Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
GMD
TFEM 2917

Carrera de Especialización

en Cardiología

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Rosario

Hospital Provincial del Centenario

ANÁLISIS CRÍTICO DEL CONCEPTO DE OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA Y SU IMPACTO EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

Para obtener el título de Especialista en Cardiología

Autora: Dra. Mühn, María Belén

Tutora: Dra. Gianoli, Ana Carolina

Rosario, octubre de 2025

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE: *American Association of Clinical Endocrinology*
ABCD: enfermedad crónica basada en la adiposidad (del inglés, *Adiposity Based Chronic Disease)*
ACV: accidente cerebrovascular
AHA: *American Heart Association*
BIA: bioimpedancia eléctrica
CMBCD: enfermedad crónica de base cardiometabólica (del inglés, *Cardiometabolic Based Chronic Disease*)
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DXA: densitometría
EAP: enfermedad arterial periférica
EASO: *European Association for the Study of Obesity*
ECV: enfermedad cardiovascular
EHNA: esteatosis hepática no alcohólica
EOSS: *Edmonton Obesity Staging System*
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: *European Society of Cardiology*
FA: fibrilación auricular
GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1 (del inglés, *glucagon-like peptide*)
HDL: lipoproteína de alta densidad (del inglés, *high density lipoprotein*)
HTA: hipertensión arterial
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
ICT: índice cintura/talla
IL: interleucina (ej: IL-6, IL-10)
IMC: índice de masa corporal
LDL: lipoproteína de baja densidad (del inglés*, low-density lipoprotein*)
MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial
MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica *(del inglés, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*)
OMS: obesidad metabólicamente sana
ON: óxido nítrico
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (del inglés, *plasminogen activator inhibitor-1*)
PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible
SM: síndrome metabólico
TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa (del inglés, *tumor necrosis factor Alpha)*
TOS: *The Obesity Society*

1. ÍNDICE

2. INTRODUCCIÓN 5

3. JUSTIFICACIÓN 6

4. OBJETIVOS 7

4.1. Generales 7

4.2. Específicos 7

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN 8

6. MARCO TEÓRICO 9

6.1. Prevalencia y carga global 9

6.2. Definiciones y clasificaciones 9

6.3. Obesidad metabólicamente sana 12

7. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD 13

7.1. El tejido adiposo como órgano inmunometabólico 14

7.2. Metainflamación como base inmunometabólica de la adiposopatía 15

7.3. Insulinorresistencia 16

7.4. Disfunción endotelial 17

7.5. Remodelado cardíaco, rigidez vascular y disfunción orgánica 19

7.5.1. Hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de cavidades 19

7.5.2. Grasa epicárdica e infiltración adiposa miocárdica 19

7.5.3. Cambios histopatológicos 20

7.5.4. Consecuencias funcionales 20

7.6. Implicancias hepáticas 22

7.7. Implicancias fisiopatológicas en individuos con obesidad metabólicamente sana 23

8. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA 24

8.1. Estudios que cuestionan la existencia de obesidad metabólicamente sana 24

8.2. Evolución clínica de la obesidad metabólicamente sana como estado transitorio 26

9. ROL DEL CARDIÓLOGO EN LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA OBESIDAD 28

9.1. Importancia de la obesidad en la práctica cardiológica 28
9.2. Evaluación clínica integral del paciente con obesidad 29
9.2.1. Historia clínica detallada 29
9.2.2. Antropometría y composición corporal 30
9.2.3. Evaluación metabólica y estratificación del riesgo cardiovascular 31
9.2.4. Evaluación de actividad física y capacidad cardiorrespiratoria 32
9.2.5. Evaluación psicológica y calidad de vida 32
9.2.6. Evaluación de comorbilidades asociadas 32
9.3. Estratificación específica en obesidad metabólicamente sana 33
9.4. Rol terapéutico y coordinación multidisciplinaria 33
9.5. Cambio de paradigma en la práctica cardiológica 34

10. DISCUSIÓN 36

11. CONCLUSIONES 38

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40

2. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una condición heterogénea que se asocia de manera consistente con un incremento en la morbimortalidad cardiovascular. Su impacto clínico radica en que además de predisponer al desarrollo de factores de riesgo clásicos como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia, ejerce efectos directos sobre órganos y tejidos a través de mecanismos inflamatorios, inmunológicos y endocrinos.[1–3] Esta interacción ha dado lugar al concepto de síndrome cardio-reno-metabólico, en el cual la obesidad ocupa un lugar central como puerta de entrada al mismo.[4–7]

En este contexto, se ha descrito un fenotipo particular: la obesidad metabólicamente sana (OMS), definida por la coexistencia de exceso de tejido adiposo con un perfil metabólico sin alteraciones en la evaluación convencional.[8–10] La prevalencia de OMS varía ampliamente en la literatura, entre un 10 y un 30% de los individuos con obesidad, en función de los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada.[11,12]

Este hallazgo generó un intenso debate en la comunidad científica. Algunos autores han sugerido que la OMS representaría un estado benigno o de bajo riesgo, mientras que otros sostienen que se trata de una condición transitoria, susceptible de evolucionar hacia un fenotipo metabólicamente no sano y con riesgo cardiovascular significativo.[8,13–15] La ausencia de consenso tanto en su definición como en su pronóstico real constituye una de las controversias más relevantes en el abordaje actual de la obesidad.

En este contexto, esta investigación intenta responder a la incertidumbre respecto al verdadero significado clínico y pronóstico de la OMS en adultos, particularmente en relación con su estabilidad en el tiempo y su asociación con eventos cardiovasculares mayores. La heterogeneidad en su definición operativa y la variabilidad de los resultados reportados en la literatura dificultan establecer si este fenotipo representa una condición de bajo riesgo o un estado transitorio asociado a un aumento del riesgo cardiovascular, lo que limita su interpretación clínica y la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia.

3. JUSTIFICACIÓN

El abordaje de la OMS a través de una revisión crítica de la evidencia disponible resulta relevante debido a la incertidumbre existente respecto a su impacto real en la salud cardiovascular y su evolución a lo largo del tiempo. Esta falta de claridad puede conducir a una subestimación del riesgo en un grupo de pacientes que, bajo criterios convencionales, podría ser considerado de bajo riesgo, condicionando decisiones clínicas subóptimas.

En este contexto, analizar este fenotipo permite explorar su impacto real sobre la salud cardiovascular y, a partir de ello, brindar herramientas para que el cardiólogo incorpore a su práctica profesional. Esto contribuye a mejorar la estratificación del riesgo y optimizar las estrategias de prevención en un grupo de pacientes que actualmente permanece en una zona gris.

Asimismo, el estudio de esta condición permite profundizar en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, integrando aspectos metabólicos, inflamatorios y cardiovasculares.

La factibilidad del estudio se sustenta en la disponibilidad creciente de evidencia epidemiológica y fisiopatológica de alta calidad, lo que permite realizar una revisión crítica, actualizada y aplicable a la práctica clínica cardiovascular.

4. OBJETIVOS

4.1. Generales

- Analizar críticamente el impacto de la obesidad en la salud cardiovascular y evaluar, con base en la evidencia científica disponible, la validez del concepto de OMS.

4.2. Específicos

- Describir la fisiopatología de la obesidad y su relación con la salud cardiovascular.
- Revisar la evidencia sobre el concepto de OMS y su validez en la actualidad.
- Analizar el rol del cardiólogo en la detección, evaluación y manejo de la OMS en la práctica diaria.

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se desarrolló como una revisión bibliográfica. La recopilación de información se llevó a cabo mediante una búsqueda sistematizada en las bases de datos *Medline* (a través de *PubMed*) y *Google Scholar*, complementada con la revisión de bibliografía tradicional relevante y de las guías de práctica clínica emitidas por las principales sociedades científicas internacionales de cardiología, endocrinología y nutrición, incluyendo la *European Society of Cardiology* (ESC), la *American Heart Association* (AHA), la *European Association for the Study of Obesity* (EASO), la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) y la *Obesity Society* (TOS), entre otras.

Se seleccionaron preferentemente artículos publicados entre los años 2015 y 2025, priorizando revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos en humanos. Se incluyeron de manera excepcional algunos trabajos previos a ese período cuando su relevancia metodológica o histórica resultó fundamental para el análisis del tema. No se aplicaron restricciones de idioma.

Las palabras clave incluidas fueron: *"obesidad", "obesidad metabólicamente sana", "obesidad y enfermedad cardiovascular", "cardiología y obesidad", "adiposopatía", "metainflamación", "inflamación crónica y obesidad", "enfermedad del tejido adiposo", "riesgo cardiovascular y obesidad", "síndrome metabólico", "cardiometabolismo", "prevención cardiovascular", "fisiopatología de la obesidad", "rol del cardiólogo en la obesidad"*, y sus equivalentes en inglés.

Luego se procedió a su lectura crítica y al análisis e interpretación de los datos obtenidos con posterior desarrollo de una síntesis descriptiva.

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Prevalencia y carga global

La obesidad representa actualmente una de las mayores amenazas para la salud pública global, tanto por su prevalencia creciente como por sus consecuencias sanitarias y económicas. Se estima que para el año 2035 más de 4.000 millones de personas en el mundo vivirán con sobrepeso u obesidad, incluyendo uno de cada cuatro adultos con obesidad establecida.[16] Esta epidemia no solo afecta a países de altos ingresos: la mayor carga futura se proyecta en regiones de ingresos medios y bajos, exacerbando desigualdades sanitarias ya existentes.

El impacto económico asociado es alarmante: se calcula que el costo global alcanzará los 3.3 billones de dólares anuales, equivalente al 2.9% del PBI mundial estimado para ese año.[16] En Argentina, la situación también es preocupante: el índice nacional de preparación frente a la obesidad (*Obesity NPI*) es de 53.3%, reflejando una capacidad intermedia para afrontar esta crisis de forma efectiva.[16] Frente a este panorama, se hace indispensable una respuesta integral multisectorial, con énfasis en la prevención, el tratamiento oportuno y la modificación estructural de los entornos que promueven la obesidad.

6.2. Definiciones y clasificaciones

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por una acumulación excesiva de grasa corporal, asociada a un mayor riesgo de morbimortalidad.[17] Se define mediante el índice de masa corporal (IMC) calculado como el peso del individuo en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado, y se establece que un IMC mayor o igual a 30 kg/m² corresponde a obesidad. A su vez, puede clasificarse por grados según el IMC: Grado I (30–34.9), Grado II (35–39.9), Grado III (40 o más).[17]

Métodos como la bioimpedancia eléctrica (BIA) o la densitometría (DXA) permiten evaluar la composición corporal, diferenciando entre masa grasa y masa muscular e identificando fenotipos clínicamente relevantes que el IMC por sí solo no identifica, como la obesidad sarcopénica (alta grasa corporal con baja masa muscular, frecuente en adultos mayores) o la obesidad visceral,

caracterizada por acumulación de grasa intraabdominal, incluso en personas con peso normal.[3,18]

En este sentido, la guía clínica canadiense de obesidad enfatiza que el IMC es un marcador limitado y propone integrar otras mediciones, como la circunferencia de cintura y la clasificación mediante el *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) (Figura 1), que incorpora parámetros metabólicos, físicos y psicológicos para estratificar el riesgo y orientar el manejo de manera más individualizada.[19] Dicho sistema ha demostrado predecir la mortalidad y las complicaciones asociadas con mayor precisión que el IMC o la circunferencia de cintura por sí solos, por lo que se recomienda su aplicación en la práctica clínica como herramienta complementaria para la toma de decisiones terapéuticas.[19]

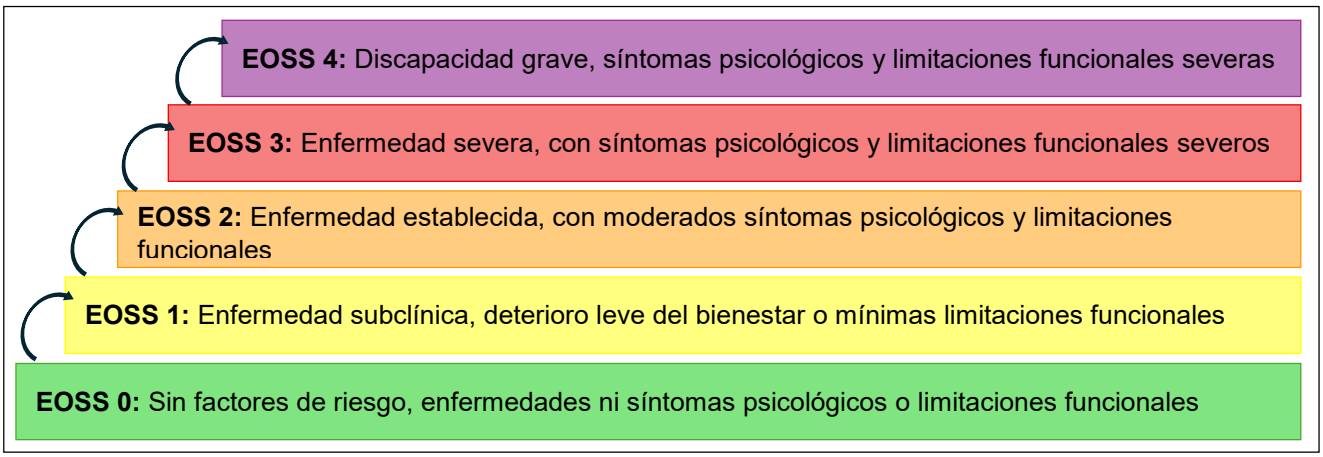


Figura 1: Clasificación del *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS)

De manera complementaria, la EASO introdujo el concepto de enfermedad crónica basada en la adiposidad (*Adiposity Based Chronic Disease* - ABCD) definiendo la obesidad como una enfermedad crónica cuyo eje fisiopatológico es el exceso y la disfunción del tejido adiposo. No solo considera la cantidad de grasa corporal, sino también su distribución, función y consecuencias clínicas.[20] El ABCD *staging system* estratifica la enfermedad en cuatro estadios: 0) adiposidad aumentada sin comorbilidades; 1) presencia de factores de riesgo (prediabetes, hipertensión leve) sin daño orgánico; 2) enfermedades relacionadas con la obesidad ya manifiestas (DM2, apnea del sueño); y 3) complicaciones avanzadas o discapacidad significativa atribuible a la obesidad (insuficiencia cardíaca [IC], nefropatía).[20] Este modelo permite orientar las decisiones terapéuticas más allá del IMC, al priorizar el riesgo y la carga de

complicaciones individuales. Además, ofrece un marco conceptual más adecuado para analizar fenotipos como el de OMS, en los que puede existir exceso de adiposidad sin anormalidades clínicas aparentes, pero con riesgo potencial latente.

El criterio diagnóstico actual propuesto por la EASO se basa en un sistema de dos componentes: un componente antropométrico, que identifica el exceso de tejido adiposo a partir de un IMC mayor o igual a 30 kg/m^2, o bien un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2 acompañado de un índice cintura/talla (ICT) mayor o igual a 0.5; y un componente clínico, que evalúa las esferas médica, funcional y mental para determinar la presencia de complicaciones o deterioros vinculados a la adiposidad. Bajo este enfoque, puede diagnosticarse como obesidad a personas con IMC en rango de sobrepeso, siempre que presenten distribución central de la adiposidad y alguna complicación médica, funcional o mental atribuible a ella.[21]

En la misma línea, Mechanick et al.[22] propusieron el modelo de enfermedad crónica de base cardiometabólica (*Cardiometabolic Based Chronic Disease* - CMBCD), que sitúa a la adiposidad y a la disglucemia como motores metabólicos centrales de un proceso crónico y progresivo hacia la enfermedad cardiovascular (ECV). Este marco enfatiza que la obesidad no es un estado estático de exceso de peso, sino una condición dinámica caracterizada por anormalidades en la cantidad, distribución y función del tejido adiposo, cuya interacción con la resistencia insulínica impulsa la progresión hacia DM2 y complicaciones cardiovasculares. La noción de OMS se interpreta, en este contexto, como un estadio transitorio y de riesgo de evolución adversa.

Finalmente, en 2025, la Comisión de *The Lancet Diabetes & Endocrinology*[23] propuso un nuevo marco conceptual que distingue a la obesidad en dos categorías: obesidad clínica, caracterizada por un exceso de grasa corporal (componente antropométrico) asociado a alteraciones objetivables (orgánicas o funcionales) o limitaciones en las actividades de la vida diaria; y obesidad preclínica, definida por un aumento de adiposidad sin disfunción demostrable, aunque con mayor riesgo de progresar hacia enfermedad manifiesta. Esta visión integra parámetros de distribución de grasa, función orgánica y calidad de vida, aportando un marco clínico más riguroso para la evaluación del paciente.

La evolución de estas definiciones puede sintetizarse en la Tabla 1, que compara los principales sistemas contemporáneos de clasificación y aporta una visión más integral que trasciende al IMC.

Modelo / Fuente	Criterio central	Clasificación / Etapas
IMC (OMS)	Relación peso/talla (kg/m²).	Sobrepeso: 25–29.9 Obesidad I: 30–34.9 Obesidad II: 35–39.9 Obesidad III: ≥40
EOSS (Wharton et al., 2020)	Impacto clínico de la obesidad (metabólico, físico, psicológico).	0: sin comorbilidades 1: riesgo leve (factores de riesgo subclínicos) 2: comorbilidades moderadas (enfermedad establecida) 3: comorbilidades graves (enfermedad severa) 4: enfermedad terminal/discapacidad severa (irreversible)
ABCD *Staging System* (EASO)	Adiposidad como enfermedad crónica.	0: adiposidad sin comorbilidad 1: factores de riesgo 2: enfermedad relacionada con obesidad 3: complicaciones avanzadas/discapacidad
CMBCD (Mechanick et al.)	Adiposidad y disglucemia como motores cardiometabólicos.	Progresión desde adiposidad/disglucemia inicial hasta complicaciones cardiovasculares (DM2, ECV, IC, ERC).
Preclínica/Clínica *The Lancet* 2025	Obesidad como enfermedad crónica y sistémica.	Preclínica: adiposidad sin disfunción Clínica: adiposidad con disfunción orgánica/metabólica/funcional

Tabla 1: Comparación de los principales sistemas de definición y clasificación de la obesidad

6.3. Obesidad metabólicamente sana

El fenotipo de OMS ha sido ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos para describir a personas con obesidad que no presentan anormalidades metabólicas evidentes. Sin embargo, su validez como entidad clínica ha sido objeto de discusión.[9,10,24]

Uno de los principales cuestionamientos es la ausencia de una definición diagnóstica unificada. Rey-López et al.[11] identificaron más de 30 criterios distintos utilizados para caracterizar a estos individuos, con variaciones importantes en los marcadores incluidos (glucemia, lípidos, presión arterial,

proteína C reactiva ultrasensible [PCR-us], insulina) y en los puntos de corte considerados. Algunos estudios utilizan definiciones basadas estrictamente en la ausencia de síndrome metabólico (SM), mientras que otros incorporan evaluaciones de inflamación subclínica, sensibilidad a la insulina o niveles de actividad física.

Esta heterogeneidad limita la comparabilidad entre estudios y pone en duda la aplicabilidad clínica del concepto. A su vez, varios autores han sugerido que este fenotipo podría representar más un estado transitorio que una condición estable.[9,24]

En un análisis más reciente, Zembic et al.[12] compararon seis definiciones de OMS en más de 120.000 participantes, encontrando diferencias notables tanto en la prevalencia del fenotipo como en su asociación con mortalidad y eventos cardiovasculares. Las definiciones más estrictas redujeron la prevalencia de OMS y revelaron un riesgo significativamente mayor, lo que refuerza la interpretación de que este concepto depende del criterio aplicado y no representa una condición intrínsecamente protectora.

En ese sentido, se plantea que muchos individuos con OMS podrían encontrarse en una etapa compensada, en la que el exceso de masa grasa aún no ha desencadenado alteraciones metabólicas clínicamente detectables, pero ya ha iniciado mecanismos patológicos a nivel subclínico.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de analizar el comportamiento del tejido adiposo más allá de los criterios clínicos clásicos. Explorar su rol como órgano activo en la regulación inmunometabólica, y su impacto potencial en el sistema cardiovascular, resulta clave para determinar si la ausencia de alteraciones bioquímicas visibles equivale verdaderamente a una condición de bajo riesgo.[25–27]

7. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad provoca múltiples alteraciones fisiopatológicas que vinculan el exceso de tejido adiposo con un mayor riesgo de ECV. Además de contribuir indirectamente a la cardiopatía mediante el desarrollo de factores de riesgo

clásicos, la obesidad ejerce efectos directos a través de diversos mecanismos biológicos que dañan el sistema cardiovascular.[25–27]

7.1. El tejido adiposo como órgano inmunometabólico

El tejido adiposo, no es un mero reservorio de energía: constituye un órgano inmunometabólico dinámico, con funciones endocrinas y paracrinas críticas para la homeostasis energética. Existen distintos tipos de adipocitos: los blancos, encargados del almacenamiento de lípidos; los pardos, especializados en la termogénesis; y los beige, una forma intermedia que puede adquirir propiedades termogénicas bajo ciertos estímulos como el frío o el ejercicio.[4] En adultos, el tejido adiposo blanco predomina ampliamente y constituye el principal actor en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

En condiciones fisiológicas, los adipocitos blancos almacenan lípidos y secretan hormonas (adipocinas) que regulan el metabolismo de glucosa y lípidos. Entre las adipocinas más importantes se encuentran la adiponectina, con efectos insulinosensibilizantes y antiinflamatorios, y la leptina, que regula la saciedad y tiene efectos proinflamatorios.[4,25]

En la obesidad, el tejido adiposo blanco se expande más allá de su capacidad funcional y sufre un proceso hoy conceptualizado como adiposopatía o "*fat sick*",[4,25] que se caracteriza por una combinación de hipertrofia adipocitaria, hipoxia relativa, apoptosis/necrosis celular y remodelado del estroma vascular, con infiltración de células inmunes proinflamatorias.[25]

Desde el punto de vista endocrinológico, este tejido adiposo disfuncional se caracteriza por una reducción en la secreción de adiponectina (perdiendo su efecto protector) y un aumento en leptina, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), entre otras moléculas proinflamatorias. El resultado es un entorno proinflamatorio, hiperlipémico e insulinorresistente que favorece la aparición de dislipidemia y DM2.[4]

La localización del tejido adiposo es tan relevante como su volumen. La grasa visceral, en comparación con la subcutánea, exhibe mayor infiltración de macrófagos proinflamatorios (fenotipo M1), menor secreción de adiponectina y liberación sostenida de IL-6 y TNF-α hacia la circulación portal, con impacto

directo sobre el hígado y el metabolismo sistémico.[4,26] Además, los depósitos ectópicos, como el tejido adiposo epicárdico y perivascular, ejercen efectos paracrinos sobre el miocardio y vasos coronarios, favoreciendo la rigidez arterial, la disfunción endotelial e inflamación local incluso en sujetos con IMC normal.[28] En el tejido adiposo sano, en cambio, predominan los macrófagos antiinflamatorios (fenotipo M2), que producen IL-10 y favorecen a la tolerancia inmunológica. El paso desde un predominio M2 hacia un perfil M1, con aumento de TNF-α, IL-1β e IL-6 y de especies reactivas del oxígeno, marca el inicio de la adiposopatía y de la inflamación crónica característica de la obesidad.[4,25]

En individuos delgados, los macrófagos representan apenas 5–10% de las células del tejido adiposo, mientras que en la obesidad pueden alcanzar un 50-60%.[4] Junto a los macrófagos, los linfocitos T también modulan la inflamación adiposa. En la obesidad aumenta la proporción de linfocitos CD8+ citotóxicos y linfocitos T helper 1 (Th1) proinflamatorios (productores de interferón gamma), mientras que disminuyen los T helper 2 (Th2) y T reguladores (productores de IL-4, IL-10), lo que potencia la activación de macrófagos M1 y la respuesta inflamatoria local.[29,30] Otros linajes como células *natural killer* (NK), *natural killer T* (NKT) y neutrófilos también participan, aunque en menor magnitud.

7.2. Metainflamación como base inmunometabólica de la adiposopatía

El tejido adiposo disfuncional promueve el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado o metainflamación, que persiste en el tiempo sin desencadenar una respuesta inflamatoria aguda o clínicamente evidente. Se caracteriza por una elevación leve pero persistente de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6), quimiocinas y proteínas de fase aguda como la PCR.[31,32] Este proceso se inicia fundamentalmente en el tejido adiposo disfuncional: los adipocitos hipertrofiados liberan mediadores inflamatorios y reclutan células inmunes que amplifican la respuesta local.[4]

La expansión del tejido visceral es clave en este fenómeno. La liberación de mediadores inflamatorios hacia la circulación portal impacta en el hígado, favoreciendo la resistencia hepática a la insulina y al aumento de la síntesis de PCR. Con el tiempo, la inflamación se extiende a otros órganos metabólicamente activos: en el hígado contribuye a esteatosis y daño inflamatorio; en el músculo

esquelético reduce la captación de glucosa; en el páncreas promueve disfunción de las células β; y en el endotelio vascular facilita la aterogénesis.[4,31]

A nivel molecular, la metainflamación implica activación crónica de vías de señalización inflamatoria (como la NF-κB, JNK y el inflamasoma NLRP3) alterando la señalización de insulina, promoviendo la lipólisis anómala y perpetuando el daño vascular.[30,31] La histología del tejido adiposo disfuncional muestra hallazgos característicos: estructuras en corona (macrófagos rodeando adipocitos muertos), fibrosis y aumento del infiltrado inmune proinflamatorio.[4]

Este estado inflamatorio crónico constituye el puente fisiopatológico entre exceso de tejido adiposo y enfermedad cardiometabólica: explica la relación entre obesidad, resistencia a la insulina, DM2 y aterosclerosis, incluso en ausencia de criterios clásicos de SM.[4,32]

7.3. Insulinorresistencia

La resistencia a la insulina es una alteración metabólica central en la obesidad y constituye un vínculo fisiopatológico clave con la ECV. Se define como la disminución de la respuesta de los tejidos periféricos (músculo, hígado, tejido adiposo) a la acción de la insulina, lo que obliga al páncreas a compensar con una hiperinsulinemia para mantener la normoglucemia.[4,29]

Diversos mecanismos que convergen en la obesidad contribuyen a su desarrollo. Entre ellos destacan la activación crónica de vías inflamatorias que interfieren con la señalización insulínica al fosforilar de manera aberrante componentes clave como el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1). Además, el TNF-α y la IL-6 inducen la expresión de proteínas inhibitorias, como el supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS3), que promueven la degradación del receptor de insulina e inhiben su función.[4,29]

Por otro lado, el exceso de ácidos grasos libres circulantes, producto de una expansión adiposa disfuncional, favorece su depósito ectópico en órganos no adiposos. Esta lipotoxicidad contribuye a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético e hígado, y promueve la esteatosis hepática. A nivel molecular, metabolitos lipídicos como ceramidas y diacilglicéridos alteran la señalización insulínica al activar vías inflamatorias intracelulares.[4]

También se observan alteraciones en la secreción de adipocinas: la disminución de adiponectina y el aumento de resistina y leptina, potencian el ambiente proinflamatorio e insulinorresistente.[4,9] Esta hiperinsulinemia crónica puede activar la vía mitogénica MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) sobre la vía metabólica PI3K-Akt (vía fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt), favoreciendo la proliferación de células del músculo liso vascular y la retención de sodio, contribuyendo así a la HTA.[4,29]

Desde el punto de vista cardiovascular, la resistencia a la insulina se asocia a múltiples mecanismos aterogénicos: dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados, lipoproteínas de alta densidad [HDL] bajo, y predominio de lipoproteínas de baja densidad [LDL] pequeñas y densas), aumento de la permeabilidad endotelial, disfunción de células vasculares y un estado protrombótico, mediado en parte por el aumento de PAI-1 y la reducción de la fibrinolisis. Esta constelación de alteraciones acelera la formación de placas ateromatosas y su progresión hacia lesiones más complejas y fibrosas.[33,34]

Por otro lado, en estadios más avanzados, la hiperglucemia crónica potencia el daño microvascular mediante glicación de proteínas, estrés oxidativo y alteración de la función endotelial, lo que incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV).[33]

7.4. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es una de las alteraciones vasculares tempranas más frecuentes en la obesidad. Se caracteriza por la pérdida de propiedades protectoras del endotelio y el desarrollo de un perfil proinflamatorio, vasoconstrictor y proaterogénico. Este estado puede detectarse incluso en fases iniciales, antes de la formación de lesiones ateroscleróticas visibles, y se asocia de manera consistente con la obesidad.[6,28]

Los principales mecanismos implicados son:

1) Reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON): el ON es la principal molécula vasodilatadora y antiinflamatoria producida por el endotelio (a través de la enzima eNOS). En la obesidad, su producción y acción se ven

comprometidas por el estrés oxidativo generado por los altos niveles de ácidos grasos, glucosa y citocinas, que activan enzimas prooxidantes como NADPH oxidasa. Los radicales libres neutralizan químicamente al ON, formando peroxinitrito y reduciendo la capacidad vasodilatadora. A esto se suma la resistencia a la insulina, que impide la estimulación fisiológica de eNOS por insulina.[6,28]

2) Inflamación endotelial: la exposición crónica al TNF-α, IL-6 y otras citocinas, activa al endotelio aumentando la expresión de moléculas de adhesión, lo que facilita la infiltración de leucocitos al subendotelio. A la vez, se reduce la secreción de prostaciclina y ON, y se incrementa la producción de endotelina-1, favoreciendo la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad y la captación de LDL en la íntima arterial.[6,28]
3) Alteraciones en las adipocinas vasoactivas**:** el tejido adiposo perivascular, en condiciones normales, colabora en la regulación del tono vascular mediante la secreción de adiponectina que estimula eNOS. En la obesidad, el tejido adiposo perivascular se vuelve disfuncional e infiltrado por macrófagos, lo que disminuye la secreción de adiponectina y favorece la inflamación local. Además, la adiponectina circulante está reducida y la leptina elevada, contribuyendo a la rigidez vascular y al remodelado proaterogénico.[6,28]
4) Consecuencias hemodinámicas: la combinación de menor ON, activación simpática (por hiperleptinemia e hiperinsulinemia) y mayor retención de sodio, conduce a HTA en muchos pacientes obesos. La elevación crónica de la presión daña al endotelio por estrés mecánico, creando un círculo vicioso de disfunción endotelial e hipertensión.[6,28]
5) Rarefacción capilar: a nivel microvascular, la obesidad se asocia a rarefacción capilar (disminución de densidad de capilares) en músculos y miocardio, lo cual implica menor perfusión tisular y más estrés para las arteriolas remanentes.[5–7,28]

La relevancia clínica de la disfunción endotelial radica en que constituye el primer paso hacia la aterosclerosis: permite la entrada y oxidación del LDL en el subendotelio, atrayendo células inflamatorias que conforman la estría grasa. De hecho, muchos individuos con obesidad presentan niveles elevados de biomarcadores endoteliales, incluso en ausencia de ECV clínica. Estos

marcadores mejoran con la pérdida de peso y con intervenciones antiinflamatorias, lo que refuerza el papel central del daño endotelial como mediador entre obesidad e incremento del riesgo cardiovascular.[6,28]

7.5. Remodelado cardíaco, rigidez vascular y disfunción orgánica

La obesidad impone una sobrecarga crónica al sistema cardiovascular que, con el tiempo, genera cambios estructurales y funcionales en el corazón, conocidos como remodelado cardíaco. Este proceso incluye hipertrofia miocárdica, dilatación de cavidades, infiltración de grasa epicárdica, fibrosis y alteraciones de la función diastólica, incluso en ausencia de enfermedad cardíaca previa manifiesta.[5]

7.5.1. Hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de cavidades

El incremento del volumen circulante y del gasto cardíaco en reposo genera una sobrecarga de volumen sobre el ventrículo izquierdo. Además, la HTA frecuente en estos pacientes añade una carga de presión. Como respuesta adaptativa, el corazón desarrolla hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Suele predominar un patrón de hipertrofia concéntrica (engrosamiento de paredes con cavidad de tamaño relativamente normal) en muchos pacientes obesos, especialmente en aquellos con SM o hipertensión coexistente. En casos de obesidad severa o de larga data puede observarse un patrón excéntrico (dilatación de la cavidad ventricular con aumento proporcional de la masa miocárdica). La obesidad también se asocia a dilatación auricular izquierda, en parte por la frecuencia cardíaca elevada (tono simpático aumentado) y reducción del tiempo de llenado diastólico, predisponiendo a arritmias como la fibrilación auricular (FA).[5]

7.5.2. Grasa epicárdica e infiltración adiposa miocárdica

La grasa epicárdica en personas con obesidad puede ser varias veces más voluminosa que en individuos delgados. Este tejido adiposo cardíaco libera citocinas y ácidos grasos localmente, afectando directamente al miocardio subyacente. Se postula que una grasa epicárdica excesiva contribuye a la inflamación del miocardio adyacente y a la infiltración grasa miocárdica (depósito de triglicéridos dentro de los cardiomiocitos). La presencia de células adiposas

entremezcladas con fibras miocárdicas (esteatosis cardíaca) ha sido documentada en corazones de individuos con obesidad y se asocia con disfunción de los miocitos. Este fenómeno, parte de la cardiomiopatía diabética/obesidad, constituye otra forma de lipotoxicidad que puede comprometer la contractilidad.[5]

7.5.3. Cambios histopatológicos

A nivel microscópico, el miocardio de pacientes con obesidad presenta hipertrofia difusa de los cardiomiocitos. Estudios de autopsias han documentado que estos individuos tienen diámetros de miocitos mayores que individuos con peso normal, junto a un patrón de HVI y disfunción diastólica incluso en ausencia de HTA.[35]

Junto a la hipertrofia celular, se observa fibrosis intersticial. El estímulo inflamatorio sistémico y factores mecánicos (estrés parietal) activan fibroblastos cardíacos, produciendo colágeno en exceso en el intersticio miocárdico. En modelos animales con obesidad se ha demostrado un aumento de colágeno tipo I y de TGF-β1, confirmando la presencia de fibrosis difusa.[5] Esta fibrosis reduce la distensibilidad del miocardio e impide una relajación diastólica normal. Asimismo, se ha descrito que la rarefacción capilar observada en la obesidad afecta también al miocardio, generando hipoperfusión relativa e hipoxia crónica que perpetúan la fibrosis y la disfunción.[36]

Finalmente, se han hallado infiltrados inflamatorios leves en el miocardio de pacientes con obesidad, con presencia de macrófagos y linfocitos. En modelos murinos con obesidad, los niveles de ARN mensajero (ARN m) de marcadores proinflamatorios están elevados en el tejido miocárdico, indicando reclutamiento de células inmunes al corazón.[5] Esta inflamación cardíaca subclínica se considera mediada por citocinas derivadas del tejido adiposo epicárdico y de la circulación sistémica.[5]

7.5.4. Consecuencias funcionales

El efecto neto de los cambios mencionados es una alteración en la función cardíaca. El primer compromiso funcional suele ser en la relajación diastólica.

Los corazones de las personas con obesidad muestran frecuentemente disfunción diastólica: el ventrículo se relaja más lentamente y con mayor rigidez, traducido ecocardiográficamente en una elevación de la presión de llenado ventricular izquierda y relación E/A alterada (onda E disminuida y A aumentada).[5,7] Los pacientes con obesidad pueden desarrollar una forma de IC con fracción de eyección preservada. De hecho, la obesidad es un factor de riesgo independiente para la misma, asociándose con mayor riesgo de esta condición que de IC con fracción de eyección reducida.[5,7]

Por otro lado, la función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo generalmente se mantiene normal en las primeras fases, aunque algunos estudios han encontrado reducciones sutiles de la función sistólica en sujetos con obesidad cuando se mide con técnicas sensibles como *strain* miocárdico.[5,7] En obesidad avanzada o prolongada, puede ocurrir una disminución leve de la fracción de eyección, que suele ser discreta. Sin embargo, bajo estrés (ejercicio) o con el paso del tiempo, el corazón del paciente con obesidad puede fracasar en mantener la función, especialmente si confluyen otros insultos (isquemia, hipertensión prolongada, apnea del sueño).[5,7]

Además de los efectos sobre el corazón y los vasos, la obesidad ejerce un impacto directo en el riñón, contribuyendo al desarrollo de hiperfiltración glomerular, albuminuria y progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC). Estos cambios derivan de la combinación de resistencia a la insulina, activación neuro hormonal (renina-angiotensina, sistema simpático) y adiposopatía con metainflamación, que promueven fibrosis y daño tubular. En este contexto se acuña el concepto de síndrome cardio-reno-metabólico, que integra obesidad, DM2, ECV y renal como expresiones de una misma red de disfunción inmunometabólica y endotelial. Este paradigma resalta que la obesidad no impacta en órganos de manera aislada, sino que configura un continuo patológico que enlaza metabolismo, riñón y corazón bajo mecanismos fisiopatológicos comunes.[1,4,37]

En síntesis, el remodelado cardíaco en la obesidad abarca cambios a nivel molecular (alteraciones en insulina y leptina que actúan sobre cardiomiocitos), celular (hipertrofia de miocitos, inflamación y fibrosis intersticial), tisular y orgánico (hipertrofia ventricular, cambios geométricos, acumulación de grasa

epicárdica, disfunción diastólica). Estos cambios, elevan el riesgo de eventos cardíacos mayores. Sin embargo, la obesidad no limita su impacto al corazón: también induce alteraciones renales iniciales que, junto con las cardiovasculares y metabólicas, configuran el actual concepto de síndrome cardio-reno-metabólico. En OMS, aunque atenuados, estos fenómenos no desaparecen, y este fenotipo mantiene la posibilidad de progresar hacia enfermedad metabólicamente no sana con daño orgánico establecido.[4–7,37]

7.6. Implicancias hepáticas

El hígado desempeña un papel central en la fisiopatología de la obesidad, actuando como nexo entre la disfunción adiposa, la insulinorresistencia y el riesgo cardiovascular. Tradicionalmente, la acumulación de grasa hepática se describía bajo el término enfermedad hepática no alcohólica (EHNA). Sin embargo, recientes consensos internacionales propusieron su reemplazo por el término enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), que refleja más adecuadamente su origen metabólico y su relación con la obesidad y el síndrome cardiometabólico.[38,39]

El cambio de denominación implica un giro conceptual: ya no se define al hígado graso por la exclusión del consumo de alcohol, sino por la presencia de disfunción metabólica. En este contexto, el MASLD representa una manifestación hepática de una enfermedad metabólica sistémica, donde la resistencia a la insulina, la adiposopatía y la inflamación crónica de bajo grado desempeñan un papel determinante. [5,25,26]

Desde el punto de vista fisiopatológico, la expansión del tejido adiposo visceral y la incapacidad del tejido subcutáneo para almacenar lípidos conducen a la acumulación ectópica de grasa en el hígado.[25,26] Este exceso de triglicéridos intrahepáticos induce estrés oxidativo, lipotoxicidad y activación de las células de Kupffer, que liberan citocinas proinflamatorias.[5] El resultado es un estado inflamatorio local que favorece la progresión desde la esteatosis simple hacia la fibrosis hepática metabólica, reconocida hoy como parte del continuo de disfunción metabólica sistémica.[39]

La insulinorresistencia hepática agrava este proceso al estimular la gluconeogénesis y la síntesis de lipoproteína de muy baja densidad, generando dislipidemia aterogénica.[34] Estas alteraciones contribuyen directamente al riesgo cardiovascular, fenómeno respaldado por múltiples estudios que muestran una mayor incidencia de rigidez arterial, disfunción endotelial e HVI en pacientes con MASLD, incluso sin diabetes ni SM clínico.[40,41]

Por lo tanto, el hígado constituye un órgano diana y mediador activo dentro del eje adiposo-hepático-cardíaco, ampliando la respuesta inflamatoria sistémica y el riesgo cardiovascular global. Reconocer el MASLD como parte integral del síndrome cardio-reno-metabólico permite comprender la interconexión entre obesidad, metabolismo hepático y ECV, reforzando la necesidad de su detección precoz dentro del abordaje integral de la obesidad.

7.7. Implicancias fisiopatológicas en individuos con obesidad metabólicamente sana

Aunque las personas con OMS carezcan de alteraciones metabólicas evidentes, presentan múltiples cambios subclínicos que explican el impacto cardiovascular de la misma. Entre ellos destacan:

- Inflamación crónica leve: infiltración de macrófagos metabólicamente activados y linfocitos proinflamatorios (Th1) en el tejido adiposo, con aumento discreto de citocinas como TNF-α e IL-6, sin alcanzar los niveles observados en la obesidad metabólicamente enferma.[4,25,26,29]
- Resistencia a la insulina incipiente: sensibilidad reducida en músculo e hígado detectada en estudios de *clamp* o índices indirectos, lo que anticipa un deterioro metabólico progresivo.[4,26]
- Grasa ectópica temprana: depósitos en hígado, epicardio y miocardio que actúan como fuentes locales de lipotoxicidad e inflamación silenciosa.[5,26]
- Disfunción endotelial subclínica: menor biodisponibilidad de ON y aumento de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1), marcadores iniciales de aterogénesis presentes aun sin SM clínico.[6,7,32]
- Perfil adipocitario relativamente benigno pero frágil: adipocitos más pequeños y predominio de grasa subcutánea, con mayor adiponectina y

menor leptina que en obesidad clínica; sin embargo, este equilibrio se pierde con el tiempo.[4,29]

Estos hallazgos sugieren que la OMS es un estado inestable. Múltiples estudios longitudinales muestran que gran parte de estos individuos progresan hacia un fenotipo metabólicamente no sano, especialmente en edades jóvenes, aumentando el riesgo de ECV prematura.[12,42] En la práctica clínica, esto obliga a una evaluación rigurosa y seguimiento activo, incluso en ausencia de alteraciones bioquímicas clásicas.

8. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

8.1. Estudios que cuestionan la existencia de obesidad metabólicamente sana

En 2013, Kramer et al.[8] publicaron un metaanálisis de ocho estudios prospectivos, con un total de 61.386 participantes, en el que observaron que las personas con OMS presentaban un 24% más de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa al analizar exclusivamente estudios con un seguimiento mayor a 10 años. Este trabajo fue uno de los primeros en evidenciar que la ausencia de anormalidades metabólicas clásicas no garantiza protección frente a la ECV. Los autores destacaron además la heterogeneidad de los criterios utilizados para definir la salud metabólica, lo que podría haber subestimado el riesgo real asociado al exceso de adiposidad.[8]

Posteriormente, Zheng et al.[13] llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 22 estudios prospectivos con un total de 584.799 participantes y un seguimiento promedio cercano a los 10 años. En su análisis, se observó un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares en individuos con OMS en comparación con sujetos con peso normal y metabólicamente sanos, mientras que la mortalidad por todas las causas no mostró un aumento significativo. La fortaleza metodológica de este trabajo radica en el tamaño muestral, el análisis diferenciado de eventos cardiovasculares y mortalidad, y el uso de datos ajustados provenientes de estudios de alta calidad.[13]

Por su parte, Fan et al.[43] evaluaron el impacto conjunto de la obesidad y las alteraciones cardiometabólicas en una cohorte de más de 290.000 individuos con un seguimiento prolongado. Incluso en ausencia de disfunción metabólica, los individuos con OMS presentaron un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares que los sujetos con peso normal y perfil metabólico saludable, especialmente cuando se consideraban seguimientos superiores a 15 años. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que el exceso de tejido adiposo, más allá del perfil glucémico o lipídico, puede tener un rol patogénico en sí mismo.

Uno de los estudios más robustos hasta la fecha es el de Caleyachetty et al.[14] un análisis observacional que incluyó a más de 3.5 millones de adultos del Reino Unido, provenientes de la base de datos THIN (*The Health Improvement Network*). Los autores clasificaron a los participantes según su IMC y presencia de anormalidades metabólicas (hipertensión, dislipidemia y DM2). Se documentó que las personas con OMS presentaban mayor riesgo de enfermedad coronaria, ACV, e IC en comparación con individuos con peso normal y sin alteraciones metabólicas, incluso después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo y nivel socioeconómico. Este enorme tamaño muestral y la rigurosidad metodológica del diseño aportan solidez a sus conclusiones.

Complementariamente, en numerosos estudios se ha señalado que muchos sujetos clasificados como metabólicamente sanos no cumplen con criterios integrales de buena salud metabólica. Es decir, pueden carecer de diagnósticos clásicos como DM2 o HTA, pero aun así presentar inflamación subclínica, disfunción endotelial, resistencia a la insulina o acumulación de grasa ectópica, factores que no siempre se detectan en la evaluación clínica rutinaria pero que sí contribuyen al riesgo cardiovascular.[9,10,44]

La evidencia acumulada de estos estudios se resume en la Tabla 2, donde se destacan los principales hallazgos que cuestionan la existencia de un fenotipo verdaderamente benigno de OMS.

Autor / Año	Diseño / N	Seguimiento	Principales hallazgos
Kramer et al., 2013	Metaanálisis de 8 estudios (61.000 participantes)	Más de 10 años	OMS: aumento 24% riesgo de evento cardiovascular y mortalidad
Zheng et al., 2016	Revisión sistemática y metaanálisis de 22 estudios (584.799 participantes)	10 años promedio	Aumento en el riesgo de evento cardiovascular; Sin aumento en mortalidad
Fan et al., 2017	Cohorte poblacional (más de 290.000 individuos)	Más de 15 años	OMS: riesgo 2 veces mayor de evento cardiovascular
Caleyachetty et al., 2017	Cohorte observacional (3.5 millones, base THIN – Reino Unido)	Variable	OMS: aumento en el riesgo de enfermedad coronaria, ACV, IC.

Tabla 2: Principales estudios prospectivos que cuestionan la existencia de la OMS.

8.2. Evolución clínica de la obesidad metabólicamente sana como estado transitorio

Uno de los principales argumentos que cuestionan la existencia de un fenotipo de OMS radica en su falta de estabilidad a lo largo del tiempo. Aunque algunas personas con obesidad pueden presentar un perfil metabólico inicialmente favorable, diversos estudios longitudinales han demostrado que la mayoría de estos individuos desarrollan alteraciones metabólicas con el paso del tiempo, aumentando su riesgo cardiovascular.

En este sentido, el metaanálisis de Bell et al.[45] evaluó el riesgo de aparición de DM2 en personas con OMS incluyendo datos de siete estudios prospectivos y una cohorte nacional, la *English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA), con un total de 1.770 individuos con OMS. Encontraron que estas personas presentaban un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar DM2 en comparación con sujetos con peso normal y metabólicamente sanos. Aunque el desenlace principal fue DM2, este hallazgo ilustra la inestabilidad del perfil metabólico en personas con obesidad. Pero la progresión no se limita a la DM2.

Por otro lado, Mongraw-Chaffin et al.[15] utilizando datos de la cohorte *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), realizaron un seguimiento de 6.809 adultos durante una mediana de 12,2 años. De los 1.051 individuos con OMS al inicio, el 48% desarrolló SM durante el seguimiento. Aquellos que hicieron la transición hacia un fenotipo metabólicamente no saludable presentaron un aumento del 60% en el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con

quienes se mantuvieron metabólicamente sanos. Asimismo, se observó una asociación lineal entre la duración del SM y el riesgo cardiovascular, lo que refuerza el papel de la exposición prolongada a alteraciones metabólicas como factor clave en la progresión hacia la ECV.

Eckel et al.[46] llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 22 estudios observacionales prospectivos. Sus resultados mostraron que los individuos con OMS, definidos por la ausencia de SM, presentaban un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares en comparación con sujetos con peso normal y metabólicamente sanos. El riesgo asociado al fenotipo OMS fue particularmente elevado en estudios con seguimientos a largo plazo, lo que sugiere que podría representar un estado intermedio o transitorio más que una condición estable. Este metaanálisis también destacó la marcada heterogeneidad en los criterios utilizados para definir la OMS, lo que podría haber contribuido a una subestimación del verdadero riesgo asociado a este fenotipo.

Más allá de los criterios clínicos tradicionales, diversos estudios han señalado que muchas personas con OMS presentan alteraciones metabólicas subclínicas desde etapas tempranas, como la resistencia a la insulina, elevación de marcadores inflamatorios como PCR-us e IL-6, acumulación de grasa visceral y hepática. Estas alteraciones, a menudo no detectadas en la práctica clínica habitual, podrían explicar en parte el aumento del riesgo cardiovascular.[31]

A este cuerpo de evidencia se suma el estudio de Zhao et al.[47], que aporta una mirada aún más integradora al analizar no solo el estado metabólico basal, sino también su transición en el tiempo y su relación con la edad de aparición de ECV. En una cohorte china de más de 54.000 adultos seguidos durante una década, se observó que las personas con OMS al inicio del seguimiento tenían un mayor riesgo de desarrollar ECV de forma prematura (antes de los 55 años) en comparación con aquellas con peso normal y perfil metabólico saludable. Este riesgo fue incluso mayor en quienes transitaron de OMS a un fenotipo metabólicamente no sano, lo que pone de manifiesto la vulnerabilidad de este subgrupo. A su vez, el riesgo se atenuó con la edad, lo que resalta la relevancia de estas transiciones especialmente en la población joven.

9. ROL DEL CARDIÓLOGO EN LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA OBESIDAD

9.1. Importancia de la obesidad en la práctica cardiológica

La obesidad ha dejado de considerarse un factor de riesgo secundario para transformarse en un determinante central para el desarrollo de ECV. Múltiples sociedades científicas nacionales e internacionales han reconocido que los cardiólogos deben desempeñar un papel activo en la identificación, evaluación y tratamiento de la obesidad haciendo un llamado de acción a la comunidad cardiológica. El Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología[48] (SAC) incluye recomendaciones específicas para el manejo de la obesidad como parte integral de la práctica cardiológica, abarcando estrategias de intervención en el estilo de vida, farmacoterapia y cirugía bariátrica cuando sea necesario. De manera concordante, publicaciones de la Federación Argentina de Cardiología[49] (FAC) han destacado la relación entre obesidad y riesgo cardiovascular y la necesidad de que los cardiólogos participen activamente en su manejo. El Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en adultos,[50] desarrollado por un grupo multidisciplinario de expertos, respalda la importancia del abordaje integral de esta condición debido a su impacto sobre la salud. Asimismo, la ESC[37] recomienda que los cardiólogos evalúen sistemáticamente la obesidad y participen en estrategias de intervención para reducir el riesgo cardiovascular, mientras que la AHA ha enfatizado que la obesidad constituye un factor de riesgo modificable clave, cuyo abordaje terapéutico puede mejorar significativamente los resultados cardiovasculares. En su documento de posición publicado en el año 2023, la AHA ubica a la obesidad como el primer eslabón y puerta de entrada al síndrome cardio-reno-metabólico.[51] Dicho documento propone una estadificación con base fisiopatológica que describe etapas progresivas de riesgo, desde exceso o disfunción del tejido adiposo hasta el desarrollo de daño orgánico establecido, destacando la importancia de la prevención y el diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico de los pacientes (Figura 2).[51] Este enfoque guarda estrecha relación con los sistemas de clasificación previos, como el EOSS, al integrar dimensiones metabólicas, físicas y funcionales para valorar el riesgo global asociado a la obesidad.

En este contexto, el rol del cardiólogo no solo se limita a atender las consecuencias cardiovasculares de la obesidad (IAM, IC), sino actuar de manera proactiva en la detección temprana, estratificación del riesgo y coordinación de intervenciones para prevenir la progresión hacia daño cardiovascular manifiesto.[52] Esto es particularmente relevante en el fenotipo de OMS, cuya aparente normalidad bioquímica puede inducir una falsa sensación de seguridad y retrasar intervenciones oportunas.[9,11,14]

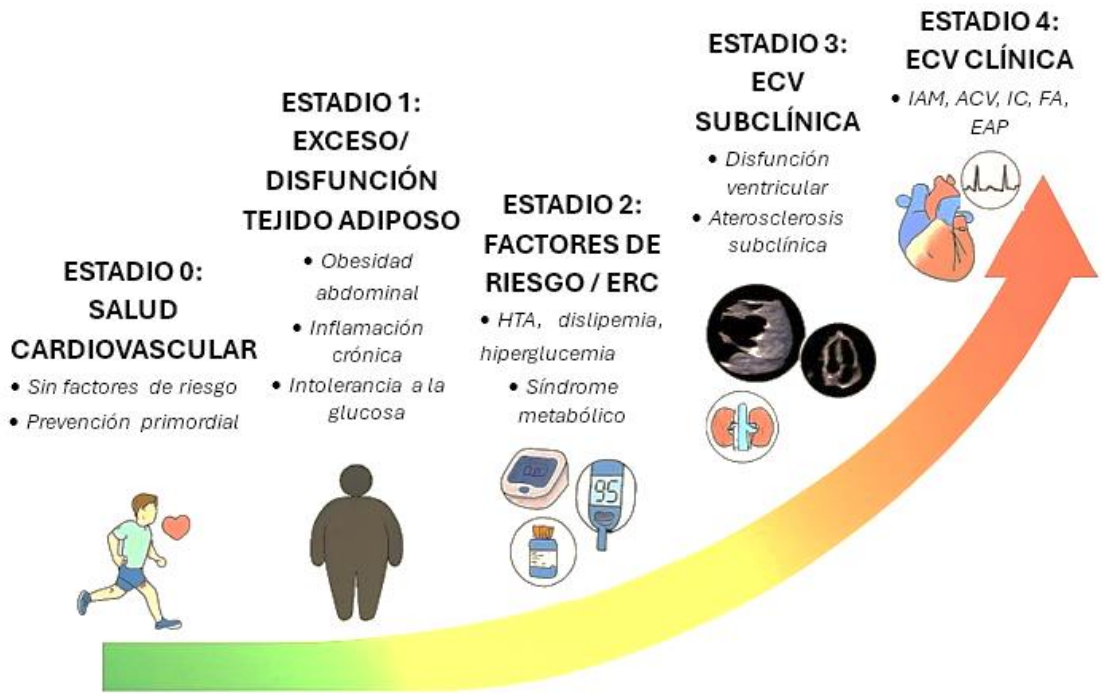


Figura 2: Estadios del síndrome cardio-reno-metabólico – (adaptado de Ndumele CE et al., Circulation 2023;148:1606–1635). (ERC: Enfermedad Renal Crónica. HTA: Hipertensión Arterial. IAM: Infarto Agudo de Miocardio. ACV: Accidente Cerebrovascular. IC: Insuficiencia Cardíaca. FA: Fibrilación Auricular. EAP: Enfermedad Arterial Periférica)

9.2. Evaluación clínica integral del paciente con obesidad

La valoración del paciente con obesidad debe ser multidimensional, considerando aspectos antropométricos, metabólicos, funcionales y psicosociales.[20,23,37] El objetivo no es solo cuantificar el exceso de peso, sino identificar daño subclínico y factores de riesgo ocultos que orienten el manejo.[9,23,37]

9.2.1. Historia clínica detallada

La anamnesis debe ser dirigida, empática y completa. Es clave indagar sobre:

- Historia de peso: edad de inicio del sobrepeso u obesidad, evolución temporal, fluctuaciones, peso máximo alcanzado, intentos previos de pérdida y métodos utilizados.
- Hábitos alimentarios y de actividad física: horarios, distribución de comidas, calidad nutricional, patrones de sedentarismo.
- Comorbilidades actuales o previas: hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, DM2, apnea del sueño, ECV, osteoartritis, entre otras.
- Antecedentes familiares: enfocando en enfermedades metabólicas, cardiovasculares y psiquiátricas.
- Factores psicosociales: estrés crónico, contexto social, historia de trauma o abuso, salud mental, percepción corporal.
- Repercusión emocional y funcional de la obesidad: autoimagen, relaciones interpersonales, dificultades laborales o funcionales.[53]

Las guías internacionales, como NICE 2025[53] y CMAJ 2020[19], enfatizan que la entrevista clínica debe realizarse en un marco empático y libre de juicios, utilizando un lenguaje respetuoso y no estigmatizante. Se recomienda incluso pedir permiso al paciente antes de abordar el tema del peso, con el fin de favorecer la confianza y la adherencia. Asimismo, destacan que el objetivo de la anamnesis no debe centrarse exclusivamente en la pérdida ponderal, sino en comprender las causas raíz de la ganancia de peso, las barreras individuales y los determinantes sociales que influyen en el proceso.

Este enfoque centrado en la salud global y la calidad de vida resulta especialmente relevante para el cardiólogo, ya que amplía la mirada más allá de los factores de riesgo clásicos e incorpora dimensiones psicosociales frecuentemente subestimadas en la práctica.[52]

9.2.2. Antropometría y composición corporal

El IMC, como ya hemos mencionado, por sí solo no refleja la complejidad total de la enfermedad. Las complicaciones de la obesidad están determinadas principalmente por dos procesos patológicos: las fuerzas mecánicas derivadas del exceso de masa grasa (conocidas como enfermedad por exceso de grasa

corporal o *fat mass disease),* que producen complicaciones por volumen como apnea obstructiva del sueño, artrosis, reflujo gastroesofágico o restricción respiratoria secundaria al peso abdominal; y las respuestas endocrinas e inmunitarias del tejido adiposo disfuncional (denominadas adiposopatía o *sick fat disease*), que explican sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Ambas entidades forman parte del modelo ABCD, el cual integra factores biológicos, físicos y socioculturales para comprender la heterogeneidad clínica de la obesidad.[20,52] Es por eso por lo que se recomienda complementar la evaluación con:

- Circunferencia de cintura y relación cintura/cadera: indicadores de adiposidad central; valores de cintura mayores a 88 cm en mujeres y 102 cm en varones, y valores de relación cintura/cadera >0.85 en mujeres y >1 en hombres, se asocian a mayor riesgo cardiometabólico.
- Evaluación de composición corporal: cuando esté disponible, BIA o DXA permiten estimar masa grasa, masa magra y su distribución regional.

La EASO[20], la guía ESC 2021[37] y la GPC nacional 2023[54] enfatizan el uso de estas medidas para mejorar la evaluación de riesgo.

9.2.3. Evaluación metabólica y estratificación del riesgo cardiovascular

Debe incluir estudios de laboratorio y mediciones clínicas orientadas a detectar anormalidades metabólicas:[52]

- Perfil lipídico completo: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos.
- Glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada: para evaluar el riesgo de DM2 o la presencia de hiperglucemia crónica.
- Presión arterial en el consultorio y, si se requiere, monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA).
- PCR-us: si está disponible, como marcador de inflamación subclínica.
- Función renal (filtrado glomerular, creatinina, microalbuminuria, índice albúmina/creatinina) y hepática (transaminasas): por la alta prevalencia de esteatosis hepática y nefropatía asociada a la obesidad.

Para la estratificación del riesgo, puede realizarse con herramientas como SCORE2, ajustando por obesidad y otros factores.[10,37,48,54]

9.2.4. Evaluación de actividad física y capacidad cardiorrespiratoria

La capacidad cardiorrespiratoria es un predictor independiente de mortalidad, incluso superior al IMC en algunos estudios. Por ello, se recomienda:

- Aplicar cuestionarios validados, como el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ),[55] para estimar el nivel de actividad física.
- Realizar pruebas funcionales, como la caminata de seis minutos, prueba de esfuerzo submáxima o ergometría convencional, adaptadas a la tolerancia del paciente.

Esta evaluación permite estimar la reserva funcional, planificar la intervención física y detectar limitaciones ocultas.[9,37]

9.2.5. Evaluación psicológica y calidad de vida

La obesidad tiene un fuerte impacto psicosocial. Se ha asociado con mayor prevalencia de trastornos psicológicos tales como depresión y ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria (especialmente alimentación emocional, atracones, evitación social), estigma corporal, disminución de autoestima y deterioro en la calidad de vida percibida.[52]

Se recomienda aplicar herramientas simples y validadas como:

- Cuestionario como el PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)[56] y GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7)[57] para síntomas depresivos y ansiosos.
- Cuestionarios de calidad de vida como el SF-36 (Short Form-36 Health Survey)[58] o IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life – Lite)[59], específicos para obesidad.

Identificar estas dimensiones permite orientar al paciente de forma integral y considerar intervenciones psicológicas o psiquiátricas cuando corresponda.[53,54]

9.2.6. Evaluación de comorbilidades asociadas

Muchas enfermedades relacionadas con la obesidad pueden ser subclínicas.[52] Se recomienda la búsqueda activa de:

- Apnea obstructiva del sueño: cuestionario STOP-Bang[60] como tamizaje inicial; polisomnografía si hay alta sospecha.
- MASLD: laboratorio (transaminasas elevadas) y ecografía abdominal y, según el riesgo, eventual elastografía y/o uso de scores no invasivos como FIB-4[61] y NAFLD Fibrosis Score[62] para estratificar fibrosis hepática.
- Síndrome de ovario poliquístico: en mujeres en edad fértil con signos de hiperandrogenismo o irregularidad menstrual.
- ERC: (función renal, albuminuria, índice albúmina/creatinina).

Detectar estas condiciones es clave para anticipar complicaciones y adaptar el tratamiento.[1,10,48,54]

9.3. Estratificación específica en obesidad metabólicamente sana

En pacientes con fenotipo OMS la evaluación debe ir más allá de los parámetros metabólicos clásicos, dado que la ausencia de alteraciones bioquímicas no garantiza bajo riesgo. Se ha demostrado que este grupo presenta mayor incidencia de DM2 y eventos cardiovasculares a largo plazo, lo que subraya la necesidad de una estratificación más exhaustiva.[14]

Se recomienda la búsqueda activa de marcadores subclínicos de riesgo, incluyendo adiposidad visceral y epicárdica, inflamación de bajo grado (PCR-us), disfunción endotelial y deterioro de la capacidad cardiorrespiratoria.[9,14,52] La evaluación de composición corporal (DXA o BIA) y la valoración de la condición física ofrecen información pronóstica adicional, permitiendo detectar vulnerabilidad oculta y orientar intervenciones tempranas.[3,27]

Este abordaje evita la falsa percepción de benignidad en OMS y reafirma el rol del cardiólogo en la detección precoz de daño subclínico y en la prevención de progresión hacia un fenotipo metabólicamente alterado.[9,14]

9.4. Rol terapéutico y coordinación multidisciplinaria

El cardiólogo debe actuar como referente cardiovascular dentro de un equipo multidisciplinario que incluya nutrición, endocrinología, psicología y medicina del ejercicio.[37] Entre sus funciones clave se encuentran:

- Prevención y educación del paciente: comunicar que no existe obesidad benigna, explicando el riesgo asociado incluso en OMS de manera no estigmatizante.
- Intervenciones iniciales: prescribir actividad física adaptada, controlar factores de riesgo coexistentes y, cuando corresponda, iniciar farmacoterapia para obesidad aprobada por guías (p. ej., agonistas del péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] o tirzepatida).[63,64]
- Monitoreo longitudinal: reevaluar el riesgo cada 6–12 meses, detectar transición a fenotipo metabólicamente alterado y ajustar intervenciones.
- Puente hacia terapias avanzadas: derivar oportunamente para cirugía bariátrica o programas intensivos en pacientes que no logran respuesta con medidas convencionales.

9.5. Cambio de paradigma en la práctica cardiológica

Durante mucho tiempo la cardiología abordó la obesidad como un factor de riesgo más, casi secundario, poniendo el foco en tratar las consecuencias cuando ya estaban instaladas: IAM, IC o arritmias. Ese modelo reactivo ya no alcanza. La evidencia acumulada en los últimos años obliga a un cambio cultural: reconocer a la obesidad como una enfermedad crónica y multisistémica que requiere intervención temprana.[19,23]

Este cambio implica que el cardiólogo no puede limitarse a mirar el colesterol o la glucemia: debe incluir de forma sistemática la evaluación de la adiposidad, incluso en los pacientes con fenotipo metabólicamente sano, que lejos de ser inocuo, puede ocultar riesgo significativo.[9,14,37]

Las guías internacionales refuerzan esta idea. La canadiense propone un abordaje centrado en la salud global y en la calidad de vida, con énfasis en la comunicación empática y sin estigma.[19] La redefinición propuesta por The Lancet da un paso más: plantea que la obesidad debe entenderse como una enfermedad sistémica, con impacto en órganos y tejidos, y no solo como exceso de peso.[23] Tanto la ESC como la AHA, por su parte, han dejado claro que tratar la obesidad es parte inseparable de la prevención cardiovascular actual.[1,37]

En definitiva, el cambio de paradigma consiste en dejar de reaccionar ante las complicaciones y empezar a anticiparlas, incorporando la obesidad como parte del trabajo cotidiano del cardiólogo. Esto no solo mejora el pronóstico individual, sino que es, probablemente, una de las intervenciones con mayor impacto en salud poblacional.

10. DISCUSIÓN

Durante años se postuló que la obesidad sin alteraciones metabólicas clásicas no implicaba un riesgo adicional para la salud. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que este fenotipo presenta un carácter dinámico y potencialmente transitorio, ya que una proporción sustancial de estos individuos progresa, en pocos años, hacia un fenotipo metabólicamente alterado y de mayor riesgo cardiovascular.[13,15,42,47]

Diversos estudios sugieren que las personas con OMS presentan una mayor mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con personas de peso normal y perfil metabólico saludable.[8,13,14,43]

La integración de los hallazgos fisiopatológicos y clínicos sugiere que el exceso de tejido adiposo, especialmente la grasa ectópica, puede presentar disfunción incluso en ausencia de SM.[3,4,26,31] En consecuencia, el concepto de salud metabólica basado únicamente en valores bioquímicos estándar resulta insuficiente para estimar riesgo cardiovascular real.[9,23]

Este exceso de adiposidad, especialmente la visceral y ectópica, se asocia con inflamación crónica de bajo grado, infiltración macrofágica con predominio del fenotipo M1,[29,30] secreción de citocinas proinflamatorias,[4,31] y disfunción endotelial.[6,28] Estos mecanismos se relacionan con remodelado cardíaco y rigidez arterial de manera subclínica.

Estudios de imagen han evidenciado mayor masa ventricular y engrosamiento carotídeo en individuos con OMS respecto de controles con peso normal,[3] y biomarcadores inflamatorios como PCR-us se encuentran elevados a pesar de parámetros glucémicos y lipídicos normales.[32]

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos obligan a replantear el abordaje del paciente con obesidad, evitando subestimar el riesgo cardiovascular por el solo hecho de presentar parámetros metabólicos normales.

El cardiólogo debe integrar en su práctica diaria la evaluación sistemática de la adiposidad, no solo mediante IMC, sino valorando la distribución del tejido adiposo con medidas adicionales simples como la circunferencia de cintura, cuyo aumento se relaciona con un fenotipo de mayor riesgo. Asimismo, resulta clave

el trabajo en equipos multidisciplinarios que incluyan nutrición, endocrinología y medicina del ejercicio[49,50] con el objetivo de implementar intervenciones más efectivas.

La evidencia reciente sugiere que fármacos como los agonistas de GLP-1 y la tirzepatida no solo producen un descenso de peso sostenido, sino también reducciones significativas del riesgo cardiovascular.[63,64] Dado el peor pronóstico en etapas sucesivas del síndrome cardio-reno-metabólico, actuar precozmente con herramientas efectivas podría contribuir a prevenir el daño orgánico y mejorar el pronóstico, situando a estos fármacos como nuevos recursos terapéuticos para tener en cuenta a la hora de diseñar un plan de acción en el manejo integral del paciente con obesidad.

Pese a la consistencia de la evidencia, persisten limitaciones importantes. Los criterios para definir OMS son heterogéneos entre estudios,[10,11] lo que dificulta comparaciones y metaanálisis; la mayoría de los datos proviene de estudios observacionales,[13,17,65] limitando la inferencia causal; los marcadores de daño subclínico, como la grasa epicárdica o la BIA, no están ampliamente disponibles en la práctica clínica;[3,18] y existen pocos ensayos que evalúen si tratar activamente a estos pacientes modifica su riesgo cardiovascular, aunque la lógica fisiopatológica sugiere beneficio.[15,46]

En conjunto, la evidencia disponible no respalda la noción de que la OMS constituya un estado clínicamente benigno. Por el contrario, sugiere que comparte mecanismos de daño con la obesidad metabólicamente alterada y, con el tiempo, podría evolucionar hacia esta última en un porcentaje considerable de pacientes. En la práctica clínica, esto implica que todo paciente con obesidad requiere evaluación y seguimiento cardiovascular, independientemente de su perfil metabólico actual, reforzando la necesidad de un abordaje preventivo y multidisciplinario.

11. CONCLUSIONES

La evidencia revisada no respalda la noción de que la OMS constituya un fenotipo verdaderamente benigno. Aunque estos individuos no cumplen criterios diagnósticos clásicos de SM, comparten alteraciones fisiopatológicas fundamentales con quienes sí lo padecen, incluyendo inflamación crónica de bajo grado, disfunción del tejido adiposo, activación inmunometabólica y daño cardiovascular subclínico.

Estudios prospectivos sugieren que esta condición presenta un carácter dinámico e inestable dado que una proporción significativa de sujetos con OMS evoluciona en pocos años hacia un fenotipo metabólicamente alterado, acompañando dicha transición con un aumento en la mortalidad total y en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Estos hallazgos cuestionan la noción instalada tanto en la comunidad médica como en la población general, de que existe una obesidad sin consecuencias. En este sentido, la definición de salud metabólica basada exclusivamente en la ausencia de hipertensión, hiperglucemia o dislipemia resulta insuficiente para estimar el riesgo cardiovascular real. La OMS podría representar, en muchos casos, un estado subclínico de daño en curso, en el cual el exceso de adiposidad actúa como un factor de riesgo per se, independientemente del perfil metabólico del paciente.

La redefinición de la obesidad como enfermedad crónica sistémica aporta un marco conceptual riguroso que permite integrar estos hallazgos, diferenciando entre obesidad preclínica y clínica según la presencia de disfunción orgánica, más allá del IMC. Este modelo favorece un abordaje más preventivo y personalizado, y permite romper con paradigmas centrados exclusivamente en el peso corporal o en la presencia de comorbilidades.

Desde la práctica clínica, los resultados de este trabajo refuerzan el rol del cardiólogo en la detección temprana de riesgo cardiovascular asociado al exceso de grasa corporal, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes. El seguimiento de pacientes debería incluir una evaluación integral de la adiposidad, la pesquisa de marcadores de daño subclínico y, cuando esté

indicado, la implementación de estrategias terapéuticas orientadas a reducir la masa grasa y mejorar la función tisular.

En síntesis, la evidencia acumulada sugiere que la OMS se trata de un fenotipo asociado a un riesgo cardiovascular incrementado que requiere reconocimiento clínico y un abordaje activo, con el objetivo de prevenir la progresión hacia ECV manifiesta y mejorar los resultados en salud.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. **2021**;143(21):E984–1010.

2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. **2017**;377(1):13–27.

3. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. Circulation. **2018**;137(13):1391–406.

4. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. **2020**;7:22.

5. Li C, Qin D, Hu J, Yang Y, Hu D, Yu B. Inflamed adipose tissue: A culprit underlying obesity and heart failure with preserved ejection fraction. Front Immunol. **2022**;13:947147.

6. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and Endothelial Function. Biomedicines. **2022**;10(7):1745.

7. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. Cardiovasc Res. **2022**;118:3434–50.

8. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. Ann Inter Med. **2013**;159(11):758–69.

9. Blüher M. Metabolically healthy obesity. Endocr Rev. **2020**;41(3):bnaa004.

10. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. **2013**;1(2):152–62.

11. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: A systematic review and critical evaluation of the definitions used. Obes Rev. **2014**;15(10):781–90.

12. Zembic A, Eckel N, Stefan N, Baudry J, Schulze MB. An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. JAMA Netw Open. **2021**;4(5):e218505.

13. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: A systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. **2016**;70(10):1024–31.

14. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. J Am Coll Cardiol. **2017**;70(12):1429–37.

15. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. **2018**;71(17):1857–65.

16. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025 [Internet]. London: World Obesity Federation; **2025** [cited 2025 Jun 28]. Available from: https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025

17. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; **2000** [cited 2025 May 5]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/42330

18. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. Obes Facts. **2018**;11(4):294–305.

19. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: A clinical practice guideline. CMAJ. **2020**;192(31):E875–91.

20. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. Obes Facts. **2019**;12(2):131–6.

21. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. Nat Med. **2024**;30(9):2395–9.

22. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. **2020**;75(5):525–38.

23. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen R V, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. **2025**;13(3):221–62.

24. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord. **2013**;14(3):219–27.

25. Bays HE. Adiposopathy: Is “sick fat” a cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol. **2011**;57(25):2461–73.

26. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots Is Associated with Insulin Sensitivity. J Clin Endocrinol Metab. **2011**;96(11):E1756–60.

27. Ortega FB, Cadenas-Sánchez C, Sui X, Blair SN, Lavie CJ. Role of Fitness in the Metabolically Healthy but Obese Phenotype: A Review and Update. Prog Cardiovasc Dis. **2015**;58(1):76–86.

28. Li M, Qian M, Kyler K, Xu J. Adipose Tissue-Endothelial Cell Interactions in Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. Front Cardiovasc Med. **2021**;8:681581.

29. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. Biosci Rep. **2023**;43(3):BSR20220200.

30. Li X, Ren Y, Chang K, Wu W, Griffiths HR, Lu S, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. Front Immunol. **2023**;14:1153915.

31. Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, Mashayekhi M, Srivastava G, Bradley AB, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. Sci Transl Med. **2023**;15(723):eadf9382.

32. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? J Clin Endocrinol Metab. **2013**;98(10):1610–9.

33. Hadwen J, Kim W, Dewar B, Ramsay T, Davis A, Dowlatshahi D, et al. Association between insulin resistance and post-ischaemic stroke outcome in patients without diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Ope. **2021**;11(3):e044771.

34. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K. Atherogenic dyslipidemia. Indian J Endocrinol Metab. **2013**;17(6):969–76.

35. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: Pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. Transl Res. **2014**;164(4):323–35.

36. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. Circ Res. **2020**;126(6):789–806.

37. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. **2021**;42(34):3227–337.

38. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. **2023**;79(6):1542–56.

39. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. **2020**;73(1):202–9.

40. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. Circulation. **2018**;137(13):1391–406.

41. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Gut. **2020**;69(9):1691–705.

42. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. **2018**;6(9):714–24.

43. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol. **2013**;168(5):4761–8.

44. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. J Clin Invest. **2019**;129(10):3978–89.

45. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. Obes Rev. **2014**;15(6):504–15.

46. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. **2016**;23(9):956–66.

47. Zhao M, Zhang N, Wang M, Yao S, Wang C, Yun C, et al. Transitions in Metabolic Health and Onset Age of Cardiovascular Diseases. Am J Prev Med. **2023**;65(6):1059–68.

48. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de prevención cardiovascular. Rev Argent Cardiol. **2023**;91(3).

49. Giménez S, Arrupe M, Renna N, Stival JR, Cobo AL, Forte E, et al. Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular. Rev Fed Argent Cardiol. **2023**;52:4–14.

50. Ackermann MA, Salinas MV, Torresani M, Cappelletti AM, Cafaro L, Menéndez E, et al. Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en adultos en Argentina. Rev Soc Argent Diabetes. **2023**;57(3 Suppl):3–47.

51. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. **2023**;148(20):1606–35.

52. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnecaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease – 2025 Update. Endocr Pract. **2025**;31(11):1351–94.

53. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline: Overweight and obesity management (NG246). NICE [Internet]. London: NICE; **2025** [cited 2025 May 7]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng246

54. Ministerio de Salud de Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Abordaje Integral de la Obesidad en personas adultas. 2023 [Internet]. **2023** [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-11/guia_practica_clinica_nacional_sobre_abordaje_integral_obesidad_personas_adultas_14112023.pdf

55. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. **2003**;35(8):1381–95.

56. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure. J Gen Intern Med. **2001**;16(9):606–13.

57. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. Arch Intern Med. **2006**;166(10):1092–7.

58. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. **1992**;30(6):473–83.

59. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a Brief Measure to Assess Quality of Life in Obesity. Obes Res. **2001**;9(2):102–11.

60. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. **2008**;108(5):812–21.

61. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. **2006**;43(6):1317–25.

62. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. **2007**;45(4):846–54.

63. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. **2021**;384(11):989–1002.

64. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. **2022**;387(3):205–16.

65. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults. Obesity (Silver Spring). **2016**;24(2):516–25.