



Original

## Paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro RICA<sup>☆</sup>

Joan Carles Trullàs <sup>a,\*</sup>, Francesc Formiga <sup>b</sup>, Manuel Montero <sup>c</sup>, Alicia Conde <sup>d</sup>, Jesús Casado <sup>e</sup>, Francisco Javier Carrasco <sup>f</sup>, Jesús Díez <sup>g</sup> y Luís Miguel Ceresuela <sup>h</sup>, Grupo RICA<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Jaume de Olot, Universitat de Girona, Girona, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Henares, Madrid, España

<sup>f</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>g</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Rayo Villanova, Zaragoza, España

<sup>h</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General de l'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de febrero de 2011

Aceptado el 24 de marzo de 2011

On-line el 29 de junio de 2011

#### Palabras clave:

Obesidad

Insuficiencia cardiaca

Paradoja de la obesidad

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La obesidad es un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca (IC). De forma paradójica se ha descrito que el índice de masa corporal (IMC) se asocia de forma inversa con la mortalidad. El objetivo de este estudio es analizar si existe relación entre el IMC y la mortalidad en una cohorte de pacientes con IC.

**Pacientes y método:** Analizamos desde el Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca (RICA, estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo) los pacientes admitidos de forma consecutiva por IC en servicios de Medicina Interna de hospitales españoles (entre marzo de 2008 y septiembre de 2009). Se clasificaron los pacientes según las categorías de IMC de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**Resultados:** Se incluyeron 712 pacientes, 54% mujeres, con una media de edad de 77,3 años. La cardiopatía hipertensiva fue la causa más frecuente de IC, pero con diferencias según categoría de IMC, siendo la cardiopatía valvular más frecuente en pacientes con exceso de peso y la isquémica en pacientes con normopeso. La fracción de eyección media fue del 50,2% y mayor para categorías más altas de IMC. Los valores de péptidos natriuréticos fueron menores en los grupos con mayor IMC ( $p < 0,05$ ). La mortalidad global al año fue del 13,9% y significativamente menor con el aumento del IMC: en sujetos con normopeso 20,4%, en sobrepeso 14,7% y en aquellos con obesidad 8,5% ( $p < 0,01$ ). En el análisis multivariante el sobrepeso se asoció de forma independiente y significativa a un aumento en la mortalidad respecto a la obesidad: riesgo relativo (RR) 3,05 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,24-7,54).

**Conclusiones:** Un mayor IMC se asoció a menores valores de péptidos natriuréticos y a menor mortalidad.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Paradox of obesity in heart failure: Results from the Spanish RICA Registry

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Obesity

Heart failure

Obesity paradox

**Background and objectives:** Obesity is a risk factor for heart failure (HF). Paradoxically, it has been described that body mass index (BMI) is inversely associated with mortality. The aim of this study was to analyse the relationship between BMI and mortality in a cohort of patients with HF.

**Patients and methods:** All patients included in the RICA Registry between March 2008 and September 2009 were analysed. RICA is a multicenter, prospective cohort study that includes patients admitted for decompensated HF in Spanish Internal Medicine Services. Patients were divided according to the WHO body weight categories.

\* Los resultados de este trabajo fueron presentados, en parte, en el XXXI Congreso de la SEMI, Oviedo, noviembre 2010. Abstract IC-6.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jctv5153@comg.cat](mailto:jctv5153@comg.cat) (J.C. Trullàs).

◇ Los componentes del grupo están relacionados en el Anexo 1.

**Results:** 712 patients were included; 54% were women and mean age was 77.3 years. Hypertensive cardiopathy was the most common etiology of HF with some differences according to BMI categories, being valvular disease more frequent among obese and overweight patients and ischemic HF among normal weight patients. Mean left ventricle ejection fraction was 50.2% and it was higher among higher BMI categories. Natriuretic peptide levels were significantly lower among higher BMI categories ( $P < .05$ ). Overall mortality after one-year of follow-up was 13.9% and it was significantly lower among higher BMI categories: normal BMI 20.4%, overweight 14.7% and obesity 8.5% ( $P < .01$ ). In the multivariate analysis, overweight was significantly and independently associated with an increased mortality risk in comparison with obesity: RR 3.05 (IC95% 1.24-7.54).

**Conclusions:** An increase in BMI was associated with lower levels of natriuretic peptides and lower mortality.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El exceso de peso es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca –IC–) y de incremento de la mortalidad, por lo que los esfuerzos de las autoridades sanitarias han estado siempre encaminados a la promoción de la pérdida de peso en la población general<sup>1-3</sup>. A pesar de ello, son cada vez más frecuentes las evidencias a favor de que el exceso de peso conlleva un menor riesgo de eventos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluyendo la IC. Este novedoso y al mismo tiempo controvertido fenómeno ha recibido el nombre de «paradoja de la obesidad». Así, en los últimos años han ido apareciendo diferentes estudios con inclusión de un gran número de pacientes, que han puesto de manifiesto evidencias a favor de la existencia de este fenómeno. La mayoría de estudios son análisis *a posteriori* de ensayos clínicos o estudios de cohortes diseñados con otros objetivos o estudios de cohortes retrospectivos<sup>4-8</sup>.

Oreopoulos et al<sup>4</sup> analizaron en un metaanálisis nueve de estos estudios, incluyendo un total de 28.000 pacientes, y llegaron a la conclusión de que los pacientes con sobrepeso y obesidad tenían un menor riesgo de muerte en comparación con los pacientes con normopeso, con un riesgo relativo (RR) de 0,84 y 0,67, respectivamente. Además, el pronóstico fue más favorable en los pacientes con obesidad en comparación con los pacientes con sobrepeso. Datos procedentes del registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), que incluye más de 100.000 hospitalizaciones por IC de 237 hospitales norteamericanos, pusieron de manifiesto esta relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por IC, observando que la mortalidad se reducía a medida que se incrementaba el IMC y estableciendo que por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento de IMC la mortalidad se reducía un 10%<sup>9</sup>. Otros estudios han evidenciado también un incremento en la mortalidad en pacientes con valores muy elevados de IMC (superiores a 45 kg/m<sup>2</sup>), existiendo la posibilidad de que la relación entre IMC y supervivencia dibuje una curva en «U» en la que los valores muy bajos o muy elevados de IMC tendrían la mayor mortalidad<sup>10</sup>. A pesar de estas y otras evidencias aportadas a favor de la existencia de un enlace epidemiológico entre el exceso de peso y la supervivencia en los pacientes con IC, por el momento el mecanismo fisiopatológico que pudiera explicar este enlace no ha sido del todo elucidado. Existen hipótesis que apuntarían al propio tejido adiposo y a los valores de lipoproteínas circulantes como factores relevantes en la reducción o amortiguación de los efectos deletéreos de la respuesta inflamatoria sistémica<sup>11-16</sup>.

Los valores de péptidos natriuréticos son importantes marcadores del pronóstico en los pacientes con IC<sup>17</sup> y, por otro lado, el aumento de IMC se asocia a valores más bajos de péptidos natriuréticos<sup>18</sup>. Lo que ha sido menos investigado es si el IMC afecta al valor pronóstico que dichos péptidos tienen en la IC. Existen estudios que han demostrado que a pesar de que los

valores de péptido natriurético cerebral (BNP) son inferiores en pacientes con exceso de peso, los valores elevados siguen siendo buenos marcadores de empeoramiento clínico y de mortalidad para todas las categorías de IMC<sup>18</sup>.

El objetivo principal de este estudio es analizar si existe relación entre el exceso de peso (sobrepeso y obesidad) y el pronóstico a corto plazo (un año) en una cohorte de pacientes con IC ingresados en Servicios de Medicina Interna de hospitales españoles. En segundo lugar evaluamos si existen diferencias en los valores de péptidos natriuréticos en las distintas categorías de IMC.

## Material y método

### Diseño del estudio

El Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA)<sup>19,20</sup> fue creado por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Es un estudio de cohortes multicéntrico que incluye de forma prospectiva pacientes procedentes de 52 hospitales públicos y privados de España, cuyo protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

### Población de estudio: selección e inclusión de pacientes

Todos los pacientes admitidos de forma consecutiva en los Servicios de Medicina Interna con IC descompensada y atendidos por los médicos participantes en el registro RICA fueron incluidos en el estudio. Los pacientes se reclutaron entre marzo de 2008 y septiembre de 2009 siempre que se cumplieran los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 50 años ingresados por IC según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>21</sup>, independientemente de la forma de presentación: primer episodio de IC, descompensación de una IC crónica ya conocida, edema agudo de pulmón o shock cardiogénico.
2. Criterios de exclusión: IC secundaria a hipertensión pulmonar o negativa del paciente a participar en el estudio.
3. Se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital.

Los pacientes se incluyeron en el registro RICA en el ingreso por IC (ingreso índice). El seguimiento consistió en dos visitas programadas a los 3 y a los 12 meses. Todas las visitas adicionales que fueran necesarias a juicio clínico de cada médico investigador estaban también permitidas.

Los datos se registraron a través de la página web [www.registerrica.org](http://www.registerrica.org), que contiene la base de datos a la que los investigadores del estudio pueden acceder con una contraseña personal<sup>19</sup>. La confidencialidad de datos se aseguró al no introducir

datos personales de los pacientes, con la excepción de la fecha de nacimiento y las iniciales para evitar la duplicación de datos.

#### Variables en el momento de la inclusión

En el momento de la inclusión de los pacientes en el registro se registraron las siguientes variables: sociodemográficas, antecedentes clínicos (factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares), índice de comorbilidad de Charlson<sup>22</sup> y de incapacidad funcional de Barthel<sup>23</sup>, datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y altura), complicaciones durante el ingreso y el tratamiento prescrito al alta. En relación a la propia IC se incluyeron: clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía, índice cardiaco por radiografía de tórax y electrocardiograma. Los siguientes valores analíticos fueron también recogidos: creatinina, filtrado glomerular, hemoglobina, glucosa, sodio, potasio, troponina y péptidos natriuréticos (BNP y NT-pro-BNP) siempre que fuera posible. Para el cálculo del IMC se utilizaron el peso al alta y la talla del paciente en el momento de la inclusión. Se crearon 4 categorías de pacientes definidas por la OMS<sup>24</sup> según el valor de IMC a la inclusión del paciente: bajo peso ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normopeso ( $IMC 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $IMC 25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

#### Variables en el seguimiento

Tras la inclusión de los pacientes, se realizaron visitas de seguimiento a los 3 y 12 meses del ingreso hospitalario en las que se registraron datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca y peso), cambios en la medicación o en las dosis de los fármacos, número de ingresos y motivo de ingreso, y datos analíticos y ecocardiográficos si los hubiere. Finalmente se registró si el paciente había fallecido y, en caso de exitus, la fecha y el motivo del mismo.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra obtenida, utilizando media y desviación estándar y mediana y rango

intercuartílico para variables cuantitativas y porcentajes para variables categóricas. Los tests de la Chi al cuadrado y exacto de Fischer se utilizaron para comparar variables categóricas. Para comparar variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Se compararon los grupos según IMC de forma univariante y multivariante. Para la construcción del modelo multivariante se incluyeron todas aquellas variables estadísticamente significativas en el modelo univariante más todas aquellas variables consideradas pronósticas en la IC independientemente de su significación estadística (edad, género, hiponatremia, anemia, péptidos natriuréticos y filtrado glomerular). Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar diferencias pronósticas entre los grupos y un análisis multivariante de riesgos proporcionales de regresión de Cox. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

#### Resultados

##### Características sociodemográficas, comorbilidad y datos clínicos

Se incluyeron un total de 712 pacientes, 186 con normopeso, 266 con sobrepeso y 260 con obesidad. Ningún paciente se incluyó en la categoría de bajo peso. No todos los pacientes completaron el año de seguimiento por algunas pérdidas en el mismo, siendo la media de seguimiento de 119,5 días. Las características basales de los pacientes según su categoría de peso se muestran en la tabla 1. Los pacientes con obesidad eran más jóvenes y con predominio de sexo femenino. El porcentaje de pacientes con diabetes e hipertensión arterial fue muy superior en los pacientes con exceso de peso, pero no encontramos diferencias respecto a la clase funcional de la NYHA y los índices de Charlson y de Barthel. Respecto a los datos analíticos, no existieron diferencias en los valores de hemoglobina, creatinina y sodio, pero sí en el filtrado glomerular, siendo sus valores superiores a mayor categoría de peso. La etiología más frecuente de IC en los pacientes con exceso de peso fue la valvular, seguida de la isquémica y la hipertensiva. En cambio, en los pacientes con normopeso la cardiopatía isquémica fue la causa más frecuente de IC, pero seguida muy de cerca por la hipertensiva y la valvular. Además, la FEVI fue significativamente inferior en los pacientes con normopeso.

**Tabla 1**  
Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardíaca según índice de masa corporal

	Total (N = 712)	Normopeso (N = 186)	Sobrepeso (N = 266)	Obesidad (N = 260)	p
Edad media (extremos), años	77,3 (51-100)	78,6 (52-93)	77,4 (51-94)	76,3 (51-100)	0,027
Sexo femenino, N (%)	387 (54%)	93 (50%)	125 (47%)	169 (65%)	< 0,01
Diabetes mellitus, N (%)	307 (43%)	55 (30%)	120 (45%)	132 (51%)	< 0,01
Hipertensión arterial, N (%)	596 (84%)	135 (72%)	217 (82%)	244 (94%)	< 0,01
Índice de Charlson <sup>a</sup>	3,3	3,4	3,5	3,2	0,51
Índice de Barthel <sup>a</sup>	84,8	84,7	86,2	83,1	0,22
Fracción de eyección <sup>a</sup>	50,2 (15,9)	48,1 (16,6)	49,0 (15,8)	53,1 (15,0)	< 0,01
<i>Etiología IC, N (%)</i>					
Isquémica-hipertensiva	200 (28%)–280 (39%)	55 (30%)–50 (27%)	86 (32%)–44 (16,5%)	59 (23%)–39 (15%)	< 0,01
Valvular	133 (19%)	49 (26%)	107 (40%)	124 (48%)	
Otra	99 (14%)	32 (17%)	29 (10%)	38 (15%)	
<i>Clase funcional NYHA, N (%)</i>					
I-II	58 (8%)–345 (48,5%)	18 (10%)–79 (42%)	22 (8%)–126 (47%)	18 (7%)–140 (54%)	0,40
III-IV	272 (38%)–37 (5%)	78 (42%)–11 (6%)	103 (39%)–15 (6%)	91 (35%)–11 (4%)	
<i>Datos analíticos<sup>a</sup></i>					
Hemoglobina (g/dl)	12,1	12,1	12,4	12,1	0,14
Creatinina (mg/dL)/FG (ml/min)	1,3/53,6	1,3/42,0	1,3/52,0	1,3/63,5	0,39/< 0,01
Na (mEq/L)	139	138	140	139	0,47
BNP/NT-pro-BNP <sup>b</sup> (ng/ml)	1.230/5.815	2.360/7.950	614/5.191	1.030/4.234	< 0,01/< 0,05
Mortalidad N (%)	99 (13,9%)	38 (20,4%)	39 (14,7%)	22 (8,5%)	< 0,01

BNP: péptido natriurético cerebral; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardíaca; Na: sodio; NYHA: New York Heart Association; p: significación estadística.

<sup>a</sup> Media.

<sup>b</sup> Datos disponibles para 95/230 pacientes.

**Tabla 2**

Tratamientos de los pacientes con insuficiencia cardíaca según índice de masa corporal

	Total (N=712)	Normopeso (N=186)	Sobrepeso (N=266)	Obesidad (N=260)	p
Diurético de asa	607 (89%)	155 (88%)	223 (87%)	229 (91%)	0,25
Betabloqueante	389 (57%)	99 (56%)	145 (56%)	145 (58%)	0,92
IECA	372 (54%)	98 (55%)	148 (58%)	126 (50%)	0,23
ARA-II	248 (36%)	47 (27%)	87 (34%)	114 (45%)	< 0,01
IECA o ARA-II	580 (85%)	100 (78,5%)	223 (87%)	218 (87%)	0,03
Antialdosterónico	209 (30,5%)	53 (30%)	72 (28%)	84 (33,5%)	0,40

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; p: significación estadística.

Finalmente, encontramos diferencias significativas en los valores de péptidos natriuréticos (siendo los valores significativamente inferiores en pacientes con exceso de peso). Con respecto al tratamiento prescrito al alta (tabla 2), sólo encontramos una mayor prescripción de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en los pacientes con exceso de peso, pero ninguna diferencia en el resto de grupos farmacológicos.

#### Análisis de la supervivencia

La mortalidad global al año de seguimiento fue del 13,9% y fue menor a medida que aumentó el IMC: 20,4% en normopeso, 14,7% en sobrepeso y 8,5% en obesidad ( $p < 0,01$ ). Las tasas de supervivencia fueron: normopeso 49,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 36,6-62,8), sobrepeso 66,8% (IC 95% 56,6-77,0) y obesidad 82,5% (IC 95% 74,7-90,3). El análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier (fig. 1) mostró una menor mortalidad en los pacientes con sobrepeso y obesidad respecto a los pacientes con normopeso (log rank test  $< 0,001$ ).

En el análisis univariante (tabla 3) encontramos asociadas a mortalidad las siguientes variables: índice de Barthel inferior a 70 puntos, clase funcional de la NYHA, tratamiento con IECA/ARA-II y los valores de NT-pro-BNP. Por el contrario, variables como la diabetes, la etiología isquémica de la IC, la FEVI, las cifras de sodio y de hemoglobina, y las categorías de peso no tuvieron influencia en los resultados. Al incluir las variables estadísticamente significativas y las variables consideradas pronósticas en la IC en el modelo

multivariante (tabla 3), observamos las siguientes variables asociadas con la mortalidad: edad, diabetes mellitus, discapacidad medida por el índice de Barthel, clase funcional de la NYHA, tratamiento con IECA/ARA-II y valores de NT-pro-BNP. Respecto al exceso de peso, encontramos sólo el sobrepeso asociado de forma independiente y significativa a un aumento en la mortalidad con respecto a la obesidad, con un RR de 3,01 (IC 95% 1,24-7,54). En cambio, la categoría normopeso no alcanzó la significación estadística.

#### Discusión

En nuestro estudio, realizado en pacientes tras un ingreso índice por IC en Servicios de Medicina Interna y posterior seguimiento ambulatorio, encontramos que aquellos pacientes con mayor IMC presentan menor mortalidad, lo que demuestra la existencia de la paradoja de la obesidad en nuestros pacientes. Las características de los pacientes fueron algo distintas según la categoría de peso y ello puede explicar en parte algunos de los resultados encontrados. Los pacientes con exceso de peso eran más jóvenes, con mayor predominio del sexo femenino y con más diabetes e hipertensión arterial. Probablemente por ello se les prescribió de forma más frecuente tratamiento con ARA-II. El tipo de cardiopatía fue también distinto entre los grupos, siendo las valvulopatías la causa más frecuente de IC en los pacientes con exceso de peso y la cardiopatía isquémica en el grupo con normopeso. Además, la media de FEVI fue superior en los grupos con mayor peso. Otro dato

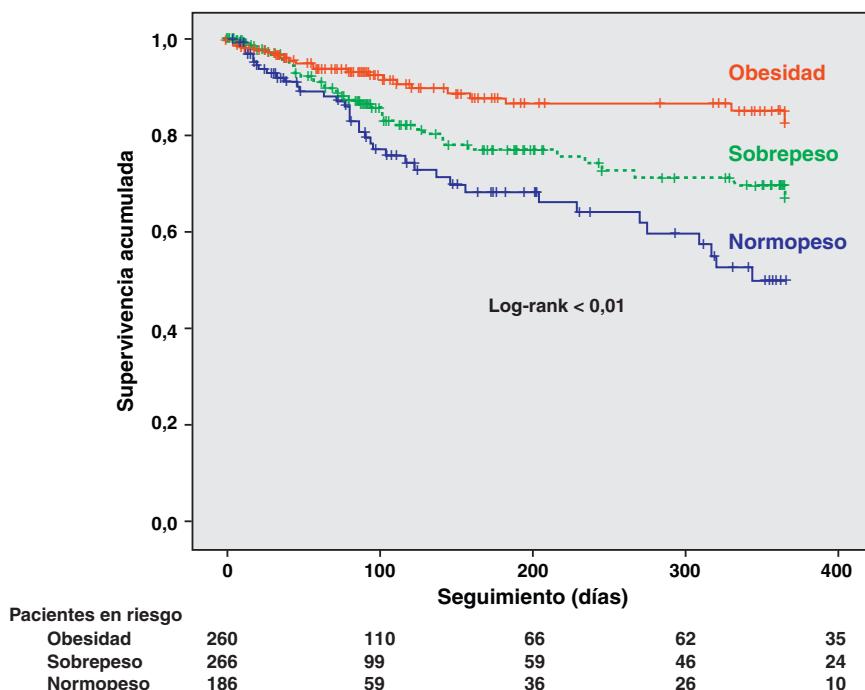


Figura 1. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en pacientes con insuficiencia cardíaca según índice de masa corporal.

**Tabla 3**

Análisis univariante y multivariante de regresión de Cox

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,04 (0,99-1,09)	0,10	1,05 (1,00-1,10)	0,03
Sexo masculino	1,51 (0,67-3,39)	0,32	-	-
Diabetes mellitus	2,16 (0,92-5,08)	0,08	1,05 (1,45-6,65)	0,003
Cardiopatía isquémica	0,60 (0,24-1,48)	0,26	0,44 (0,19-1,04)	0,06
Índice de Barthel < 70 puntos	3,61 (1,70-7,63)	0,001	3,72 (1,75-1,04)	0,001
FEVI < 50%	0,65 (0,31-1,36)	0,26	-	-
Na+ < 135 mEq/L	1,70 (0,71-4,10)	0,24	-	-
Hb < 13 g/dL	2,29 (0,86-6,09)	0,10	-	-
Clase funcional NYHA	2,04 (1,18-3,50)	0,01	1,91 (1,11-3,30)	0,02
Ausencia de tratamiento IECA/ARA-II	2,68 (1,11-6,48)	0,03	2,82 (1,24-6,50)	0,01
Sobrepeso	2,00 (0,73-5,46)	0,18	3,01 (1,24-7,54)	0,02
Normopeso	1,07 (0,39-2,97)	0,90	1,22 (0,49-3,29)	0,62
NT-Pro-BNP <sup>a</sup>	1,05 (1,00-1,10)	0,04	1,00 (1,04-1,10)	0,002
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	1,00 (0,99-1,02)	0,91	-	-

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; Hb: hemoglobina; FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; Na+: sodio; NYHA: New York Heart Association; p: significación estadística; RR: riesgo relativo.

<sup>a</sup> Incremento por cada 1.000 unidades de NT-Pro-BNP.

importante es que los valores de filtrado glomerular fueron inferiores en el grupo de normopeso. En nuestro conocimiento esta es la segunda experiencia de paradoja de la obesidad en pacientes con IC publicada en nuestro país y la primera realizada de forma prospectiva. Zamora et al<sup>25</sup> comunicaron su experiencia mediante el análisis retrospectivo de 501 pacientes ambulatorios, cuya mediana de edad era de 66 años, con predominio de cardiopatía isquémica (58,9%) y FEVI disminuida (mediana de 30%). En comparación, los pacientes del estudio RICA eran de edad más avanzada (media de 77,3 años), con mayor predominio de mujeres (54%) y con una gran proporción de pacientes con hipertensión arterial (84%), cardiopatía hipertensiva (39%) y FEVI preservada (50,2%). Los mismos autores han publicado de forma reciente los resultados de esta misma cohorte tras un período de seguimiento mucho más largo, de mínimo 5 y hasta 8 años, confirmando que la paradoja se mantiene también a largo plazo y desmintiendo la posibilidad de que quizás a más largo plazo el pronóstico de los pacientes obesos se podría igualar o incluso ser peor que el de los pacientes con peso normal<sup>26</sup>.

La mortalidad después del desarrollo de IC sintomática es elevada, pero existe una gran variabilidad en las tasas de mortalidad, reflejando la heterogeneidad de pacientes introducidos en los estudios. Además, la mayoría de investigaciones se refieren a IC con FEVI disminuida, conociéndose menos la historia natural de la IC con FEVI preservada. Las tasas de mortalidad al año de seguimiento observadas en estudios con inclusión de un gran número de pacientes se sitúan alrededor del 20-25%<sup>27,28</sup>. Cuando los estudios incluyen pacientes de edad más avanzada y con mayor comorbilidad, las tasas de mortalidad al año son muy superiores (36-37%)<sup>29</sup>. En nuestra experiencia, con pacientes de edad avanzada y comorbilidad añadida (índices de Charlson y Barthel de 3,3 puntos y 84,8%, respectivamente), la mortalidad al año fue del 13,9%, notablemente inferior a la observada en la mayoría de estudios.

Se han observado diferencias en la relación entre IMC y supervivencia en función de la FEVI<sup>30</sup>. También se han aportado evidencias sobre la influencia que tendría la etiología de la IC sobre la paradoja de la obesidad. Así, Arena et al<sup>31</sup> analizan el valor pronóstico del IMC en más de 1.000 pacientes que eran referidos para realizar tests de ejercicio cardiovascular. Los pacientes clasificados como obesos tuvieron un mejor pronóstico que los clasificados como sobrepeso y normopeso, pero observaron algunas diferencias en la supervivencia según la etiología de la IC. En los pacientes con etiología isquémica, el pronóstico de los

pacientes con sobrepeso fue similar al de los pacientes con peso normal. En cambio, en los pacientes con etiología distinta a la isquémica, el pronóstico en los obesos y los pacientes con sobrepeso fue similar. En el análisis multivariante de nuestro estudio (tabla 3), la FEVI no se asoció de forma significativa con la mortalidad, pero sí la etiología isquémica de la IC. La inclusión de estas variables en el multivariado siguió mostrando una relación estadísticamente significativa entre el IMC y la mortalidad al año de seguimiento para aquellos pacientes con sobrepeso.

Siendo la relación inversa entre el IMC y la supervivencia una realidad, al menos epidemiológica, no queda claro cuál podría ser el enlace fisiopatológico que pudiera explicar dicha asociación, aunque existen algunas hipótesis al respecto. El incremento en la gravedad de la IC suele ir acompañado de una mayor carga metabólica y la caquexia cardiaca observada en fases avanzadas de la IC se asocia a alteraciones en los valores neurohormonales y de citocinas, siendo todo ello indicativo de un mayor riesgo de mortalidad<sup>11,12</sup>. Cuando aumenta la gravedad de la IC, aquellos pacientes con exceso de peso tendrían una mayor reserva metabólica y serían más resistentes a este incremento de la carga metabólica. En favor de esta hipótesis, encontramos que los valores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , una citocina proinflamatoria con efectos catabólicos) se encuentran elevados en pacientes con IC, siendo esto además un predictor de eventos<sup>13,14</sup>. El tejido adiposo es productor de receptores de TNF- $\alpha$  y los individuos obesos tienen valores más altos de estos receptores en comparación con los individuos con peso normal o bajo<sup>15</sup>. Este hecho podría ser un factor que amortiguara el impacto negativo del incremento de los valores de TNF- $\alpha$  en estos pacientes obesos con IC. Por otro lado, los lipopolisacáridos bacterianos son también un potente estímulo para la liberación de citocinas inflamatorias y sus valores también se encuentran elevados en pacientes con IC. Se ha postulado que el colesterol y las lipoproteínas ricas en triglicéridos tienen afinidad y capacidad de detoxificar dichos lipopolisacáridos<sup>16</sup>. La hipótesis que pretende explicar la paradoja es que los altos valores de colesterol en los pacientes con exceso de peso podrían contrarrestar de forma eficiente los altos valores de lipopolisacáridos.

A pesar de estas hipótesis, existen otras evidencias que sugieren que la paradoja de la obesidad podría ser en parte resultado de algún sesgo de selección de los pacientes, existiendo diferentes argumentos que respaldan este supuesto. En primer lugar, el exceso de peso puede ocasionar síntomas como disnea y/o edemas (por restricción pulmonar, insuficiencia venosa, etc.) que no tienen

porqué estar directamente relacionados con la IC, y esto puede conllevar un diagnóstico de IC en fases más precoces, incluso para formas leves de IC. Además, los pacientes obesos suelen tener comorbilidades tratadas normalmente de forma más agresiva<sup>32</sup>. También se ha demostrado que el tejido adiposo incrementa el aclaramiento de péptidos natriuréticos, por lo que pacientes con igual gravedad de IC (objetivada a partir de valores similares de consumo de oxígeno y de citocinas proinflamatorias circulantes) tendrían menores valores de BNP a mayor categoría de IMC<sup>33</sup>. En pocos de los diferentes estudios que han aportado evidencias a favor de la existencia de la paradoja de la obesidad en IC se ha evaluado además si existen diferencias en los valores de BNP y NT-pro-BNP según categoría de IMC<sup>18,33</sup>. En nuestra experiencia, obtuvimos resultados de valores de BNP y NT-pro-BNP en 95 y 230 pacientes, respectivamente, encontrando unos valores significativamente menores en las categorías de mayor IMC. Además, los valores de NT-pro-BNP se incluyeron en el análisis multivariado estando relacionados con la mortalidad, independientemente del valor de IMC. La reducción en los valores de péptidos natriuréticos podría significar un incremento en la retención de sodio y volumen, y, por tanto, presencia de disnea de forma independiente al grado de severidad de la disfunción sistólica o diastólica. Esta sería otra explicación de porqué los pacientes con exceso de peso con IC suelen manifestar síntomas de forma más precoz ante situaciones de IC incluso menos severas.

Este estudio presenta algunas limitaciones a considerar. En primer lugar, a pesar del diseño e inclusión prospectiva de pacientes, existen datos que se recogieron de forma retrospectiva, con las limitaciones que ello significa. En segundo lugar, el período de seguimiento es a corto plazo y tiene que ser valorado con precaución teniendo en cuenta que no todos los pacientes completaron un año de seguimiento por pérdidas en el mismo. Finalmente, al ser el IMC una medida indirecta de la grasa corporal, se ha sugerido el uso de otras medidas para su mejor estimación, como son el perímetro abdominal o el índice cintura-cadera<sup>34</sup>, ninguna de ellas evaluada en el presente estudio.

En conclusión, el incremento en el IMC se asoció a menores valores de péptidos natriuréticos y a menor mortalidad al año de seguimiento en una cohorte prospectiva de pacientes de edad avanzada tras un ingreso hospitalario por IC. A pesar de la existencia de la paradoja de la obesidad encontrada en nuestro estudio y en otros que han incluido un mayor número de pacientes y seguimiento más largo, no podemos extraer conclusiones definitivas hasta que no se lleven a cabo estudios aleatorizados en los que se realice intervención en la reducción de peso.

## Conflictos de intereses

Este proyecto ha sido posible gracias a una beca educacional sin restricciones de los Laboratorios Menarini.

## Agradecimientos

A todos los investigadores del Registro RICA. Nuestro agradecimiento al Centro Coordinador del registro RICA, S&H Medical Science Service, por su labor de monitorización, apoyo logístico y administrativo.

## Anexo 1

O. Aramburu, J.C. Arévalo, J.L. Arias, A. Armengou, M. Camafont, R. Canals, F.J. Carrasco, M. Carrera, J. Casado, J.M. Cepeda, L.M. Ceresuela, J.M. Cerqueiro, D. Chivite, A. Conde, J. Díez, F. Formiga, J. Grau, J. Martínez, H. Mendoza, M. Montero, A. Muela, J. Recio, J.M. Romero, C. Sánchez, J. Satué, J.C. Trullàs.

## Bibliografía

- Morales Salinas A, Coca A. Obesity, physical activity and cardiovascular risk: ergoanthropometric classification, pharmacological variables, biomarkers and "obesity paradox". *Med Clin (Barc)*. 2010;134:492-8.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156:13-22.
- Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003;91:891-4.
- Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361:1077-83.
- Hall JA, French TK, Rasmussen KD, Vestey JC, Roberts CA, Rimmash HL, et al. The paradox of obesity in patients with heart failure. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17:542-6.
- Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007;153:74-81.
- Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J*. 2010;159:75-80.
- Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:683-93.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349:1050-3.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vasanarone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-9.
- Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:537-44.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol*. 1999;277:E971-5.
- Sharma R, Von Haehling S, Rauchhaus M, Bolger AP, Gentz-Zotz S, Doehner W, et al. Whole blood endotoxin responsiveness in patients with chronic heart failure: the importance of serum lipoproteins. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:479-84.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278-83.
- Horwitz TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:85-90.
- Registro de Insuficiencia Cardiaca (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) [consultado 7 Dic 2010]. Disponible en: [www.registrorica.org/](http://www.registrorica.org/).
- Pérez-Calvo JL, Montero-Pérez-Barqueró M, Camafont-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM*. 2010;104:325-33.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:378-83.
- Cid Rufaza J, Damían Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública*. 1997;71:127-37.
- Body Mass Index. Nutrition and food security. World Health Organization Regional Office for Europe [consultado 7 Dic 2010]. Disponible en: [www.euro.who.int/nutrition](http://www.euro.who.int/nutrition).
- Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Mas D, Pascual T, et al. ¿El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1127-34.
- Zamora E, Lupón J, Urrutia A, Bayes-Genís A. Obesidad y pronóstico a largo plazo en la insuficiencia cardíaca: la paradoja continúa. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1210-2.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344-50.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
- Curtis LH, Greiner MA, Hammill BG, Kramer JM, Whellan DJ, Schulman KA, et al. Early and long-term outcomes of heart failure in elderly persons, 2001-2005. *Arch Intern Med*. 2008;168:2481-8.

30. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Akkan D, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. Eur Heart J. 2005;26:58–64.
31. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Influence of etiology of heart failure on the obesity paradox. Am J Cardiol. 2009;104:1116–21.
32. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? Eur Heart J. 2005;26:5–7.
33. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1590–5.
34. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellootto A, et al. Waist circumference but not body mass index predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. J Am Geriatr Soc. 2010;58:1433–40.