1998, constituyendo el 2% de todas las visitas.⁴

En México, más del 50% de la población adulta y un tercio de los niños y niñas, tienen sobrepeso y obesidad. Esto estimado en millones de personas, se hablaría de un poco más de 32,671 millones sin contar a los niños. En México no contamos con la cifra exacta de prevalencia en obesidad mórbida.⁵

Se estima que la obesidad mórbida, cuenta con una prevalencia aproximada del 3 al 5%, en los Estados Unidos de América, y se ha demostrado, que la prevalencia de obesidad mórbida, crece más rápido que el de la propia obesidad, en sus otras

categorías.⁶⁻⁷ Mientras que en Canadá la prevalencia de obesidad mórbida es del 2.7% de la población.⁸

1.1.2. Causas y Factores de Riesgo

Las causas más frecuentes atribuidas a la obesidad, son el incremento de la ingesta calórica, la disminución de la actividad física (ejercicio), y la predisposición genética.

Dentro de su patogenia, la influencia ambiental sobre el sobrepeso y obesidad, está relacionado primariamente con la conducta alimenticia y la actividad física. Se considera a la obesidad un complejo basado en una enfermedad crónica multifactorial, donde interaccionan problemas sociales, ambientales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares. Además de influencias genéticas, que generalmente pueden ser modificadas por factores no genéticos.¹ Se ha demostrado que el índice glucémico que tienen los alimentos, sobre todo algunos tipos de harinas, predispone a que aparezca una carga glucémica importante después de consumirlos, produciendo cambios hormonales y metabólicos, que promueven la ingesta excesiva de comida en personas obesas, estos datos están basados en estudios de adolescentes obesos consumidores de diferentes harinas (granos refinados, derivados de papas deshidratadas, que pueden incluir otros vegetales, leguminosas y frutas), estos últimos ejemplos definidos como alimentos con alto índice glucémico.⁹ Además los alimentos con alto contenido lipídico, frecuentemente se asocian con obesidad, predisponiendo a resistencia a la insulina, basado en el estudio CARDIA un análisis prospectivo de 15 años de

seguimiento.¹⁰ El sedentarismo, la ingesta de alcohol referido como un consumo de más de 3 copas que es equivalente a más de 30 gramos de alcohol al día o más de 21 copas por semana, predispone a la ganancia de peso y obesidad.¹¹⁻¹²

Se sabe además que los jóvenes, tienen factores de riesgo para desarrollar obesidad, en la edad adulta, dentro de los más importantes están los siguientes; familiares de primer grado obesos y que hayan cursado con sobrepeso en la adolescencia. Además hay factores adicionales de riesgo para mujeres adolescentes; un nivel sociocultural bajo de los padres, menor atención de los padres hacia los adolescentes, autoestima baja, ser de raza negra o nativa americana. También existen factores de riesgo adicional en varones adolescentes como que los padres controlen o traten de controlar la dieta de los adolescentes, mayor grado de cercanía con los padres, estos datos son basados en un estudio de cohorte de 6, 378 adolescentes con un seguimiento de 6 años.¹³ Dentro del rubro psicológico, se ha identificado en revisiones sistematizadas, así como estudios de cohortes grandes, que los síntomas depresivos, en la edad pediátrica y adolescente, se encuentra fuertemente asociado a sobrepeso y obesidad en la edad adulta, así como a un incremento de obesidad abdominal en la vejez.¹⁴⁻¹⁵ En la Gran Bretaña, se ha correlacionado el nivel de inteligencia en la niñez, aproximadamente a los 11 años de edad, con obesidad al llegar a la vida adulta promedio 42 años, se encontró una fuerte asociación, entre un nivel bajo de inteligencia y obesidad, demostrado en un estudio de cohorte de 17, 414 personas en aquel país.¹⁶

Como se ve existen varios factores de riesgo para obesidad, unos ya fundamentados y otros en investigación, además es importante, conocer, algunas teorías, del que porque, el paciente obeso puede llegar a desarrollar, obesidad mórbida, la cual se define como un IMC mayor de 40 kg/m² o más. La causa es desconocida, pero más comúnmente se ha atribuido al incremento en la ingesta de alimentos y a predisposición genética.

Existen factores causales identificados para el desarrollo de obesidad mórbida, como la mutación del receptor 4 de la melanocortina, esta alteración se ha detectado en 29 (5.8%) de 500 personas con obesidad mórbida que comienza antes de los 10 años de edad, 6 casos homocigotos más severamente afectados que 23 casos heterocigotos. Esta mutación se ha asociado a comer en exceso, en un estudio de 469 pacientes con obesidad mórbida, con un promedio de IMC de 44 y 25 controles con peso normal, 5.1% casos y 4% de los controles tuvieron una mutación del receptor tipo 4 de la melanocortina.¹⁷⁻¹⁸ También se han identificado varios genes entre ellos el gen asociado a la obesidad (FTO) nombrado así en el idioma inglés y el gen 2 inducido por la insulina (INSIG2), las variantes alélicas de ambos genes, están asociados con obesidad mórbida, esta información es basada en análisis retrospectivos de 707 adultos con un IMC promedio de 51 y obesidad mórbida que fueron sometidos a cirugía bariátrica, el 21% de los pacientes eran homocigotos para el gen FTO, el 13% homocigotos para el INSIG2 y el 3.4% fueron homocigotos para ambas variantes genéticas, este último grupo de pacientes con la combinación de genes afectados, tuvo mayor IMC que los otros grupos.¹⁹

1.2. Implicaciones clínicas y Condiciones Asociadas a Obesidad Mórbida

La obesidad mórbida está relacionada con un riesgo dos a tres veces mayor de mortalidad relacionada a cualquier causa (incluyendo todas las cardiovasculares y cáncer, etc.), en comparación a la obesidad no mórbida.²⁰ Además existe una fuerte asociación con complicaciones cardiopulmonares, como la fibrilación auricular (FA) de reciente inicio, en una cohorte de 425 pacientes con FA de reciente inicio y 707 controles, el riesgo de FA fue mayor hasta en el 3%, en relación con el aumento del IMC, de 0.97 (95% IC 0.68-1.38) para sobrepeso (IMC 25-29.9), 1.18 (95% IC 0.8-1.73) para la clase 1 de obesidad (IMC 30-34.9), 1.34 (95% IC 0.82-2.18) para clase 2 de obesidad (IMC 35-39.9), 2.31 (95% IC 1.36-3.91) para la clase 3 obesidad (IMC > 40, obesidad mórbida).²¹ Otra complicación frecuentemente asociada y muchas veces mortal es el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICASEST), que tiene relación con la aparición de este síndrome a edades tempranas de la vida, en una cohorte retrospectiva de 111, 847 pacientes con SICASEST comparados para IMC y edad de presentación del primer evento, la edad promedio de presentación fue de 74.6 años para pacientes con IMC menor o igual 18.5 kg/m² y de 58.7 años para pacientes con IMC mayor a 40 kg/m².²² Y dentro de los problemas pulmonares, está documentada alta incidencia de asma, EPOC, neumopatía del obeso, que condicionan mayor comorbilidad cardiopulmonar.²³

Como fue mencionado con anterioridad, el riesgo de desarrollar problemas cardiopulmonares, está en relación con el incremento del IMC. Estas

comorbilidades tienen una influencia importante, en el paciente hospitalizado independientemente del motivo de internamiento, así también en el paciente que se hospitaliza para la realización de cualquier intervención electiva. Estos individuos tienen un incremento de las demandas ventilatorias, así como del trabajo respiratorio, con una disminución de la capacidad de la reserva funcional y volumen de reserva espiratoria. La obesidad es una causa clásica de hipoventilación alveolar, históricamente el síndrome obesidad-hipoventilación alveolar, ha sido referido como síndrome de Pickwickian.²⁴

La fisiopatología de varias entidades comórbidas ligadas a la obesidad se resume en los siguientes renglones:

1.2.1. Tejido adiposo y circulación. Es conocido la rica circulación arterial con que cuenta el tejido adiposo. El flujo sanguíneo en reposo es de 2 a 3 ml/min por 100 gramos de tejido adiposo y puede incrementar hasta 10 veces su valor. El flujo sanguíneo adiposo incrementa después de la ingesta de harinas y alimentos con alto índice glucémico, y quizás esté disminuido en paciente con obesidad relacionada a síndrome metabólico. La regulación de la vasoconstricción en el tejido adiposo está dada por la estimulación de receptores adrenérgico B1 y la vasodilatación contrarreguladora por los B2. El tejido adiposo es una fuente endocrina importante de muchos reguladores metabólicos, como *factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, activador del plasminogeno tisular, resistina, lipoprotein lipasa, proteínas transportadoras de esteroides de colesterol, estrógenos, leptina, angiotensina, adiponectina, factores de crecimiento similares a la insulina,*

proteínas fijadoras de insulina tipo 3 y monobutirin. Así los niveles de activador del plasminógeno, fibrinógeno, interleucina 6, proteína C reactiva (PCR), FNT alfa, están elevados a nivel sanguíneo en relación al IMC. Ya bien sabido la relación del incremento de interleucina 6 y PCR con la incidencia de SICA.²⁵

1.2.2. Obesidad y repercusión hemodinámica. La obesidad produce un incremento del volumen sanguíneo circulante total y del gasto cardiaco. Así cualquier nivel de actividad es una gran sobrecarga de trabajo cardiaca para los individuos obesos. Este incremento del gasto cardiaco, se debe en parte al aumento de las demandas por el IMC alto, que aumenta el volumen latido, incrementando las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y resultando en la dilatación del ventrículo izquierdo como aurícula izquierda, estos con el tiempo conducen a hipertensión pulmonar; sobre todo cuando las presiones cardiacas izquierdas exceden los 25 mmHg.²⁵

1.2.3. Obesidad y Corazón

1.2.4. Efectos sobre la función ventricular. La hipertrofia ventricular excéntrica, comúnmente presente en obesidad mórbida, se asocia frecuentemente con disfunción diastólica ventricular izquierda. Además la obesidad de larga duración, está también asociada a una reducción de la función sistólica ventricular izquierda. En estudios postmortem se ha demostrado la relación que guarda el peso del corazón y el peso corporal, en pacientes obesos sin comorbilidades concomitantes que quizás lleven al deterioro de la función cardiaca y que esta se deba a la disfunción diastólica y a la contracción hiperkinética del corazón.²⁵ La deposición

de grasa en los órganos, conduce a una disfunción tisular y deterioro de la función orgánica, a través de dos posibles vías: 1. El tamaño de la grasa alrededor del órgano incrementa sustancialmente modificando la función del órgano con compresión física o debido a que las células adiposas secretan múltiples moléculas que actúan localmente y como número 2. Esta acumulación de lípidos, pueden afectar a células no adiposas, llevando a la disfunción o muerte celular, por un fenómeno llamado *lipotoxicidad*, produciendo la adaptación celular anormal con efectos desfavorables, estas vías afecta el músculo cardiaco, llevando al desarrollo de miocardiopatía.²⁵

1.2.5. Obesidad y Miocardiopatía. La Miocardiopatía del Obeso fue descrita por Cheyne desde 1818. Inicialmente la grasa pericárdica no infiltra el miocardio, pero puede aparecer un fenómeno de metaplasia, este es un proceso reversible de cambio de una célula adulta (epitelial o mesenquimatoso), que es reemplazada por otro tipo de célula adulta. Esto quizás representa una sustitución adaptativa de las células ante la lesión por lipotoxicidad.²⁶ La infiltración grasa acumulativa en entre las fibras musculares cardiacas, causa degeneración del cardiomiocito. Cuando el ventrículo derecho está involucrado, la musculatura del nodo sinusal, atrio-ventricular, rama derecha del haz de His, pueden estar afectadas. Ocasionalmente puede ocurrir un patrón de miocardiopatía restrictiva,²⁷ en esta situación se agregan de manera irregular bandas de tejido adiposo que separan las células miocárdicas, condicionando una atrofia inducida por presión o apoptosis celular posiblemente debida a toxicidad directa por ácidos grasos libres. Así a través de diferentes mecanismos (incremento del volumen sanguíneo total,

incremento del gasto cardiaco, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo), la obesidad se relaciona con insuficiencia cardiaca, limitando la clase funcional del enfermo y llevándolo a requerir consultas médicas de urgencias frecuentes.²⁷

1.2.6. Obesidad y Cardiopatía Isquémica. Su patogénesis, se desarrolla desde la niñez (5 a 10 años), con la deposición de esteres de colesterol en la intima de las arterias, en forma de células espumosas, formando estrías grasas. Estos eventos tempranos son de suma importancia para la disfunción endotelial de las arterias coronarias epicárdicas, con la subsecuente inflamación de la pared del vaso sanguíneo.²⁸ En el contexto de la resistencia a la insulina en la obesidad, la disfunción endotelial coronaria, ofrece una importante resistencia en la arteria. Existen marcadores individuales del alto riesgo coronario, como la medición del engrosamiento de la intima un marcador de aterosclerosis generalizada. La alteración de este índice de engrosamiento de la intima, está fuertemente asociado con el índice de masa corporal del individuo, aumentando su riesgo exponencial para el desarrollo de patología coronaria aterosclerótica.²⁹ Un importante dato es conocer la carga lipídica de la placa aterosclerótica, para clasificarla en vulnerable o estable, dependiendo de si es o no fibrótica y de la cantidad de lípidos contenida en ella. La obesidad en sus distintos grados tiene una alta prevalencia de placas vulnerables, determinadas en un estudio postmortem de necropsias de individuos obesos de 15 a 24 años de edad, que murieron por lesiones accidentales, suicidios u homicidios, donde en la mayoría de los casos se encontraron lesiones avanzadas en las arterias, como alta carga

lipídica y placas ulceradas, sobre todo en la arteria coronaria derecha. Esto tuvo una fuerte asociación con el tamaño del panículo adiposo abdominal.³⁰ Los hombres y mujeres que contaban con un índice de masa corporal mayor a 30kg/m^2 , se asociaron con lesiones avanzadas de la arteria coronaria derecha, además de una adiposidad importante abdominal de más de 17 mm, lo cual refuerza el concepto del factor de riesgo de la obesidad central, como fuerte factor para aterosclerosis.³¹ Más aun la asociación de la adiposidad y lesiones en la coronaria derecha, tiene una relevancia igual o mayor que otros factores de riesgo como disminución de la HDL y elevación de la LDL, así como hipertensión arterial, tabaquismo y elevación de los niveles de hemoglobina glucosilada. Así queda bien establecido el papel de la obesidad y obesidad mórbida en el desarrollo de aterosclerosis acelerada incluso en individuos jóvenes.

1.2.7. Obesidad e Hipertensión Arterial Sistémica. La mayoría de los pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica cursan con sobrepeso y obesidad en sus distintos grados, la hipertensión es 6 veces más frecuente en estos individuos, tanto en hombres como en mujeres. Así también el aumento en el índice de masa corporal se asocia a una alza en la tensión arterial a 10 años con un aumento de 3 mmHg de tensión sistólica y de 2 a 3 mmHg en tensión diastólica.³²⁻³³ Este incremento en la tensión arterial se traslapa a un incremento del 12% en enfermedad arterial coronaria y 24% en el riesgo de evento vascular cerebral.³³ El aumento del índice de masa corporal es proporcional al incremento de la presión sanguínea siendo de 15% para un índice de masa corporal 25 kg/m^2 , y de 42% para uno de 30kg/m^2 , mostrando un patrón similar en mujeres, ya sea de raza

blanca, negra o México – americana.³³ El incremento de la presión sanguínea se cree se debe a cambios en el gasto cardiaco, secundarios a la obesidad, así como a un incremento de las resistencias periféricas. Los factores incluyen efectos hemodinámicos directos de la obesidad por disfunción endotelial e incrementos de las resistencias periféricas, resistencia a la insulina, alteración del sistema nervioso autónomo, liberación de sustancias por los adipositos (Il-6, FNT), además la relación estrecha entre obesidad y apnea del sueño.³⁴ La obesidad per se, está asociada con varias alteraciones hemodinámicas, así como con un incremento en las demandas de oxígeno por el exceso de tejido adiposo (1.5 ml/kg por minuto), que requieren incremento en el gasto cardiaco, además de un incremento paralelo en el volumen sanguíneo, así los individuos obesos incrementan su volumen latido y el gasto cardiaco, esto aunado al incremento anormal de las resistencias arteriales periféricas, contribuyen a la alza de la tensión arterial que prevalece en obesos.

1.2.8. Obesidad y Pulmón

Numerosas complicaciones respiratorias son asociadas con la obesidad, estos individuos tienen un incremento en las demandas ventilatorias y en el trabajo respiratorio, existe una ineficiencia de los músculos de la respiración, disminución de capacidad de reserva funcional y del volumen de reserva espiratorio, así como cierre de la unidad pulmonar periférica. Esto frecuentemente resulta en un desequilibrio ventilación/perfusión, especialmente en la posición supina. La obesidad es una causa clásica de hipoventilación alveolar.

1.2.9. Obesidad y Apnea del Sueño. La apnea del sueño es definida como episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea que condicionan apnea o hipopnea durante el sueño. Junto con alteraciones en el ritmo circadiano del sueño y alteraciones en la función cardiopulmonar.³⁵ La prevalencia de disturbios en el sueño aparece dramáticamente en individuos obesos, se estima que 40 millones de norteamericanos tiene desordenes del sueño.³⁶ El diagnostico de este síndrome se realiza a través de polisomnografía. Esta patología, tiene factores intermediarios que condicionan comorbilidad cardiovascular, además de la pulmonar propiamente dicha, se relaciona con hipertensión arterial sistémica de difícil control, debido al desarrollo de un estado proinflamatorio generalizado, por el aumento en la producción de proteína c reactiva durante el sueño, así se estima la relación que guarda la apnea del sueño con hipertensión y aterosclerosis acelerada.³⁷

1.2.10. Obesidad e Hipertensión Pulmonar. La prevalencia de hipertensión pulmonar en individuos con apnea del sueño es del 15 al 20%, y esta hipertensión pulmonar es raramente observada en ausencia de hipoxemia.³⁸ La gravedad de la hipertensión pulmonar de acuerdo con algunos autores es de leve a moderada, oscilando entre un rango de 20 a 35 mmHg y no necesariamente requiere de tratamiento, es similar al grado de hipertensión pulmonar con que cursan los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión pulmonar está asociada con el obeso mórbido, particularmente durante el ejercicio y quizás esto se deba a alteraciones hemodinámicas secundarias a hipertrofia arteriolar.³⁹ La alta asociación de obesidad con apnea del sueño e hipoventilación alveolar,

produce un estado severo de hipoxemia alveolar, lo que condiciona un importante estímulo para la vasoconstricción pulmonar, con el subsecuente desarrollo de hipertensión pulmonar.⁴⁰

1.2.11. Teoría de la Leptina. El gen (*ob*) se encuentra en el cromosoma 6, en el caso del ratón,⁴¹ y en el cromosoma 7q31.3, en humanos.⁴² El gen *ob* incluye 650 cadenas de aminoácidos y está constituido por tres exones separados por 2 intrones. La región que codifica para la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3. La región promotora está regulada por diversos elementos como el AMP cíclico o los glucocorticoides. El producto del gen *ob* se denomina leptina, que proviene de la palabra griega *leptos*, delgado. La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al torrente circulatorio. La leptina presenta un ritmo circadiano relacionado, entre otros, con la pauta de ingesta, aumentando a lo largo del día en humanos (de hábitos diurnos) y reduciéndose en el caso de roedores (de hábitos nocturnos).⁴³ La secreción es pulsátil y está modulada por la insulina y otras hormonas.⁴⁴ La síntesis de la proteína *ob* ocurre principalmente, aunque no de forma exclusiva, a nivel del tejido adiposo blanco. La secreción de leptina actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor de saciedad. En otras palabras, el descubrimiento de la leptina permitió dotar de una base molecular a la teoría lipostática de la regulación del balance energético postulada décadas atrás.⁴⁵ En los roedores, particularmente en los ratones *ob/ob*, la administración central y periférica de leptina provoca una pérdida de apetito y una disminución del peso corporal mediada por una reducción

del depósito grasa, principalmente.⁴⁶ Diversos trabajos sugieren la posibilidad de que la leptina ejerza este efecto a nivel cerebral a través de mediadores como el neuropéptido Y, la hormona estimulante de los melanocitos (αMSH), el péptido Agouti Related (AgRP), la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o la colecistoquinina (CCK) entre otros.⁴⁷⁻⁴⁸ Tal y como en numerosas investigaciones se ha puesto de manifiesto, no existe alteración del gen *ob* en la mayoría de situaciones de obesidad humana. Sólo se han recogido un número pequeño de casos donde existan mutaciones que conllevan la anulación de la expresión del gen *ob* y son responsables de la obesidad.⁴⁹⁻⁵⁰ De hecho, un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa, sin embargo, una relativa insensibilidad a esta leptina endógena. Por esto, la administración de leptina podría ser eficaz en menos del 5% de los obesos, según los pronósticos más optimistas.⁵¹

La experiencia con pacientes obesos y enfermedad pulmonar en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se basa en el artículo de la Dra. María Luisa Martínez Guerra en el año 1975 estudió a 26 pacientes obesos, quien describió la entidad dando a conocer los aspectos clínicos y de la función pulmonar de obesos sin patología cardíaca que radicaban a 2, 240 metros sobre el nivel del mar, de los 26 pacientes 16 fueron del sexo masculino y 10 del sexo femenino, en el 50% de estos enfermos se encontraron manifestaciones clínicas, radiológicas y electrocardiográficas que sugirieron la existencia de hipertensión pulmonar, esta provocó insuficiencia cardíaca derecha en el 19% de los casos, la alteración más constante en los volúmenes pulmonares fue la disminución del

volumen espiratoria de reserva (VER), lo que ocurrió en el 96% de los casos, la mayoría de los enfermos tuvieron hipoxemia 92.5%, producida principalmente por cortocircuitos venoarteriales, solo se observó hipoventilación alveolar en el 15% de los casos, esto posiblemente debido a la altura de la ciudad de México lo cual los “protege” de la hipercapnea.⁵²

Es conocido el hecho que la obesidad se asocia a múltiples alteraciones sistémicas y que éstas dependen del grado de obesidad. Sin embargo, no se sabe del todo en estos pacientes cual o cuales son los motivos de ingreso a un hospital.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el motivo de ingreso hospitalario, de los pacientes con obesidad mórbida?

3. JUSTIFICACION

- El conocimiento de las alteraciones clínicas cardiopulmonares al ingreso al hospital, de los pacientes con obesidad mórbida, es de importancia fundamental para el adecuado manejo de los mismos. Mucho se ha estudiado de las alteraciones asociadas a la obesidad, sin embargo, se desconoce aún mucho de la fisiopatología y las complicaciones cardiopulmonares que involucra a la obesidad.
- Siendo un problema de salud pública, se requiere saber, que complicaciones de la obesidad llevan a estos enfermos a un área hospitalaria.

- El conocer factores clínicos que comprometen la evolución de esta población de pacientes, nos permitirá conocer más de la etapa aguda de la enfermedad.
- Esto permitirá que a futuro puedan establecerse programas para el mejor tratamiento de estos pacientes con complicaciones cardiopulmonares.

4. OBJETIVOS

- Conocer las complicaciones cardiopulmonares, que comprometen la evolución clínica en pacientes con obesidad mórbida, como causa de ingreso hospitalario.

5. HIPOTESIS

5.1. HIPOTESIS NULA

- En la obesidad mórbida las complicaciones cardiopulmonares son motivo infrecuente de ingreso hospitalario.

5.2. HIPOTESIS ALTERNA

- En la obesidad mórbida las complicaciones cardiopulmonares son motivo frecuente de ingreso hospitalario.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, retrospectivo y descriptivo.

7. MATERIAL Y METODOS

- Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con obesidad mórbida, que estuvieron hospitalizados del 1ro de Enero de 2005 al 30 de Junio de 2011 en el departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se identificaron la complicación o complicaciones que los llevaron a deterioro clínico y por ende a su ingreso en dicho departamento, se utilizó una hoja de recolección de datos.

7.1. CRITERIOS DE INCLUSION

- Se aceptaron todos los pacientes con obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), que ingresaron al departamento de Cardioneumología en el periodo de tiempo previamente referido.

7.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Se excluyeron a los pacientes quienes no contaron con una historia de su padecimiento de manera completa.

7.3. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Obesidad mórbida: ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

7.4. DEFINICION DE VARIABLE DEPENDIENTE

- **Neumonía.** Es el proceso inflamatorio de origen infeccioso del parénquima pulmonar.

- **Angina Inestable.** Es un síndrome coronario agudo ocasionado principalmente por oclusión coronaria primaria, pueden aparecer en diferentes estadios clínicos *angina de reposo* ocurre en reposo o con un mínimo esfuerzo, *angina de comienzo reciente* inicio de los síntomas en el último mes, en un paciente previamente sintomático y de aparición con esfuerzos mínimos, *angina progresiva* en un paciente con angina estable previa, los síntomas se presentan más con esfuerzos menores, son cada vez más frecuentes o su duración es más prolongada.
- **Infarto agudo al miocardio.** La presentación clínica de la angina inestable puede ser idéntica a la un infarto agudo del miocardio, la diferencia conceptual es si hay necrosis miocárdica hablamos de un infarto agudo del miocardio.
- **Bloqueo auriculoventricular completo.** Es un trastorno de la conducción del estímulo producido por la disminución importante de la velocidad de propagación o por interrupción total del mismo.
- **Fibrilación auricular.** Es una arritmia supraventricular en la que hay una activación auricular desorganizada, no hay coordinación en la sístole auricular y el llenado ventricular es inefectivo. El ritmo irregular que se produce puede llegar a tener una frecuencia de 160 a 180 latidos por minuto.

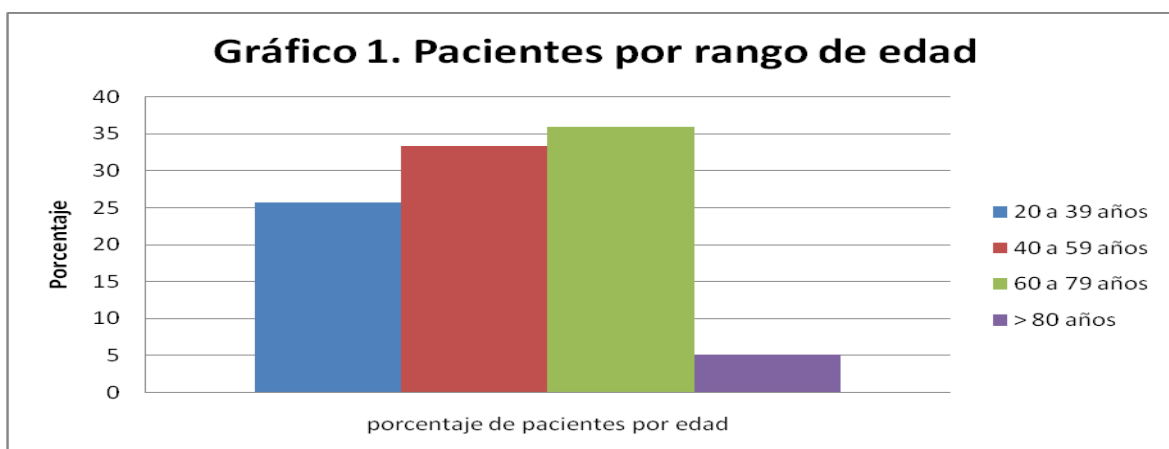
- **Hipertensión pulmonar.** La hipertensión pulmonar se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo.
- **Tromboembolia pulmonar (TEP).** Es una situación clínico-patológica desencadenada por la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso.
- **Insuficiencia cardiaca congestiva.** Es una afección clínico-patológica en la que el músculo cardiaco es incapaz de cumplir con su función de bomba de abastecer de sangre oxigenada a los tejidos del organismo y enviar sangre insaturada al pulmón para mantener la vida.⁵³
- **Cor pulmonale agudizado.** Es una condición aguda que lleva a la falla del ventrículo derecho donde la TEP es la más representativa, además de otros trastornos que producen hipertensión arterial pulmonar que pueden originar falla del ventrículo derecho en forma agudo o crónica.⁵⁴
- **Enfermedad Renal crónica (ERC) Agudizada.** Se entiende por ERC a la pérdida progresiva e irreversible de la función renal. Se inicia con el deterioro progresivo del volumen de filtrado glomerular por el reclutamiento de nefronas dañadas, al que se agregan los trastornos tubulares de homeostasis y finalmente la falla de las funciones hormonales

del órgano, su agudización se refiere a la complicación clínica de rápida parición secundaria al daño renal crónico.

- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño.** El síndrome de apnea obstructiva del sueño se produce por la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, lo que origina una interrupción completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo, sobre todo relacionado con obesidad de grado severo.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Es un proceso caracterizado por un descenso de los flujos respiratorios, que no cambian de manera notable durante períodos de varios meses de seguimiento. La mayor parte de la limitación del flujo aéreo es lentamente progresiva y de carácter poco reversible. Este incluye la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar.
- **Crisis Hipertensiva.** Se define como la elevación de la presión arterial, habitualmente superior a 220/120 mmHg, en la cual se puede dicotomizar en urgencia sin daño a órgano blanco y emergencia hipertensiva con daño orgánico.

8. RESULTADOS

De los 39 expedientes clínicos analizados en este estudio, 15(38%) fueron del sexo masculino y 24(62%) del femenino. El de menor edad fue de 19 y el de mayor de 86, la mayoría de los pacientes fueron de 60 a 79 años con el 35% de los casos aproximadamente, estos rangos de edad se muestran en la gráfica 1.

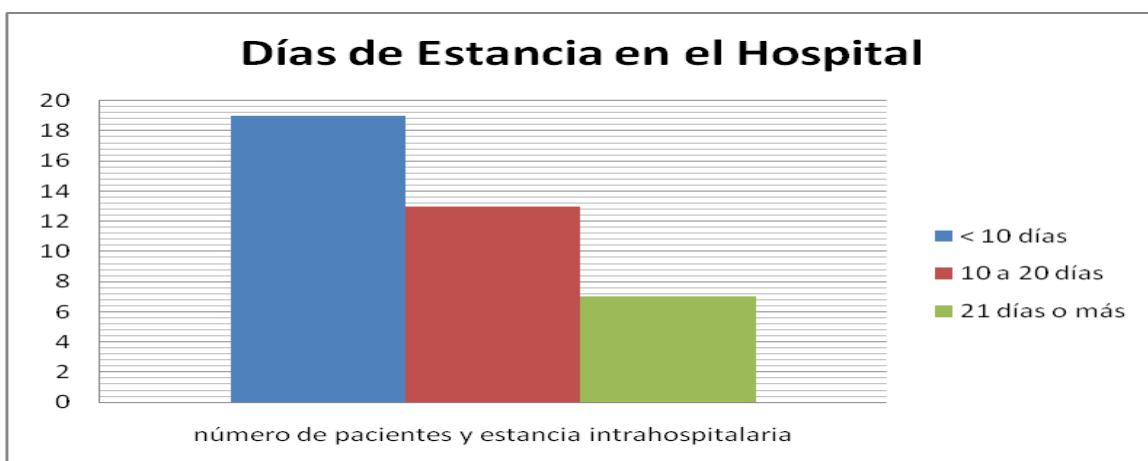


El índice de masa corporal de los pacientes fue de 41 ± 1.43 desviaciones estándar, el máximo con IMC de 47.4. La mayoría de los pacientes contaban con un nivel socioeconómico entre 1 y 2, y solo 4 de ellos estuvieron fuera de este rango, así como 32(82.1%) tenían procedencia urbana y solo 7(17.9%) rural. El número de ingresos por año fue más importante en el 2006, aunque prácticamente en todos los años se registraron ingresos hospitalarios, como se muestra en la gráfica 2.



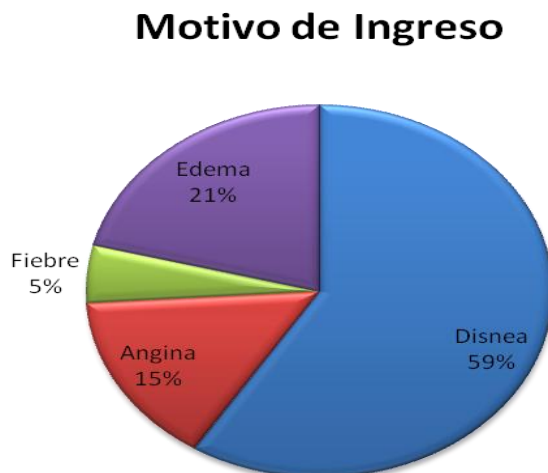
Gráfica 2. Se muestran el número de ingresos en los diferentes años.

El número de días de estancia intrahospitalaria en la mayoría de los pacientes fue <10 días en 19(48.7%) y para >11 días 20(51.3%), sin embargo, para conocer como se distribuyeron, se categorizó con los rangos mostrados en la gráfica 3, de donde podemos observar que la mayoría estuvo en el grupo de < 10 días, aunque un número no despreciable de pacientes tuvo > de 21 días, teniéndose como estancia máxima de 30 días.



Gráfica 3. Días de estancia en el hospital de los 39 pacientes estudiados.

Dentro de las causas clínicas que motivaron el ingreso hospitalario en estos pacientes, la más frecuente fue la disnea 23(59%) de los casos, así como en orden decreciente edema 8(21%), angina 6(15%) y fiebre 2(5%), ver grafica 4.



Gráfica 4. Se ilustra en porcentajes, la presentación clínica que llevó al ingreso hospitalario.

Así los diagnósticos de ingreso más frecuentes durante el periodo de estudio, se muestran en la tabla 2.

Porcentaje y número de ingresos según diagnóstico

Variable	N	(%)
Neumonía	4	10.3
Angina Inestable	3	7.7
IAM	3	7.7
BAVC	1	2.6
FA	1	2.6
HP	1	2.6
TEP	2	5.1
ICC	5	12.8
Cor pulmonale	1	2.6
ERC	12	30.6
SAOS	0	0
Neumopatía del obeso	3	7.7
EPOC	1	2.6
Crisis hipertensiva	2	5.1
Total	39	100

Tabla 2. Diagnósticos más frecuentes en esta población, (IAM: infarto agudo al miocardio, BAVC: bloqueo auricularventricular completo, FA: fibrilación auricular, HP: hipertensión pulmonar, TEP: tromboembolismo pulmonar, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, ERC: enfermedad renal crónica agudizada, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

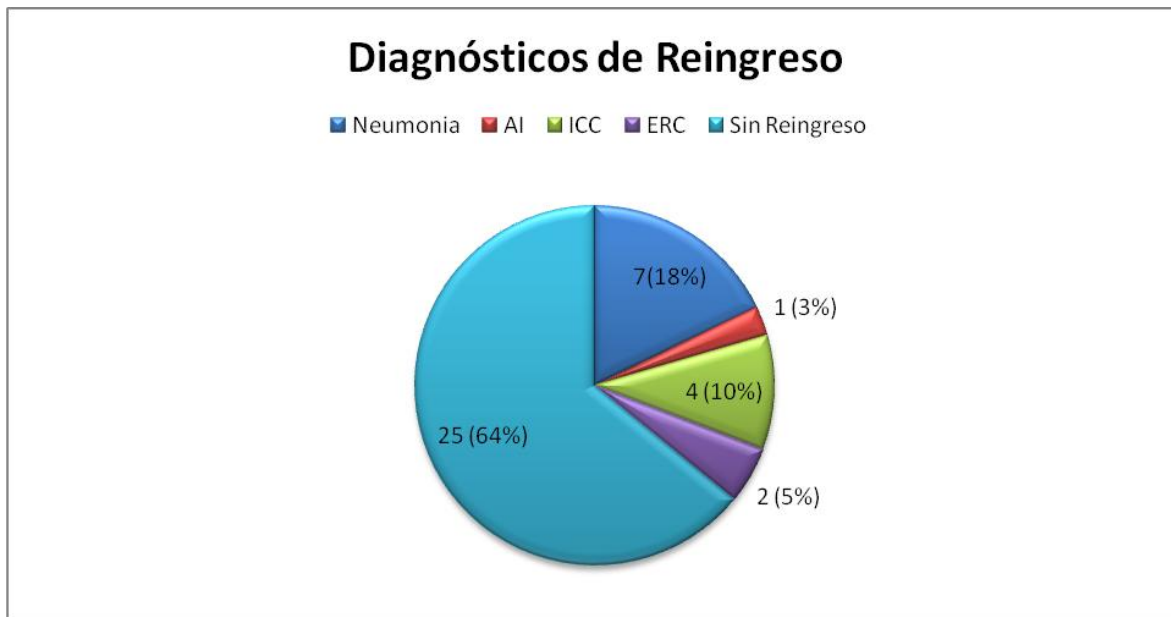
Los parámetros investigados en el expediente clínico durante la estancia intrahospitalaria en estos pacientes, fueron los resultados de las pruebas de funcionamiento respiratorio, en donde solo a 16(41%) de los pacientes se le realizó esta prueba, siendo la alteración más importante la restricción pulmonar en

su categoría de leve a moderada, y severa en solo 2.5% de los casos, 3(7.7%) de los pacientes tuvieron obstrucción respiratoria la cual fue moderada. Además analizamos los resultados de otro estudios paraclínicos como la ecocardiografía transtorácica (ECOTT) realizada en 38(97%) de los casos, de estos pacientes en 28(73.7%) tuvieron fracción del expulsión del ventrículo izquierdo mayor al 50% y en 10(26.3%) fue menor a 50%. Se revisó a la vez las cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) por este mismo método (ECOTT) donde llama la atención que el promedio de psap fue de 43.93 ± 17.04 mmHg, así en 34(90%) de los pacientes estudiados se registró una psap mayor de 25 mmHg y solo 4(10%) no tuvieron hipertensión pulmonar, de los pacientes con hipertensión pulmonar 22(65%) entraron en la categoría de hipertensión pulmonar severa con más de 40 mmHg y en 12(35%) fue de leve a moderada 25 a 39 mmHg.

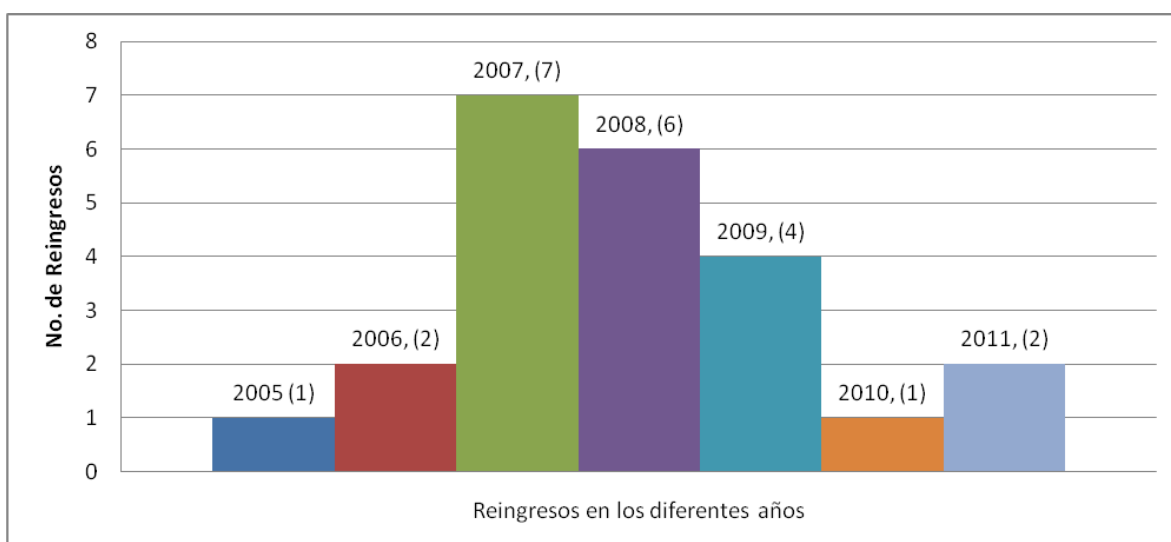
Es de llamar la atención también que en la mayoría de los casos no hubo deterioro de la función ventricular derecha, medida por TAPSE a pesar de las cifras de PSAP elevadas, ya que en 30(78.9%) se registró un TAPSE >15 mm, y en solo 8(21.1%) fue <15 mm.

Durante su internamiento solo en 5(13%) de los pacientes ameritó ventilación mecánica asistida, siendo 3(8%) de los casos la forma no invasiva y solo 2(5%) con ventilación invasiva, de estos últimos ambos fallecieron sin lograr retirarlos del ventilador uno por cor pulmonale descompensado y otro por choque séptico de origen pulmonar, los dos pacientes del sexo femenino.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, reingresaron 14(36%), de estos el diagnóstico más frecuente fue por neumonía 7(18%) de los casos, así como 4(10%) de insuficiencia cardiaca, 2(5%) de enfermedad renal crónica y 1(3%) de angina inestable, ver gráfico 5. Así el año que más reingresos se tuvo fue en 2007 con 7 reingresos, de los 14 documentados, ver gráfico 6.

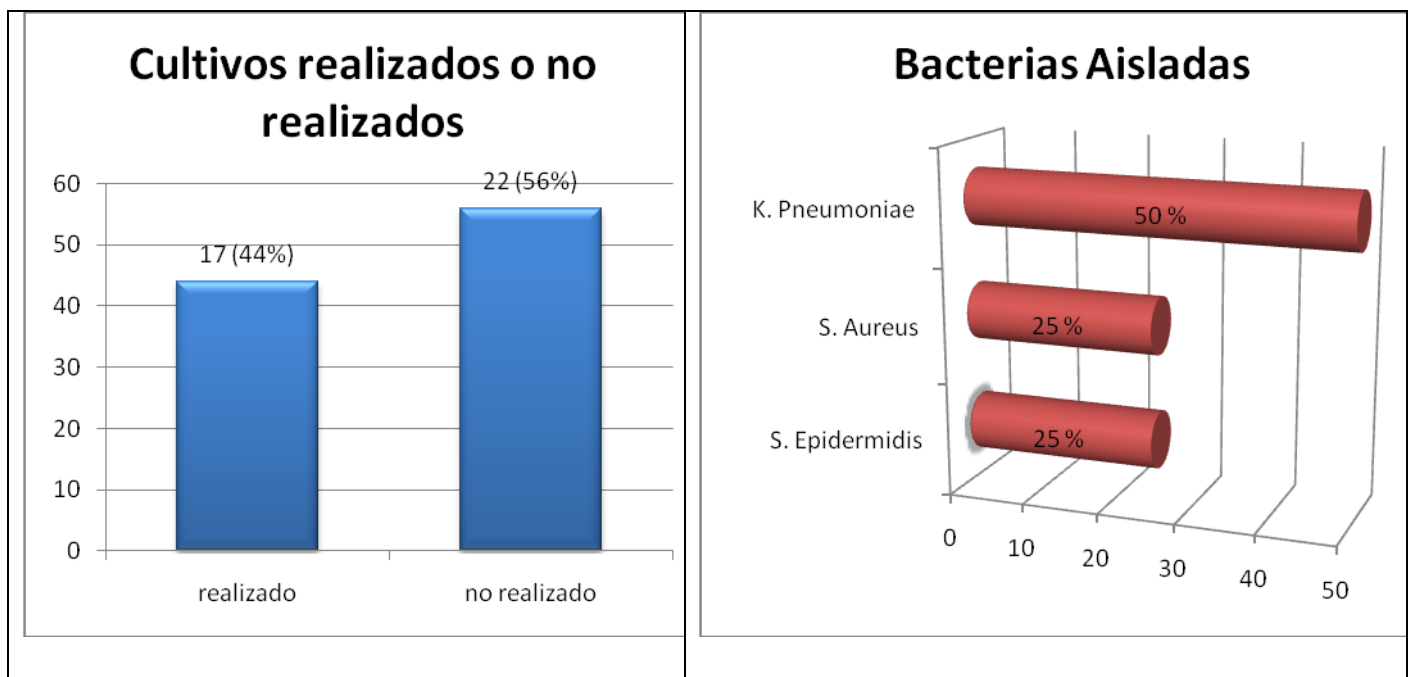


Gráfica 5. El problema de salud que más ocasionó reingresos, en la población con obesidad mórbida fue un proceso infeccioso neumónico.



Gráfica 6. Se registra el año 2007 como el de mayor número de reingresos.

Solo al 17(43.6%) de los casos, se le realizó hemocultivos puesto que tenían sospecha clínica de proceso infeccioso, de estos casi la mitad 8(47.1%) tuvieron desarrollo de microorganismos bacterianos y 9(52.9%) resultaron sin desarrollo. De los cultivos con desarrollo se aisló en 4(50%) de los casos klebsiella Pneumoniae, 2(25%) con Stafilococcus Epidermidis y 2(25%) con S. Aureus, como se ejemplifica en la gráfica 8.



Gráfica 7. Se muestran los cultivos realizados en la población general de obesos mórbidos, así como sus resultados.

9. DISCUSION

Los pacientes con obesidad mórbida $IMC \geq 40$, conforman un síndrome complejo con múltiples alteraciones sistémicas, cuya importancia radica en su asociación con el riesgo incrementado de complicaciones cardiopulmonares, así como de otra índole.²⁵ En este estudio analizamos las complicaciones cardiopulmonares que motivaron el ingreso a nuestro instituto, siendo el primer estudio en obesos mórbidos en nuestra población y la información obtenida es importante para conocer más sobre las características de esta enfermedad.

En este trabajo observamos, en nuestra muestra de pacientes que la obesidad mórbida es más frecuente en el género femenino 24(62%), similar a lo publicado en otras series,³ y que el rango de edad más afectado es de 60 a 79 años con el 35% de los casos, que también coincide con lo ya escrito donde la prevalencia es mayor en individuos mayores de 40 años.⁴

El síntoma que con más frecuencia ocasionó ingresos hospitalarios en nuestro Instituto en esta población fue la disnea con 23(59%) de los casos, esto posiblemente debido a que la mayoría de los obesos mórbidos cursa con hipertrofia ventricular excéntrica, la cual se asocia frecuentemente a disfunción diastólica ventricular izquierda, además de un corazón con contracción hipercinética.²⁵ Esto es muy posible debido a que en nuestra muestra en 28(73.7%) tuvieron fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor al 50%, lo que nos hace pensar que la causa de la disnea sea debida a cierto grado de

disfunción diastólica y no solo a insuficiencia sistólica del VI ya que solo el 10(26.3%) tuvo FEVI \leq 50%.

En nuestra población estudiada el número de días de estancia hospitalaria en la mayoría de los paciente fue $>$ 11 días, lo que también se ha visto en otras series.⁸ Estos implica un enorme impacto a nivel económico tanto del enfermo como de la institución que lo atiende, ya que además la frecuencia de reingresos de estos pacientes no es menospreciable, siendo más de un tercio 14(36%), donde el diagnóstico de reingreso más frecuente fue la infección pulmonar “neumonía” 7(18%), así como 4(10%) de insuficiencia cardiaca, 1(5%) de enfermedad renal crónica y 2(3%) de angina inestable y prácticamente se registraron reingresos en todos los años en el periodo de estudio comprendido.

Es de llamar la atención que la mayoría de los pacientes de nuestra población estudiada presentó a su ingreso cifras elevadas de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), medida indirectamente por ecocardiografía, con un promedio de psap de 43.93 ± 17.04 mmHg, así en 34(90%) de los pacientes registró una psap mayor de 25 mmHg y solo 4(10%) no tuvieron hipertensión pulmonar, de los pacientes con hipertensión pulmonar 22(65%) entraron en la categoría de hipertensión pulmonar severa con más de 40 mmHg y en 12(35%) fue de leve a moderada 25 a 39 mmHg, lo que contrasta con otras series publicadas donde las categoría de hipertensión pulmonar en obesidad mórbida son de leve a moderada.³⁹

Además en la mayoría de los casos no hubo deterioro de la función ventricular derecha, medida por TAPSE a pesar de las cifras de PSAP elevadas, ya que en 30(78.9%) de los pacientes registró un TAPSE >15 mm, y en solo en 8(21.1%) fue <15 mm, lo que difiere de los datos presentados en 1975 en este Instituto en un grupo de obesos estudiados por la Dra. Martínez Guerra donde encontró que el 50% de su población presentaba manifestaciones clínicas, radiológicas y electrocardiográficas que sugirieron la existencia de hipertensión pulmonar y que ésta provocó insuficiencia cardiaca derecha solo en el 19% de los casos,⁵² sin embargo en la actualidad existen mejores métodos de diagnóstico como es la ecocardiografía, la cual no fue empleada en dichos pacientes, por este motivo nos percatamos que la frecuencia de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha del obeso mórbido es mucho mayor que lo reportado, es decir en 34(90%) y 8(21%) respectivamente en nuestra población estudiada actual.

Limitaciones del estudio: La naturaleza retrospectiva del estudio es la principal limitante, ya que puede sesgar la información hacia infraestimar o supraestimar los valores obtenidos o el tipo de pacientes que se presento a nuestro Instituto, además de la calidad de los datos obtenidos pudieron no ser lo acucioso que el estudio requería, sin embargo, estos datos confirman que el obeso mórbido es un complejo sindromático que está expuesto a múltiples entidades mórbidas.

10.CONCLUSIONES

El paciente obeso mórbido está expuesto a diferentes entidades que lo pueden llevar a hospitalizarse;

La disnea es el síntoma principal que debe hacer pensar en complicación del sujeto obeso;

La morbilidad que acompaña al paciente obeso es multifactorial y se expresa en ambas esferas, cardiológica y neumológica;

Con mejores métodos de diagnóstico la presencia de hipertensión pulmonar la hace ver como muy frecuente, aun la forma grave de la hipertensión pulmonar aunado a la repercusión sobre el ventrículo derecho;

Con los datos aquí expresados está justificado el realizar estudios prospectivos y de educación para combatir la obesidad desde la infancia.

Aunque en el estudio la frecuencia de muerte fue baja, la morbilidad es extremadamente alta, que con el tiempo es probable que la mortalidad sea mayor;

Los costos económicos del tratamiento y educación de estos pacientes aunque altos deben llevarse a cabo por que ello va en mejoría de la calidad de vida de los pacientes y una mejor distribución de los insumos hospitalarios.

11. Referencias:

1. National Heart Lung and Blood Institute. **Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obese adults.** Arch Int Med. 1998 28;158:1855-1867.
2. Beverley B, Deanfield J, Després JP, et al. **International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries.** Circulation. 2007;116:1942-1951.
3. Flegal K, Carroll MD, Ogden CL, et al. **Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008.** JAMA. 2010;303:235-241.
4. Pace WD, Dickinson M, Staton EW, et al. **Seasonal Variation in Diagnoses and Visits to Family Physicians.** Ann of Fam Med 2004;2:1-7.
5. Sánchez CP, Pichardo E, López P. **Epidemiología de la obesidad.** Gac Med Méx. 2004;140:3-18.
6. **State-Specific Prevalence of Obesity Among Adults — United States, 2005.** Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006;55:36.
7. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. **Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004.** JAMA. 2006;295:13-20.
8. Katzmarzyk PT and Mason C. **Prevalence of class I, II and III obesity in Canada.** CMAJ. 2006;174:2.

9. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, et al. **High Glycemic Index Foods, Overeating, and Obesity.** Pediatrics 1999;103:26.
10. Pereira MA, Kartashov AL, Ebbeling CB, et al. **Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis.** Lancet 2005;365:36–42.
11. Wannamethee SG and Shaper AG. **Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men.** AJCN. 2003;77:1312-1317.
12. Wannamethee SG, Shaper AG and Whincup PH. **Alcohol and adiposity: effects of quantity and type of drink and time relation with meals.** Int J Obes. 2005;29:1436-1444.
13. Crossman A, Sullivan DA and Benin M. **The family environment and American adolescents' risk of obesity as young adults.** Social Science & Med. 2006;63:2255-2267.
14. Liem ET, Sauer PJ, Oldehinkel AJ et al. **Association between Depressive Symptoms in Childhood and Adolescence and Overweight in Later Life. Review of the Recent Literature.** Arch of Pediatr and Adoles Med. 2008;162:10.
15. Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT et al. **Depressive Symptoms and Change in Abdominal Obesity in Older Persons.** Arch of General Psychiatry. 2008;65:1386-1393.
16. Chandola T, Deary IJ, Blane D, et al. **Childhood IQ in relation to obesity and weight gain in adult life: the National Child Development (1958) Study.** Intern J. Obes 2006;30:1422-1432.

17. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. **Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene.** N Engl J Med. 2003;348:1085-95.
18. Branson R, Potoczna MB, Kral J, et al. **Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations.** N Engl J Med. 2003;348:1096-1103.
19. Erdman CX, Gerst SM, Al-Agha DK, et al. **Association of Morbid Obesity With FTO and INSIG2 Allelic Variants.** Arch of Surg. 2008;143:235-240.
20. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. **Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults.** N Engl J Med. 1999;341:1097-1105.
21. Dublin S, French B, Glazer NL, et al. **Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index.** AIM. 2006;166:2322-2328.
22. Madala MC, Franklin BA, Chen AY, et al; CRUSADE Investigators. **Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction.** JACC. 2008;52:979-985.
23. Behren J, Horn-Ross LM, Gilliland F, et al. **Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort.** Thorax. 2009;64:889-893.
24. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, et al. **Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association.** Circulation. 2009;120:86-95.
25. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. **Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the**

1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898-918.

26. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. **Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity.** Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:1784-1789.

27. De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, et al. **Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis.** Eur Heart J. 1987;8:661-663.

28. McGill HC Jr. **Fatty streaks in the coronary arteries and aorta.** Lab Invest. 1968;18:560-564.

29. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. **The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study.** Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:159-166.

30. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. **Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men.** Circulation. 2002;105:2712-2718.

31. Zieske AW, Malcom GT and Strong JP. **Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study.** Pediatr Pathol Mol Med. 2002;21:213-237.

32. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. **Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans.** JAMA. 1978;240:1607-1610.

33. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. **Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia.** *Obes Res.* 2000;8:605-619.
34. Bjorntorp P. **Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease: a review.** *Infusions therapie.* 1990;17:24-27.
35. Strollo PJ and Rogers RM. **Obstructive sleep apnea.** *N Engl J Med.* 1996;334:99-104.
36. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. **The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.** *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.
37. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. **Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.** *Circulation.* 2002;105:2462-2464.
38. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. **Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences.** *Eur Respir J.* 1996;9:787-794.
39. Amad KH, Brennan JC and Alexander JK. **The cardiac pathology of chronic exogenous obesity.** *Circulation.* 1965;32:740-745.
40. Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, et al. **Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss.** *Ann Surg.* 1988;207:604-613.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffe M, et al. **Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue.** *Nature* 1994;372:425-431.

42. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. **Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene.** J Biol Chem 1995;270:27728-27733.
43. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. **Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function.** Nat Med 1997;3:575-579.
44. Saad MF, Khan A, Sharma A, et al. **Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity.** J Clin Endocrinol Metab 1998;83:453-459.
45. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, et al. **Leptin: fundamental aspects.** Int J Obesity 1999;23:22-28.
46. Flier JS and Maratos-Flier E. **Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways.** Cell 1998;92:437-440.
47. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, et al. **Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome.** Nature 1997;385:165-168.
48. Martínez JA, Aguado M and Fruhbeck G. **Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue.** J Physiol Biochem. 2000;56:1-8.
49. Clement K, Vaisse C, Lahlous N, et al. **A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction.** Nature 1998;392:398-401.
50. Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, et al. **Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians.** Nat Med 1997;3:238-240.

51. Palou A. and Pico C. **Obesidad y alimentación: nuevos genes de neuropéptidos orexígenos y anorexígenos en el SNC.** Nutr Clin 1998;18:21-30.
52. Martínez ML, Bonetti PF, Lupi E, et al. **Alteraciones respiratorias en la obesidad, aspectos clínicos y funcionales, estudio de 26 pacientes.** Arch Inst Cardiol Méx. 1975;45:12-21.
53. Guadalajara JF. **Entendiendo la insuficiencia cardiaca.** Arch Cardiol Méx. 2006;76:431-447.
54. Santos LE. **Fisiopatología de la falla ventricular derecha en la hipertensión arterial pulmonar.** Arch Cardiol Méx. 2004;74:353-357.