

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

El tejido adiposo epicárdico como marcador de riesgo cardiovascular: más de lo que las arterias coronarias pueden contar



Epicardial adipose tissue as a marker of cardiovascular risk: more than what coronary arteries can tell

Oriol de Diego^{a,b} y Rut Andrea^{a,b,*}^a Servicio de Cardiología, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona, España^b Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 23 de mayo de 2022

La obesidad es reconocida como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables. No obstante, en los últimos años se ha podido observar que la relación entre la cantidad de grasa corporal y el riesgo cardiovascular no es lineal. Más allá del volumen total de grasa y su distribución, las características específicas histológicas y moleculares son especialmente importantes. De esta manera, hay una interacción entre determinados depósitos grasos y las estructuras adyacentes (órganos y vasos), a través de complejos mecanismos paracrin y vasocrin bidireccionales¹⁻³.

El tejido adiposo epicárdico (EAT), definido como el comprendido entre el epicardio y el pericardio visceral, es un depósito específico de grasa con características únicas por su estrecha proximidad al miocardio y las arterias coronarias. Numerosos trabajos se han centrado en el estudio de su relación con la enfermedad cardiovascular. El volumen de EAT se ha asociado con la presencia de otros FRCV, con diferentes gra-

dos de enfermedad coronaria y con la presencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento⁴.

En un artículo recientemente publicado en REC: CardioClinics, Merelo-Nicolás et al.⁵ presentan un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 179 pacientes con dolor torácico o disnea a quienes se realizó una tomografía computarizada coronaria (TC) como estudio inicial y de los que se dispone de un seguimiento medio de 5,5 años.

El objetivo de los investigadores era estudiar, en una cohorte de pacientes sintomáticos (dolor torácico o disnea), la relación entre el volumen de EAT, medido con la TC e indexado por superficie corporal (EAT-i), con los FRCV, con la presencia de enfermedad coronaria (definida como estenosis >50% en al menos un vaso o puntuación Agatston > 400 AU), y con la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Estos últimos fueron definidos como una variable combinada constituida por múltiples componentes: muerte cardiovascu-

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.12.003>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: randrea@clinic.cat (R. Andrea).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.04.004>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

lar, infarto de miocardio, revascularización más allá de 30 días después de la TC, fibrilación auricular de nueva aparición, ictus isquémico agudo, accidente isquémico transitorio u hospitalización de causa cardíaca. En el periodo de seguimiento de 5,5 años hubo un 20,7% de eventos ($n=37$). La combinación de múltiples eventos y su baja proporción debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

El 29,6% de los pacientes cumplió con los criterios de enfermedad coronaria por TC. Respecto a la relación con los FRCV, como cabía esperar, los pacientes con hipertensión, diabetes y dislipemia presentaron mayores valores de EAT-i de forma estadísticamente significativa. Asimismo, en un modelo de regresión logística, el EAT-i mostró una asociación independiente de manera significativa con la presencia de enfermedad coronaria con una buena capacidad discriminativa (área bajo la curva, 0,845). Se incluyeron en el modelo edad, sexo masculino, EAT-i, comorbilidades y FRCV.

Se estudió la relación del EAT-i con la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, mediante un análisis de Kaplan-Meier, utilizando la mediana de EAT-i ($52,51 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) como punto de corte, y en el que los dos grupos presentaron diferencias significativas en la incidencia de eventos (*log-rank test*, $p<0,001$). Dicho punto de corte se caracterizó por presentar un valor predictivo negativo elevado (90%), de tal manera que un resultado inferior a $52,51 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ nos permitiría excluir la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento a 5 años con una probabilidad de error del 10%. En una regresión de Cox ajustando por las variables edad, FRCV y comorbilidades, el EAT-i dicotomizado mediante la mediana como punto de corte, se mantuvo independientemente asociado a los eventos cardiovasculares (*hazard ratio*, 2,44; intervalo de confianza del 95%, 1,07–5,56; $p=0,033$). Cabe destacar que las comorbilidades también tuvieron su protagonismo con una *hazard ratio*, 1,52; intervalo de confianza del 95%, 1,05–2,21; $p=0,026$. En resumen, el EAT-i parece claramente asociado con los FRCV, con la presencia de enfermedad coronaria y con la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento, si bien, todos estos factores se hallan interrelacionados.

Los hallazgos de este trabajo son concordantes con la literatura previa y contribuyen a aumentar la evidencia sobre la utilización del EAT para la estratificación de riesgo cardiovascular más allá de los factores de riesgo convencional.

La decisión de utilizar el EAT indexado en lugar del valor absoluto, no obstante, merece una reflexión: si bien es cierto que es esperable un aumento del EAT con la superficie corporal, también lo es que la superficie corporal se ha descrito asociada con el riesgo cardiovascular⁶, probablemente por depender no solamente de la talla sino también del peso⁷, por lo que resulta conceptualmente controvertido indexar por un parámetro que confiere riesgo en el mismo sentido que el parámetro que se pretende ajustar. En base a este razonamiento, se podría esperar una reducción de la capacidad predictiva respecto al EAT en su valor absoluto y un ajuste en base a talla o peso ideal parecería más apropiado. Estudios citados por los propios autores no consiguieron determinar diferencias significativas en cuanto a esta capacidad predictiva⁸, si bien su diseño no lo favorecía y es posible que carecieran de potencia estadística. En cualquier caso, desde este punto de vista, en el presente trabajo se demostraría que

el EAT-i tiene una buena capacidad predictiva, a pesar de estar ajustado por superficie corporal, lo que pone de manifiesto su relevancia como marcador de riesgo.

Por otro lado, y respecto a la aplicabilidad clínica, se han descrito diferentes modos de determinación del volumen de EAT, y si bien la técnica más precisa es la TC sincronizada con contraste, su utilidad clínica se podría poner en duda si con la misma prueba se puede determinar la presencia y cuantificación de enfermedad coronaria, un marcador de riesgo que podría suponerse más importante. En este sentido, se echa de menos que los autores no intentasen también ajustar por la presencia de enfermedad coronaria en el análisis de Cox. No obstante, a este respecto, en un estudio poblacional de 4.093 pacientes, Mahabadi et al.⁴ demostraron que el EAT se mantenía asociado con la incidencia de eventos cardiovasculares incluso después de ajustar por el score de calcio coronario, sugiriendo que la relación de tejido adiposo epicárdico con los futuros eventos cardiovasculares implicaba mecanismos distintos a la calcificación coronaria, hecho que apunta a que la información que puede aportar el EAT va más allá de la calcificación coronaria.

La determinación del grosor de EAT a nivel de la pared anterior de ventrículo derecho mediante ecocardiografía transtorácica se ha mostrado también un parámetro con buena correlación con eventos cardiovasculares⁹. Esta técnica permitiría una estratificación de riesgo menos invasiva, más escalonada y coste-efectiva, al poder seleccionar mejor los pacientes candidatos a pruebas más invasivas y caras.

No obstante, y tras lo mencionado, el potencial de la TC para el estudio del EAT va mucho más allá de su precisión para medir de manera estricta el volumen. Recientemente, uno de los focos de atención se ha centrado en detectar la inflamación de las arterias coronarias, relacionada con la aterogénesis y la trombogénesis causantes del infarto de miocardio². Dicha inflamación provoca una inhibición de la adipogénesis local en el tejido pericoronario que se puede detectar mediante TC como una atenuación del tejido adiposo perivascular. En concreto, se ha descrito que la atenuación del tejido adiposo que rodea a la arteria coronaria derecha proximal, medido por TC, se correlaciona con la enfermedad coronaria subclínica¹⁰. Lin et al. profundizaron más en este concepto, demostrando diferentes grados de atenuación en pacientes con infarto, con enfermedad coronaria crónica y en controles sin enfermedad coronaria, respectivamente. Además, dicha asociación se mantuvo independientemente de los FRCV, cantidad de placa coronaria por TC y volumen de EAT¹¹.

En resumen, el potencial del tejido adiposo epicárdico deja la puerta abierta a poder, no solo establecer riesgo, sino a discriminar un estado inflamatorio y protrombótico. El volumen de EAT parece ser solo una pequeña parte de la información que este tejido puede ofrecer. Además, y de forma esperable por su contigüidad con el miocardio, se ha relacionado también con la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y con varios tipos de arritmias¹². Sus complejas interacciones con las arterias coronarias y el miocardio lo convierten en un factor intermedio de los efectos beneficiosos de varios fármacos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), o los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)², así como en

una potencial diana terapéutica para numerosas patologías cardiovasculares.

Financiación

No se ha recibido financiación para la redacción de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegrì F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019;278:254–260.
2. Tanaka K, Fukuda D, Sata M. Roles of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of coronary atherosclerosis — An update on recent findings. *Circ J.* 2021;85:2–8.
3. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniadou C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart.* 2018;104:1654–1662.
4. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1388–1395.
5. Merelo-Nicolás M, Consuegra-Sánchez L, Pinar-Bermúdez E, et al. Relationship of epicardial adipose tissue with coronary artery disease, cardiovascular risk factors and patient outcomes. *REC CardioClinics.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2021.12.003>.
6. Si S, Tewara MA, Ji X, et al. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease. *Cancer Med.* 2020;9:4433–4446.
7. Nakazato R, Rajani R, Cheng VY, et al. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis.* 2012;220:139–144.
8. Saad Z. Quantification of epicardial fat: Which method can predict significant coronary artery disease? *World J Cardiol.* 2015;7:287.
9. Christensen RH, Von Scholten BJ, Hansen CS, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *CardiovascDiabetol.* 2019;18:1–10.
10. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaal2658.
11. Lin A, Nerlekar N, Yuvaraj J, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation distinguishes different stages of coronary artery disease: A cross-sectional study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:298–306.
12. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2360–2372.