

Estado metabólico como predictor de enfermedad cardiovascular en una cohorte laboral: más allá del índice de masa corporal

Metabolic status as a predictor of cardiovascular disease in a working cohort: beyond body mass index

Juan Carlos BUSTAMANTE-RODRÍGUEZ^{1,2}, Fiorella E. ZUZUNAGA-MONTOYA³, Jhosmer BALLENA-CAICEDO^{1,2}, Lupita Ana Maria VALLADOLID-SANDOVAL^{1,2}, Luisa Erika Milagros VÁSQUEZ-ROMERO¹, Joan A. LOAYZA-CASTRO¹, Carmen Inés GUTIERREZ DE CARRILLO^{1,2}, Víctor Juan VERA-PONCE^{1,2}

1 Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas (UNTRM), Amazonas, Perú.

2 Facultad de Medicina (FAMED), Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas (UNTRM), Amazonas, Perú.

3 Universidad Continental Lima, Perú.

Recibido: 27/octubre/2024. Aceptado: 8/enero/2025.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una causa principal de morbilidad global. Recientes investigaciones sugieren que el estado metabólico podría ser un mejor predictor del riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal (IMC) por sí solo.

Objetivo: Evaluar los diferentes fenotipos metabólicos y el riesgo de desarrollar ECV en una cohorte de trabajadores.

Metodología: Estudio de cohorte observacional analítico retrospectivo con 4,158 trabajadores seguidos durante un máximo de 8 años. La variable respuesta fue la presencia de ECV, que se definió como la presencia del diagnóstico de accidente cerebro vascular o infarto por autorreporte. La combinación del estado metabólico y el IMC resultó en seis fenotipos: normopeso metabólicamente saludable (NMS), normopeso metabólicamente no saludable (NMNS), sobrepeso metabólicamente saludable (OBMSW), sobrepeso metabólicamente no saludable (OBMNSW), obesidad metabólicamente saludable (OBMS) y obesidad metabólicamente no saludable (OBMNS). Se calculó la incidencia de ECV y se uti-

lizaron modelos de regresión de Cox para estimar los hazard ratios (HR) ajustados.

Resultados: La incidencia global de ECV fue de 5.64 por 1000 personas-año. Comparado con el fenotipo NMS, los fenotipos metabólicamente no saludables mostraron un riesgo significativamente mayor de ECV: NMNS (HRa: 5.19, IC 95%: 1.29-20.84), OBMNSW (HRa: 7.07, IC 95%: 2.40-20.86), y OBMNS (HRa: 7.35, IC 95%: 2.43-22.21).

Discusión: Los hallazgos subrayan la importancia del estado metabólico, independientemente del IMC, en el desarrollo del ECV. Esto tiene implicaciones significativas para la práctica clínica y la salud pública, sugiriendo la necesidad de implementar evaluaciones metabólicas comprehensivas y estrategias de prevención personalizadas en todas las categorías de IMC, especialmente en el ámbito laboral.

PALABRAS CLAVE (DECS)

Salud cardiovascular, Prevención primaria, Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca, Predicción clínica, Salud Laboral.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are a leading cause of global morbidity and mortality. Recent research suggests that metabolic status could better predict cardiovascular risk than body mass index (BMI) alone.

Correspondencia:
Víctor Juan Vera-Ponce
vicvepo@gmail.com

Objective: To evaluate different metabolic phenotypes and the risk of developing CVD in a cohort of workers.

Methodology: A retrospective analytical observational cohort study with 4,158 workers followed for up to 8 years. The outcome variable was the presence of CVD, defined as the self-reported diagnosis of stroke or myocardial infarction. The combination of metabolic status and BMI resulted in six phenotypes: metabolically healthy normal weight (MHNW), metabolically unhealthy normal weight (MUNW), metabolically healthy overweight (MHOW), metabolically unhealthy overweight (MUOW), metabolically healthy obese (MHO), and metabolically unhealthy obese (MUO). CVD incidence was calculated, and Cox regression models were used to estimate adjusted hazard ratios (HR).

Results: The overall incidence of CVD was 5.64 per 1,000 person-years. Compared to the MHNW phenotype, metabolically unhealthy phenotypes showed a significantly higher risk of CVD: MUNW (aHR: 5.19, 95% CI: 1.29-20.84), MUOW (aHR: 7.07, 95% CI: 2.40-20.86), and MUO (aHR: 7.35, 95% CI: 2.43-22.21).

Conclusion: The findings underscore the importance of metabolic status, independent of BMI, in predicting cardiovascular risk. This has significant implications for clinical practice and public health, suggesting the need to implement comprehensive metabolic assessments and personalized prevention strategies across all BMI categories, especially in the workplace.

KEYWORDS (MESH)

Cardiovascular health, Primary prevention, Heart disease risk factors, Clinical prediction, Occupational health

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de morbilidad a nivel mundial, representando un desafío significativo para los sistemas de salud pública¹. Factores de riesgo tradicionales como la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes mellitus tipo 2 han sido ampliamente estudiados en relación con el desarrollo de ECV². Sin embargo, la heterogeneidad en la presentación clínica y el riesgo asociado a estos factores ha llevado a la identificación de fenotipos metabólicos distintos, que desafían la comprensión convencional de la relación entre la composición corporal y el riesgo cardiovascular³.

El concepto de fenotipos metabólicos ha ganado relevancia en la última década, distinguiendo entre individuos metabólicamente saludables y no saludables, independientemente de su índice de masa corporal (IMC)⁴. Esta categorización ha permitido identificar subgrupos de población que, a pesar de presentar un peso normal, exhiben alteraciones metabólicas significativas, como el fenotipo de peso normal metabólicamente no saludable, así como individuos con obesidad que mantienen un perfil metabólico favorable, lo que se denomina fenotipo de obesidad metabólicamente saludable⁵.

La llamada "paradoja de la obesidad" ha generado un debate considerable en la comunidad científica, sugiriendo que algunos individuos con obesidad podrían tener un menor riesgo cardiovascular que aquellos con peso normal pero perfil metabólico alterado⁶. Este fenómeno subraya la importancia de considerar no solo el IMC, sino también el estado metabólico en la evaluación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la estabilidad temporal de estos fenotipos y su impacto a largo plazo en el desarrollo de ECV siguen siendo objeto de investigación⁷.

En el contexto laboral, la evaluación y seguimiento del riesgo cardiovascular adquiere una dimensión adicional, dado el impacto potencial en la productividad, el absentismo y los costos asociados a la atención médica⁸. Los programas de salud ocupacional ofrecen una oportunidad única para el monitoreo longitudinal de los trabajadores, permitiendo la identificación temprana de cambios en el estado metabólico y la implementación de estrategias preventivas personalizadas⁹.

Es por ello por lo que el presente estudio tiene como objetivo evaluar la asociación entre los diferentes fenotipos metabólicos y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en una cohorte de trabajadores. Al examinar la incidencia de eventos cardiovasculares en relación con el estado metabólico y el IMC, este estudio busca contribuir a una comprensión más matizada del riesgo cardiovascular, con implicaciones potenciales para la estratificación del riesgo y la personalización de intervenciones preventivas en el ámbito laboral.

Este estudio se diseñó como una cohorte observacional analítica retrospectiva, basada en el análisis secundario de datos ocupacionales recopilados durante el período comprendido entre 2013 y 2022. El diseño y la presentación de los resultados se han realizado siguiendo las directrices STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para garantizar una comunicación clara y completa de esta investigación¹⁰.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de investigación

Población, muestra y criterios de elegibilidad

La población de estudio estuvo constituida por trabajadores de múltiples empresas sometidos a evaluaciones ocupacionales anuales. Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron a aquellos trabajadores que contaban con registros completos de las variables de interés para el estudio; además los participantes seleccionados debían contar con al menos dos evaluaciones ocupacionales conse-

cutivas, garantizando así un seguimiento mínimo de un año. Mientras que se excluyó a los que presentaban alguna ECV al inicio del estudio.

Es importante señalar que, una vez que un trabajador era diagnosticado con el evento, era retirado del seguimiento activo. Los datos recopilados posterior a este diagnóstico no se incluyeron en el análisis subsecuente, evitando así posibles sesgos en la evaluación de la incidencia y la asociación buscada.

Variables y medición

La variable respuesta fue la presencia de ECV. Esta se definió como la presencia del diagnóstico de accidente cerebrovascular (ACV) o infarto durante el periodo de seguimiento. El diagnóstico de ACV e infarto se efectuó mediante un proceso de autoinforme, en el cual el trabajador comunicaba si le ocurrió o no el evento.

La variable dependiente fue la incidencia de enfermedad cardiovascular, definida como el diagnóstico de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular durante el período de seguimiento. Esta información se obtuvo mediante autoinforme de los participantes durante las evaluaciones periódicas.

La variable principal fue el estado metabólico, categorizado como saludable o no saludable^{11,12}. Este define un estado metabólico no saludable como la presencia de dos o más de las siguientes alteraciones: obesidad abdominal según la circunferencia de cintura (CA) (≥ 88 cm en mujeres, ≥ 102 cm en hombres), hiperglucemia (glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL), hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayunas > 150 mg/dL), hipercolesterolemia (colesterol total en ayunas ≥ 200 mg/dL), o presión arterial elevada si la sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg o diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg.

Como variable de estratificación se utilizó el IMC, calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud, se establecieron tres categorías: peso normal (IMC < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²). La combinación del estado metabólico y el IMC resultó en seis fenotipos: normopeso metabólicamente saludable (NMS), normopeso metabólicamente no saludable (NMNS), sobrepeso metabólicamente saludable (OBMSW), sobrepeso metabólicamente no saludable (OBMNSW), obesidad metabólicamente saludable (OBMS) y obesidad metabólicamente no saludable (OBMNS).

Adicionalmente, se consideraron las siguiente covariables, como sexo (masculino y femenino), edad (18 a 59 años, de 60 años a más), las variables fumador, consumo de alcohol y trabajo nocturnos, se clasificaron como variables nominales dicotómicas en respuestas de si y no; por último, la variable tiempo sentado se clasificó en tiempo sentado más de 4 horas y tiempo sentado hasta 4 horas.

Procedimientos

La recolección de datos se realizó en el contexto de evaluaciones ocupacionales rutinarias, que incluían exámenes de ingreso, periódicos y de cese laboral. Cada evaluación comenzaba con el registro de información demográfica y laboral por parte del trabajador en su historia clínica.

Las mediciones de presión arterial se efectuaron utilizando dispositivos oscilométricos calibrados. Se tomaron tres mediciones en el brazo derecho del trabajador en posición sentada, con intervalos de cinco minutos. La presión arterial final se calculó como el promedio de las dos últimas mediciones.

La evaluación antropométrica incluyó mediciones de peso, talla y circunferencia de cintura abdominal. El peso se registró con una báscula electrónica calibrada, mientras que la altura se midió con un estadiómetro, con el trabajador descalzo sobre una superficie plana. La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica flexible en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca.

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción tras un ayuno de 8 a 12 horas. Estas muestras se analizaron para determinar los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol total.

Un médico ocupacional realizó una evaluación clínica que incluyó una anamnesis detallada sobre antecedentes patológicos personales y familiares, así como hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo, patrones de sueño y actividad física). Esta evaluación se complementó con un examen físico completo.

Toda la información recopilada se registró en la historia clínica del trabajador y se ingresó en una base de datos electrónica por el personal de la clínica. No se implementó un procedimiento de cegamiento, ya que los datos se recolectaron como parte de la atención ocupacional rutinaria, sin un propósito de investigación específico en el momento de la recolección.

Adicionalmente, es importante señalar que todos los equipos utilizados para las mediciones antropométricas y bioquímicas se calibraron periódicamente según las recomendaciones del fabricante y las normas vigentes. La balanza se verificó con pesas patrón certificadas antes del inicio del estudio y cada 6 meses para asegurar su exactitud. El estadiómetro fue revisado antes de cada sesión de medición para confirmar su verticalidad y el correcto desplazamiento del tope. Así mismo, el esfigmomanómetro automático empleado para la medición de la presión arterial fue calibrado de acuerdo con las directrices de la Asociación Americana del Corazón, utilizando un manómetro patrón certificado al inicio del estudio y tras cada 200 mediciones o cuando existió sospecha de variación. Finalmente, las determinaciones bioquímicas (glucemia, perfil lipídico) se realizaron en un laboratorio clínico certificado que sigue protocolos estandarizados de control interno y externo de calidad. El laboratorio utilizó calibradores trazables a estándares internacionales y controles internos diarios, así como evaluaciones periódicas.

dicas por programas externos de aseguramiento de la calidad, garantizando la reproducibilidad y exactitud de los resultados analíticos.

Análisis estadísticos

El análisis estadístico se realizó utilizando el software R (versión 4.1.0 o superior). Inicialmente, los datos recopilados en hojas de cálculo de Excel se sometieron a un proceso exhaustivo de limpieza y validación para garantizar la calidad de la información.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características basales de la población de estudio. Para las variables categóricas, se presentaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables continuas se calcularon medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

Se calculó la densidad de incidencia de enfermedad cardiovascular por 1000 personas-año de seguimiento para cada uno de los fenotipos metabólicos definidos (NMS, NMNS, OBMSW, OBMNSW, OBMS, OBMNS). Para cada estimación, se proporcionaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se generaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para visualizar la progresión temporal de los eventos cardiovasculares en cada fenotipo.

Para evaluar la asociación entre los fenotipos metabólicos y el riesgo de enfermedad cardiovascular, se construyeron modelos de regresión de Cox. Se obtuvieron tanto los hazard ratios crudos (HRc) como los ajustados (HRa), acompañados de sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El modelo ajustado incluyó variables potencialmente confusoras identificadas a priori, como edad, sexo, tabaquismo y nivel de actividad física.

La selección de variables para el modelo ajustado se basó en un análisis utilizando un Gráfico Acíclico Dirigido, que permitió identificar las verdaderas variables confusoras en la relación entre los fenotipos metabólicos y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los análisis se llevaron a cabo utilizando los paquetes 'survival', 'ggplot2', y 'tidyverse' en R. Este enfoque analítico nos permitió examinar de manera comprehensiva la relación entre los fenotipos metabólicos y el riesgo de enfermedad cardiovascular, controlando adecuadamente por los factores de confusión identificados.

Aspectos éticos

La presente investigación se condujo bajo la aprobación formal del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza, así como la autorización expresa de la clínica ocupacional, para el uso de su base de datos de trabajadores. Se implementaron medidas estrictas de protección de datos, incluyendo la anonimización completa de la información para eliminar cualquier posibilidad de

identificación individual. El acceso a los datos fue rigurosamente controlado, limitándose exclusivamente al equipo de investigación principal, lo que garantizó la máxima confidencialidad de la información utilizada en el estudio.

Considerando la naturaleza retrospectiva y observacional de la investigación, que utilizó datos previamente recolectados como parte de la atención médica ocupacional rutinaria, no se requirió la obtención de consentimiento informado adicional. Todos los análisis y la presentación de resultados se realizaron a nivel agregado, preservando el anonimato de los participantes. En línea con los principios de transparencia científica y reproducibilidad, los datos anonimizados empleados en este estudio se han puesto a disposición de la comunidad científica a través de un repositorio de acceso abierto¹³. Este enfoque no solo asegura el cumplimiento de los estándares éticos internacionales, sino que también contribuye al avance del conocimiento en salud ocupacional de una manera ética y transparente.

RESULTADOS

En este estudio, la muestra total fue de 4 159 participantes. El 5,29%, 19,58% y 14,57% presentaron NMNS, OBMNSW y OBMNS. Mientras que el 31,07%, 48,22% y el 20,71%; tienen normopeso, sobrepeso y obesidad. El 79,44% era de sexo masculino. En cuanto al tipo de ocupación se encontró una mayor cantidad era de oficina (56,35%), seguida del físico-manual (35,04%). En cuanto a la edad, solo el 7,48% tenía edad mayor o igual a 60 años. El resto de los resultados lo pueden ver en la tabla 1.

La figura 1 ilustra las distribuciones de varios parámetros metabólicos en relación con el ECV. En general, se observa que la CA, IMC, colesterol, glucosa, PAS, PAD y triglicéridos presentan medianas más elevadas en el grupo con ECV. La dispersión de los datos es también generalmente mayor en este grupo, particularmente para glucosa, PAS, PAD y triglicéridos. Las diferencias más pronunciadas se aprecian en los triglicéridos y la presión arterial, con distribuciones claramente desplazadas hacia valores más altos en el grupo con ECV. Aunque el IMC muestra una diferencia menos marcada, sigue siendo ligeramente superior en aquellos con ECV.

La Figura 2 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la incidencia de ECV según los diferentes estados metabólicos a lo largo de 8 años de seguimiento. Se observa una clara divergencia entre los grupos metabólicamente saludables (NMS, OBMSW, OBMS) y los no saludables (NMNS, OBMNSW, OBMNS). Los grupos metabólicamente no saludables, especialmente OBMNSW y OBMNS, muestran una disminución más rápida y pronunciada en la supervivencia libre de ECV, con caídas notables a partir del tercer año. En contraste, los grupos metabólicamente saludables mantienen una supervivencia más alta y estable a lo largo del tiempo. Notablemente, el grupo NMNS muestra una tendencia de su-

Tabla 1. Características de los participantes al inicio del estudio

Características	n = 4,158
Sexo	
Femenino	855 (20,56%)
Masculino	3,303 (79,44%)
Edad (años)	38.86 (12,23)
Grupos de edad	
18 - 59 años	3 847 (92,52%)
60 años o más	311 (7,48%)
Tipos de ocupación	
Oficina	2,343 (56,35%)
Trabajo físico o manual	1 457 (35,04%)
Servicio al cliente o ventas	20 (0,48%)
Profesionales de salud	73 (1,76%)
Servicios sociales	265 (6,37%)
Tiempo sentado	
Hasta 4 horas	2 183 (52,50%)
Más de 4 horas	1 975 (47,50%)
Trabajo nocturno	
No	3 858 (92,78%)
Sí	300 (7,22%)
Estado de fumador	
No	2 492 (59,93%)
Sí	1 666 (40,07%)
Consumo de alcohol	
No	2 097 (50,43%)
Sí	2 061 (49,57%)
CA	91,42 (10,72)
PAS	111,75 (12,52)
PAD	72,64 (16,47)

n (%), Media (DE).

CA: Circunferencia Abdominal, PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica. NMS: Normopeso Metabólicamente Saludable, NMNS: Normopeso Metabólicamente No Saludable, OBMSW: Sobrepeso Metabólicamente Saludable, OBMNSW: Sobrepeso Metabólicamente No Saludable, OBMS: Obesidad Metabólicamente Saludable, OBMNS: Obesidad Metabólicamente No Saludable.

Características	n = 4,158
Glucosa en ayunas	94,67 (23,33)
Niveles de colesterol	195,67 (37,61)
Niveles de triglicéridos	144,41 (80,16)
Obesidad abdominal	
No	3 227 (77,61%)
Sí	931 (22,39%)
Presión arterial alta	
No	3 805 (91,51%)
Sí	353 (8,49%)
Hiperglicemia	
No	3,342 (80,38%)
Sí	816 (19,62%)
Hipertrigliceridemia	
No	2 595 (62,41%)
Sí	1 563 (37,59%)
Hipercolesterolemia	
No	2 360 (56,76%)
Sí	1 798 (43,24%)
Estado nutricional	
Normopeso	1 292 (31,07%)
Sobrepeso	2 005 (48,22%)
Obesidad	861 (20,71%)
Estado metabólico	
NMS	1 072 (25,78%)
NMNS	220 (5,29%)
OBMSW	1 191 (28,64%)
OBMNSW	814 (19,58%)
OBMS	255 (6,13%)
OBMNS	606 (14,57%)

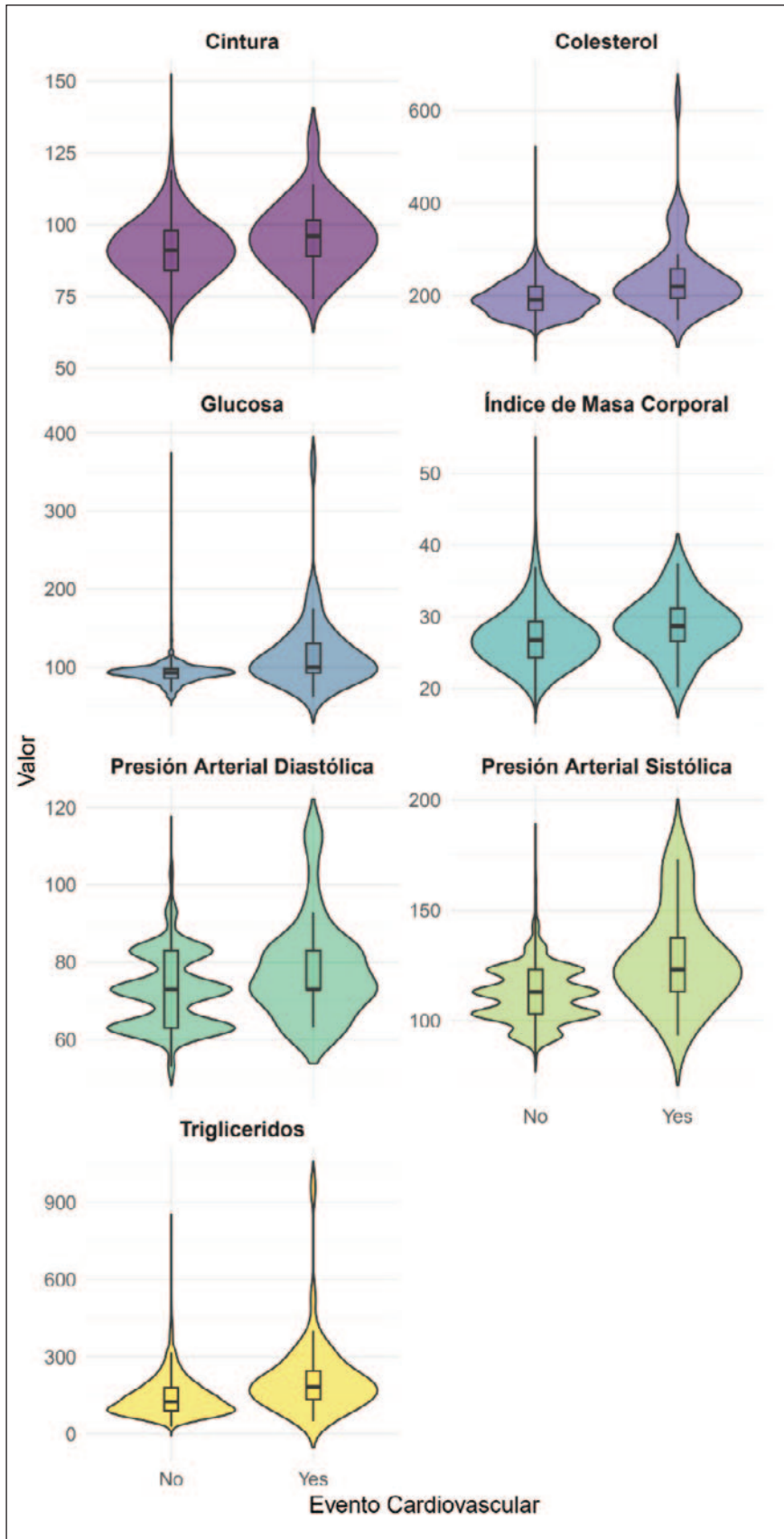


Figura 1. Diagramas de violín comparativos de parámetros metabólicos según el ECV

pervivencia intermedia, sugiriendo un riesgo elevado incluso en ausencia de obesidad. Al final del seguimiento, los grupos no saludables presentan una supervivencia acumulada considerablemente menor en comparación con sus contrapartes saludables, independientemente del IMC.

La tabla 2 muestra la incidencia global de ECV fue de 5.64 por 1000 personas-año (IC 95%: 4.26 - 7.02). Los fenotipos metabólicamente no saludables mostraron incidencias notablemente más altas en comparación con sus contrapartes saludables, siendo la más elevada para el grupo de OBMNS con 9.19 por 1000 personas-año (IC 95%: 4.54 - 13.84). En el análisis ajustado, todos los fenotipos metabólicamente no saludables mostraron riesgos en el grupo OBMNS (HRa: 7.35, IC 95%: 2.43 - 22.21), seguido de cerca por el grupo de OBMNSW (HRa: 7.07, IC 95%: 2.40 - 20.86) y NMNS (HRa: 5.19, IC 95%: 1.29 - 20.84) en comparación con el grupo de referencia (NMS).

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

Este estudio reveló diferencias significativas en el riesgo de ECV entre los distintos fenotipos metabólicos. Los individuos con fenotipos metabólicamente no saludables presentaron un riesgo considerablemente mayor de ECV en comparación con el grupo de referencia de NMS. Notablemente, el grupo de OBMNS mostró el riesgo más elevado, seguido de cerca por el grupo de OBMNSW. Incluso el grupo de NMNS exhibió un riesgo significativamente elevado, subrayando la importancia del estado metabólico independientemente del índice de masa corporal en la predicción del riesgo cardiovascular.

Estados metabólicos como riesgo de ECV

Este estudio reveló una asociación significativa entre los estados metabólicos no saludables y un mayor riesgo de ECV, independientemente del IMC. Los individuos con fenotipos metabólicamente no saludables, incluyendo aquellos con

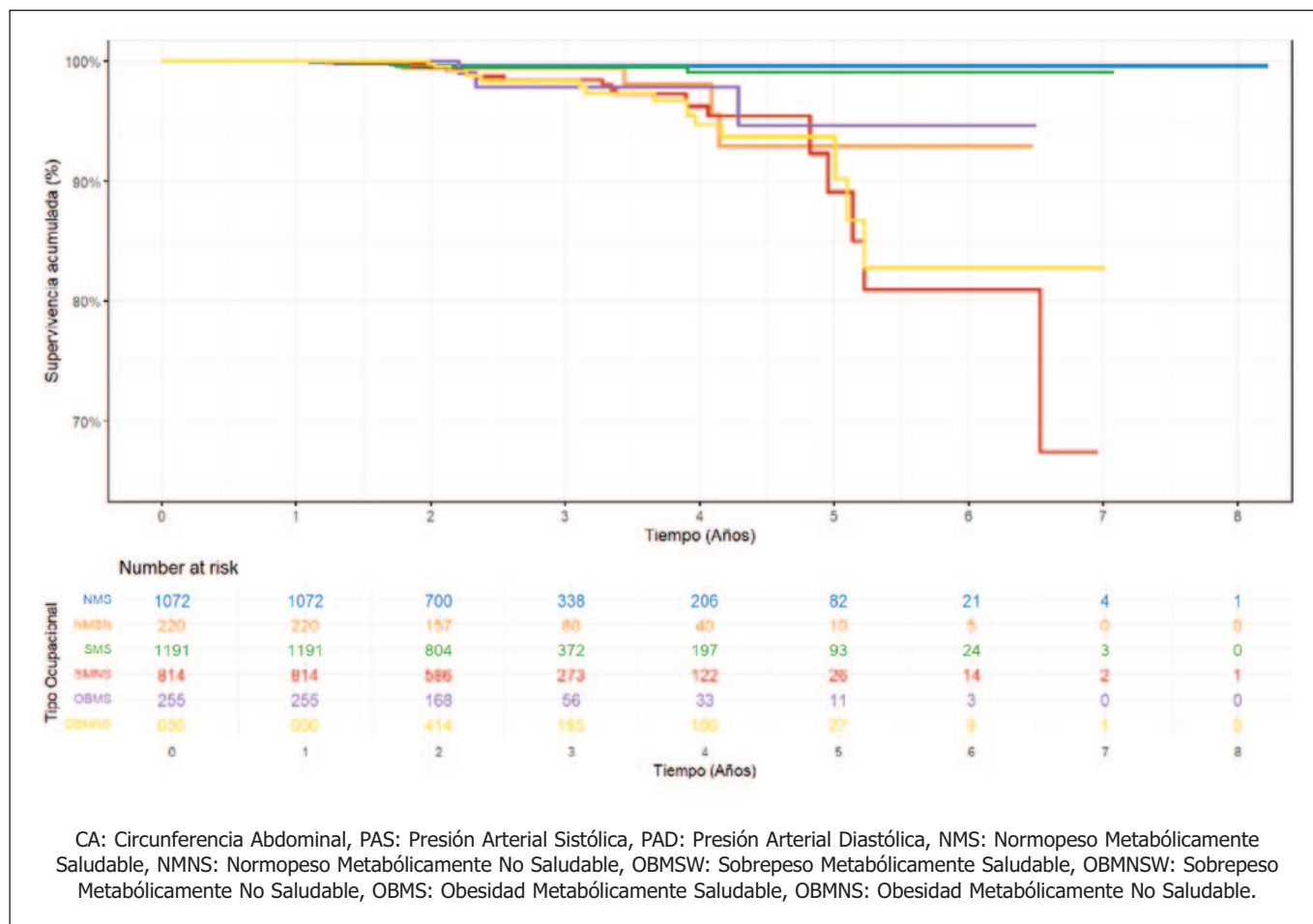


Figura 2. Curva de supervivencia de incidencia de ECV por cada estado metabólico

Tabla 2. Tasas de incidencia y riesgo de los estados metabólicos para ECV

Características	Incidencia por 1000 personas – año (IC 95%)	Número de casos	Tiempo de seguimiento (años)	HRc (IC 95%)	HRa (IC 95%)*
Incidencia de ECV	5,64 (4,26 – 7,02)	64	11350,46	—	—
Estado metabólico					
NMS	1,38 (0,03 - 2,73)	4	2896,89	Ref,	Ref,
NMNS	6,51 (0,13 - 12,90)	4	614,04	4,39 (1,08 - 17,82)	5,19 (1,29 - 20,84)
OBMSW	1,86 (0,37 - 3,36)	6	3218,09	1,05 (0,29 - 3,73)	1,36 (0,38 - 4,82)
OBMSWSW	8,56 (4,71 - 12,41)	19	2219,58	4,44 (1,47 - 13,38)	7,07 (2,40 - 20,86)
OBMS	4,71 (0,01 - 10,04)	3	636,88	3,37 (0,75 - 15,19)	4,17 (0,93 - 18,68)
OBMSNS	9,19 (4,54 - 13,84)	15	1631,83	4,66 (1,52 - 14,31)	7,35 (2,43 - 22,21)

* modelo ajustado por edad, sexo, consumo de alcohol, fumador. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. HRc: Hazard ratio crudo; HRa: Hazard ratio ajustado. CA: Circunferencia Abdominal, PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica, NMS: Normopeso Metabólicamente Saludable, NMNS: Normopeso Metabólicamente No Saludable, OBMSW: Sobrepeso Metabólicamente Saludable, OBMSWSW: Sobrepeso Metabólicamente No Saludable, OBMS: Obesidad Metabólicamente Saludable, OBMSNS: Obesidad Metabólicamente No Saludable.

NMNS, OBMNSW y OBMNS, mostraron un riesgo significativamente elevado de ECV en comparación con el grupo de referencia de NMS. Estos hallazgos están en línea con los reportados por Eckel et al.⁷ en un estudio prospectivo a gran escala, donde se observó que el estado metabólico no saludable se asociaba con un mayor riesgo de ECV en todas las categorías de IMC.

Particularmente notable fue el hallazgo de que los individuos con NMNS presentaron un riesgo sustancialmente elevado de ECV (HRa: 5.19, IC 95%: 1.29 - 20.84). Este resultado subraya la importancia de considerar el estado metabólico más allá del simple IMC en la evaluación del riesgo cardiovascular. Estudios previos, como el de Caleyachetty et al.¹⁴, han reportado hallazgos similares, sugiriendo que el fenotipo NMNS podría representar un "subtipo oculto" de alto riesgo que a menudo pasa desapercibido en la práctica clínica convencional.

El fenómeno de la OBMS ha sido objeto de considerable debate en la literatura científica. Los resultados del presente estudio mostraron que, aunque los individuos con OBMS tenían un riesgo menor que aquellos con OBMNS, aún presentaban un riesgo elevado de ECV en comparación con el grupo NMS (HRa: 4.17, IC 95%: 0.93 - 18.68). Estos hallazgos son consistentes con un metaanálisis reciente de Eckel et al.¹⁵, que concluyó que el fenotipo OBMS no es benigno y aún conlleva un riesgo cardiovascular incrementado a largo plazo.

Es importante destacar que nuestro estudio, al igual que otros estudios longitudinales como el de Mongraw-Chaffin et al.¹⁶, sugiere que el riesgo asociado con los estados metabólicos no saludables persiste y posiblemente se incrementa con el tiempo. La incidencia acumulada de ECV en los grupos metabólicamente no saludables mostró una divergencia creciente respecto al grupo NMS a lo largo del período de seguimiento, lo que subraya la importancia de intervenciones tempranas y sostenidas para mejorar el perfil metabólico.

Los mecanismos subyacentes a la asociación entre estados metabólicos no saludables y riesgo de ECV son complejos y multifactoriales. La resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la disfunción del tejido adiposo se han propuesto como factores clave¹⁷. Neeland et al.¹⁸ han sugerido que la distribución de la grasa corporal, particularmente la adiposidad visceral y ectópica, podría ser un determinante más importante del riesgo metabólico y cardiovascular que la masa grasa total. Esto podría explicar, en parte, el elevado riesgo observado en individuos NMNS, quienes podrían tener una distribución de grasa desfavorable a pesar de un IMC normal.

Los hallazgos encontrados tienen implicaciones importantes para la práctica clínica y la salud pública. Sugieren que las estrategias de prevención cardiovascular deberían enfocarse no solo en el control del peso, sino también en la optimización del perfil metabólico en todas las categorías de IMC. La implementación de evaluaciones más comprehensi-

vas del riesgo metabólico, que vayan más allá del simple IMC, podría mejorar la identificación de individuos en alto riesgo de ECV, incluyendo aquellos con peso normal pero perfil metabólico desfavorable².

Es así como es interesante que un hallazgo fundamental de nuestro estudio es que el IMC por sí solo parece ser insuficiente para predecir con precisión el riesgo cardiovascular. Los resultados subrayan que es el componente metabólico el que juega un papel decisivo en el desarrollo de ECV, independientemente de la categoría de peso. Esta observación se alinea con las conclusiones de Lavie et al.⁴, quienes argumentan que la "calidad" metabólica del tejido adiposo es más relevante que su cantidad para determinar el riesgo cardiovascular. Nuestros datos muestran que individuos con NMNS tienen un riesgo significativamente mayor de ECV comparado con aquellos de NMS, mientras que algunos individuos con OBMS presentan un riesgo menor que sus contrapartes no saludables. Esto sugiere que los marcadores metabólicos, como la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación crónica, podrían ser los verdaderos impulsores del riesgo cardiovascular¹⁹. Stefan et al.²⁰ han propuesto que la distribución de la grasa corporal y la funcionalidad del tejido adiposo son determinantes cruciales del estado metabólico y, por ende, del riesgo cardiovascular, más allá del simple IMC. Por lo tanto, nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de un enfoque más matizado en la evaluación del riesgo cardiovascular, que incorpore marcadores metabólicos junto con medidas antropométricas tradicionales para una estratificación más precisa del riesgo y una intervención más efectiva en la prevención de ECV.

Importancia del estudio para la salud pública

Los hallazgos de nuestro estudio tienen implicaciones significativas para la salud pública, especialmente en la prevención y manejo de ECV. Nuestros resultados subrayan la necesidad de reconsiderar los enfoques actuales de estratificación del riesgo cardiovascular. La observación de que individuos NMNS presentan un riesgo elevado de ECV sugiere que las estrategias de screening basadas únicamente en el IMC podrían estar pasando por alto a un grupo significativo de población en riesgo. Es decir, es crucial aumentar la conciencia sobre la importancia del estado metabólico más allá del peso corporal.

En cuanto a los programas de prevención de ECV, nuestro estudio resalta la importancia de un enfoque más personalizado. Los resultados sugieren que las intervenciones no deberían centrarse exclusivamente en la pérdida de peso, sino también en la mejora del perfil metabólico en todas las categorías de IMC. Además, la relevancia en el ámbito laboral es particularmente notable. Nuestros hallazgos apoyan la implementación de programas de salud laboral que vayan más allá de las evaluaciones tradicionales de IMC, incorporando cribados metabólicos regulares. Justamente, los lugares sugieren que los lugares de trabajo ofrecen una oportunidad única

para implementar intervenciones de salud a gran escala, como otros estudios lo han señalado²¹⁻²³.

Desde una perspectiva de políticas de salud pública, nuestro estudio subraya la necesidad de un cambio de paradigma en la prevención cardiovascular a nivel poblacional. Las políticas actuales podrían beneficiarse de estrategias dirigidas a mejorar la salud metabólica en todas las categorías de peso, alineándose con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para un enfoque integrado en la prevención de enfermedades no transmisibles.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias fortalezas notables, incluyendo un tamaño de muestra considerable (n=4,158) y un seguimiento longitudinal de hasta 8 años, lo que permite una evaluación robusta de la incidencia de ECV en diferentes fenotipos metabólicos. La inclusión de una población trabajadora diversa aumenta la generalización de los resultados a entornos laborales similares. Además, la clasificación detallada de los fenotipos metabólicos basada en múltiples parámetros proporciona una evaluación más completa que los estudios que se basan únicamente en el IMC. Sin embargo, el estudio también tiene limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, la naturaleza observacional del diseño limita la capacidad de establecer relaciones causales directas. Segundo, aunque se ajustaron varios factores de confusión, no se puede descartar la influencia de variables no medidas. La definición de salud metabólica utilizada, aunque basada en criterios establecidos, puede diferir de otros estudios, lo que podría afectar la comparabilidad de los resultados. Además, el autorreporte de ECV podría introducir un sesgo de información, aunque se hizo un esfuerzo por verificar estos eventos mediante registros médicos cuando fue posible.

Una potencial limitación de este estudio es la composición demográfica de la muestra, con una predominancia masculina (79.44%) que podría afectar la generalización de los resultados a otros grupos poblacionales. Sin embargo, es importante contextualizar esta distribución dentro del marco laboral formal del país. Estudios previos han reportado que, en el sector laboral formal nacional, solo aproximadamente el 20% son mujeres²⁴. Por lo tanto, nuestra muestra refleja con bastante precisión la realidad del mercado laboral formal del país.

Conclusiones y recomendaciones

En conclusión, el estudio demuestra que el estado metabólico es un factor crucial en la predicción del riesgo de ECV, independientemente del IMC. Los fenotipos metabólicamente no saludables, incluyendo NMNS, OBMNSW y OBMNS, presentan un riesgo significativamente elevado de ECV en comparación con NMS. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un cambio de paradigma en la evaluación y manejo del riesgo cardiovascular, más allá del enfoque tradicional basado en el IMC.

Frente a ello, se recomienda la implementación de cribados metabólicos comprehensivos en la práctica clínica y los programas de salud ocupacional, con especial atención a los individuos NMNS que podrían pasar desapercibidos en las evaluaciones estándar. Si bien las intervenciones de salud pública se deben enfocar la reducción de peso, también este debe ser dirigido en mejorar el perfil metabólico, independiente del IMC. En el ámbito laboral, sugerimos la implementación de programas que promuevan la salud metabólica a través de intervenciones en el estilo de vida, adaptadas al perfil de riesgo individual. Para futuras investigaciones, se recomiendan estudios longitudinales más extensos que examinen la estabilidad de los fenotipos metabólicos a lo largo del tiempo y su impacto en la incidencia de ECV, así como ensayos de intervención que evalúen la eficacia de estrategias dirigidas a mejorar el estado metabólico en la reducción del riesgo cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a los miembros de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas (UNTRM), Amazonas, Perú, por su apoyo y contribuciones durante la realización de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Visseren FLJ, 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. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
3. Stefan N, Schick F, Häring H-U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292-300. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.008
4. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1506-31. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1037
5. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. doi:10.1210/edrv/bnaa004
6. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1074-86. doi:10.1093/cvr/cvx106
7. 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. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2

8. Goetzel RZ, Pei X, Tabrizi MJ, Henke RM, Kowlessar N, Nelson CF, et al. Ten modifiable health risk factors are linked to more than one-fifth of employer-employee health care spending. *Health Aff Proj Hope*. 2012;31(11):2474–84. doi:10.1377/hlthaff.2011.0819
9. Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, Lavie CJ, et al. Healthy Lifestyle Interventions to Combat Noncommunicable Disease—A Novel Nonhierarchical Connectivity Model for Key Stakeholders: A Policy Statement From the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1082–103. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.001
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806–8. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD
11. Gómez-Zorita S, Queralt M, Vicente MA, González M, Portillo MP. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review. *J Physiol Biochem*. 2021;77(1):175–89. doi:10.1007/s13105-020-00781-x
12. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)—Review of Diagnostic Criteria. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):624. doi:10.3390/ijerph19020624
13. Vera Ponce VJ. Database Ocupacional [Internet]. figshare; 2024 [citado el 24 de septiembre de 2024]. p. 8073963 Bytes. doi:10.6084/M9.FIGSHARE.27098296
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. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763
15. Eckel N, Meidtnr 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. doi:10.1177/2047487315623884
16. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, Vaidya D, Burke GL, Woodward M, et al. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against Metabolically Healthy Obesity From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4117–24. doi:10.1210/jc.2016-2460
17. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardio-metabolic-Based Chronic Disease, Addressing Knowledge and Clinical Practice Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):539–55. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.046
18. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715–25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1
19. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):944–53. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2
20. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–62. doi:10.1016/S2213-8587(13)70062-7
21. Sorensen G, McLellan D, Dennerlein JT, Pronk NP, Allen JD, Boden LI, et al. Integration of health protection and health promotion: rationale, indicators, and metrics. *J Occup Environ Med*. 2013;55(12 Suppl):S12-18. doi:10.1097/JOM.0000000000000032
22. Salma BA. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and abdominal obesity and related metabolic risk: Mediterranean diet and obesity with metabolic disorder. *Nutr Clínica Dietética Hosp*. 2024;44(4). doi:10.12873/444abu
23. Flores MEF, Maldonado MPP, Díaz JR, Rutti YYG. Efecto de una intervención nutricional en los conocimientos, consumo de alimentos, indicadores antropométricos y bioquímicos en adultos con diabetes mellitus tipo II en Perú. *Nutr Clínica Dietética Hosp*. 2024;44(4). doi:10.12873/444fernandez
24. Pérez Coaguila J. Tendencias del empleo formal privado de Perú: un análisis con planilla electrónica (2008-2018). *Rev Latinoam Desarro Económico*. 2019;(32):33–55.