

Insuficiencia cardiaca y la «paradoja de la obesidad»: la historia continúa

Surya M. Artham y Hector O. Ventura

Centro Médico Ochsner. Nueva Orleans. Luisiana. Estados Unidos.

La obesidad es un conocido factor de riesgo independiente de insuficiencia cardiaca¹ que ha alcanzado proporciones epidémicas: la Organización Mundial de la Salud calcula que más de mil millones de adultos en todo el mundo tienen sobrepeso y, de ellos, 300 millones son clínicamente obesos. La incidencia y la prevalencia de la obesidad y la insuficiencia cardiaca son tan elevadas que no es inusual encontrar ambos trastornos en un mismo paciente. De hecho, varias cohortes de pacientes con insuficiencia cardiaca han revelado que un 15-35% de dichos pacientes son obesos y que un 30-60% tienen problemas de sobrepeso². Los estudios epidemiológicos han mostrado claramente una estrecha relación entre la obesidad y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y mortalidad en la población general. Sin embargo, en algunos de estos estudios se ha observado una curva en forma de U o de J, lo que significa que los individuos con un índice de masa corporal (IMC) bajo tienen más mortalidad²⁻⁴.

Descubrir la relación entre la obesidad y la insuficiencia cardiaca está resultando complejo. Un estudio epidemiológico reciente, derivado del Framingham Heart Study, indica claramente que la obesidad y el sobrepeso son variables muy predictivas de una posterior insuficiencia cardiaca clínica¹. Aunque la obesidad causa anomalías en la función diastólica y sistólica y se supone que aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca establecida, nuestro grupo y otros han demostrado que, paradójicamente, el IMC está en relación inversa con la mortalidad a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica^{2,3,5-11}. Sin embargo, es importante observar que el IMC no es el único factor convencional de riesgo de ECV que presenta una asociación pa-

radójica en los desenlaces clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca. Las concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad, así como del colesterol total, se han asociado también con una ventaja de supervivencia en la insuficiencia cardiaca. Estos hallazgos sistemáticos en diversos factores de riesgo de la ECV en los pacientes con insuficiencia cardiaca justifican el empleo del término epidemiología inversa¹⁰.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Zamora et al¹² publican un estudio sobre la influencia del IMC en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica durante un seguimiento de 2 años. Los autores analizaron los datos de 501 pacientes con insuficiencia cardiaca clasificados en cuatro grupos de IMC: peso bajo (IMC < 20,5), normal (IMC, 20,5 a < 25,5), sobrepeso (IMC, 25,5 a < 30) y obesidad (IMC ≥ 30). Zamora et al han ampliado nuestros conocimientos acerca de la relación directa entre la obesidad y un mejor pronóstico en la insuficiencia cardiaca crónica al observar un aumento progresivo de la mortalidad desde el grupo con obesidad al grupo de bajo peso.

Estos investigadores no encontraron una curva en U en la relación entre el IMC y la mortalidad, como ha sucedido en otros estudios similares. Como la mayoría de los estudios publicados, en los pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40%, hallaron una disminución lineal estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad en los cuatro grupos de IMC, desde el grupo con menor peso al de obesos. Sin embargo, de los pacientes con FEVI ≥ 40%, los pertenecientes al grupo de obesidad presentaban una tasa de mortalidad superior que los del grupo de sobrepeso y, por lo general, los pacientes con peso bajo presentaban la tasa de mortalidad más elevada, aunque los valores no fuesen estadísticamente significativos.

El punto fuerte de este estudio es el estricto criterio de valoración de mortalidad total en una cohorte que, por lo general, estaba en tratamiento intensivo para la insuficiencia cardiaca. Además, los autores incluyeron los perfiles demográficos de los 501 pacientes al inicio del estudio, así como las causas de la muerte si ésta tuvo lugar. Por otra parte, sus puntos débiles fueron el tamaño moderadamente pequeño de la muestra, la naturaleza retrospectiva del propio estudio y el sesgo de

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1127-34

Correspondencia: Dr. H.O. Ventura.
Cardiology Training Program and Graduate Medical Education.
Ochsner Medical Center.
1514 Jefferson Highway, New Orleans, LA 70121-2483, Estados Unidos.
Correo electrónico: hventura@ochsner.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

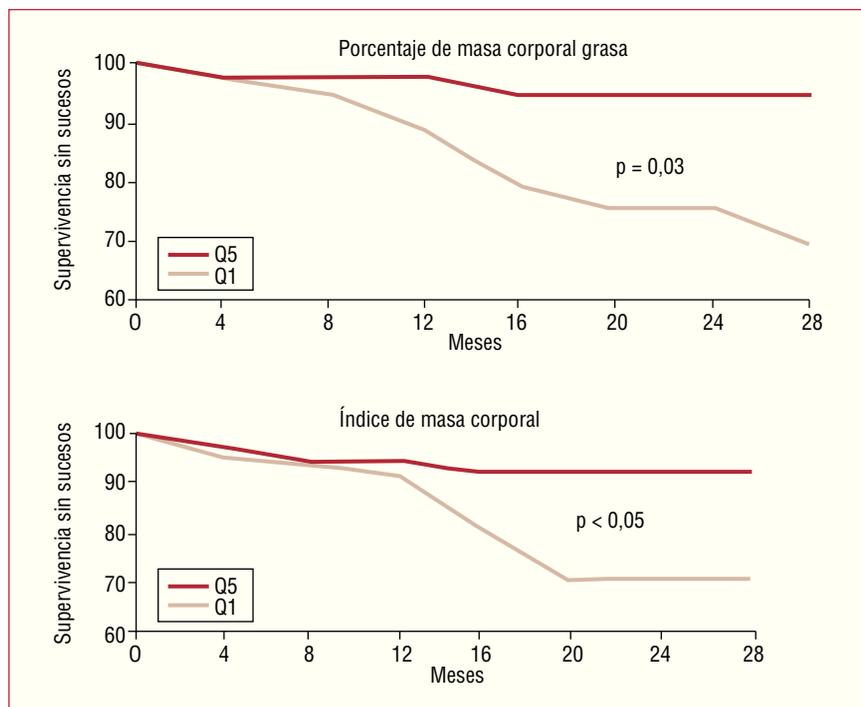


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin sucesos graves (ausencia de muerte cardiovascular o trasplante urgente) de pacientes en los quintiles (Q) primero y quinto del porcentaje de grasa corporal (panel superior) y del índice de masa corporal (panel inferior). Tomado de Lavie et al⁸ con permiso.

selección, ya que todos los pacientes procedían de un hospital de referencia. Además, como sucede en la mayoría de los estudios, no se evaluó la pérdida involuntaria de peso, que estaría asociada con mal pronóstico. Sin embargo, a pesar de estas posibles limitaciones, los hallazgos de Zamora et al avalan la idea de una «paradoja de la obesidad».

Varios estudios con muestras de pequeñas a moderadas han examinado dicha paradoja respecto al pronóstico en la insuficiencia cardiaca. Horwich et al⁵ fueron los primeros en evaluar la repercusión de la obesidad en el pronóstico de 1.203 pacientes con insuficiencia cardiaca establecida. Un IMC elevado no resultó ser un factor de riesgo de más mortalidad, sino que se asoció con una mejor tendencia hacia la supervivencia. El análisis multifactorial confirmó el beneficio significativo de la obesidad en la supervivencia al año y a los 2 años, pero no a los 5 años de seguimiento. Lissin et al⁶ evaluaron la importancia pronóstica del IMC y las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (PECP) en 522 pacientes con insuficiencia cardiaca de leve a moderada, y demostraron que estas pruebas y el IMC se pueden utilizar para valorar el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca, además de confirmar la relación inversa entre el IMC y el pronóstico de insuficiencia cardiaca. Davos et al⁷ evaluaron la mortalidad por todas las causas en 589 pacientes con la insuficiencia cardiaca sin caquexia. Las tasas de supervivencia al año y a los 3 años eran mayores en el cuarto quintil del IMC, lo que respalda el concepto de «paradoja de la obesidad». Se observó una tendencia sin significación estadística hacia peor supervivencia en el quintil de

más peso (IMC medio, $34,1 \pm 2,8$). Nuestro grupo publicó recientemente un estudio de pronóstico de 209 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y crónica, de leve a moderada, con la particularidad de que se valoraron parámetros de la composición corporal. Durante el seguimiento, 28 pacientes sufrieron sucesos graves (15 trasplantes de corazón urgentes y 13 muertes cardiacas)⁸. Dichos pacientes presentaban un IMC y superficie corporal bajos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, también se presentaban un porcentaje de grasa ($p = 0,01$) y de grasa total ($p = 0,02$) significativamente menor que los que no tuvieron ningún tipo de suceso grave. Según se muestra en la figura 1, los pacientes en el quintil más alto presentaban mejor supervivencia sin sucesos cardiacos que aquellos en el quintil más bajo. En un análisis de regresión logística, el porcentaje de grasa corporal más elevado ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,002$) era la variable predictiva independiente más sólida de supervivencia sin sucesos cardiacos. Por cada 1% de aumento absoluto en el porcentaje de grasa corporal, observamos una reducción $> 13\%$ en sucesos clínicos graves.

Más recientemente, dos estudios de mayor tamaño han examinado esta paradoja. Curtis et al⁹ valoraron la asociación entre el IMC y los desenlaces clínicos en 7.767 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca estable. Los pacientes con sobrepeso y obesos tenían mejores tasas de mortalidad por todas las causas ($p < 0,001$), muerte debida a ECV ($p < 0,001$) y muerte por empeoramiento de una insuficiencia cardiaca ($p < 0,001$) que los de peso normal o por debajo de lo normal, que presentaban las tasas de mortalidad más ele-

vadas. El IMC en general como variable continua mostró una disminución lineal en la muerte por todas las causas en pacientes con el IMC más elevado, pero se observó un riesgo superior en los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 35). Otro estudio de grandes dimensiones realizado por Gustafsson et al² evaluó la influencia del IMC en la mortalidad por insuficiencia cardiaca en 4.700 pacientes hospitalizados en fase aguda; además, fue el primer estudio que demostró una interacción entre la función sistólica ventricular izquierda y el IMC en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. En los pacientes con insuficiencia cardiaca y una función sistólica preservada, las tasas de supervivencia fueron mejores en pacientes con sobrepeso u obesos que en los pacientes con bajo peso, pero la tasa de supervivencia presentaba una curva en U en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. En general, ese estudio también avala la idea de que el desenlace clínico es mejor para los pacientes obesos con insuficiencia cardiaca.

Recientemente, estudiamos a 35.607 pacientes con función sistólica preservada remitidos para valoración por ecocardiografía, y observamos una relación inversa entre el IMC y la mortalidad por todas las causas. Durante 3,1 años de seguimiento, murieron 2.328 pacientes cuyo IMC era significativamente más bajo ($27,3 \pm 6,8$ frente a $29,3 \pm 6,6$; $p < 0,0001$) que el de los 33.279 supervivientes. Aunque los supervivientes presentaban una edad significativamente menor ($p < 0,0001$) y menores índices de masa del ventrículo izquierdo y grosor relativo de la pared ($p < 0,0001$), en el análisis de regresión, un IMC superior resultó ser un predictor independiente de mejor supervivencia ($\chi^2 = 32,6$; $p < 0,0001$). Aunque la mortalidad fue considerablemente menor entre los 11.709 pacientes obesos, al compararlos con los 23.898 pacientes sin obesidad (el 3,9 frente al 7,8%; $p < 0,0001$), en el subgrupo de obesos, un IMC superior (es decir, obesidad importante) se asoció con una peor supervivencia ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,0001$)¹¹. Por lo tanto, esos datos no indican que deba olvidarse la obesidad como factor de riesgo por el mero hecho de que exista la «paradoja de la obesidad». De hecho, la obesidad continúa siendo un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria. Es interesante reseñar que la obesidad abdominal, el contribuyente principal en el síndrome metabólico, se ha observado en más del 70% de nuestros pacientes de 60 o más años con sucesos por enfermedad coronaria. Es posible que muchos de los pacientes obesos nunca hubieran contraído enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca si su peso corporal hubiera sido inferior^{3,8,10}.

Continúa siendo un tema de especulación por qué los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y sobrepeso, moderada obesidad o incluso muy obesos sobreviven mejor que aquellos con un peso normal y sin este factor de riesgo tradicional para enfermedades cardiovasculares. Existen algunos mecanismos que po-

drían explicarlo. Varios estudios, incluido uno realizado por nuestro grupo, han demostrado que las concentraciones de péptido natriurético están reducidas en los pacientes obesos con insuficiencia cardiaca, lo que suma crédito a la explicación de que la manifestación temprana de síntomas de disnea en la obesidad podría estar relacionada con una reducción de los péptidos natriuréticos circulantes^{4,10}. La obesidad también puede conducir a síntomas de enfermedad pulmonar restrictiva y desacondicionamiento, además de deficiencias circulatorias. Además, la mayoría de los estudios publicados no explican la pérdida de peso involuntaria, que podría estar asociada con un mal pronóstico^{3,10}.

También es posible que las concentraciones séricas de colesterol y la adiposidad, más elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca, sean beneficiosas porque las lipoproteínas sirven como sustancias de limpieza al unirse y neutralizar los lipopolisacáridos circulantes, entre ellos las endotoxinas bacterianas o las citocinas inflamatorias, y por lo tanto ayudan a conseguir desenlaces clínicos más favorables^{3,10}. En los pacientes obesos con insuficiencia cardiaca, las adipocinas también podrían desempeñar un importante papel en la paradoja de la obesidad. Algunos estudios han mostrado que las concentraciones bajas de adiponectina en el contexto de un IMC elevado están asociadas con una mejora de la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos estudios abren la posibilidad de que un enfoque terapéutico encargado de mejorar el apoyo metabólico y nutricional de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica afectara a la supervivencia de forma favorable. Recientemente, demostramos que los ácidos grasos omega-3 o el aceite de pescado reducen la inflamación y aumentan la grasa corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica avanzada¹³. Estos hallazgos incitan a realizar más investigaciones para mejorar el estado metabólico y nutricional de pacientes con insuficiencia cardiaca y bajo peso.

Los pacientes obesos tienen claramente más tejido adiposo. Este tejido es una reserva de energía, y los pacientes con insuficiencia cardiaca están expuestos a cambios catabólicos, entre ellos inflamación y activación de los sistemas hormonales del estrés. Presentar sobrepeso o ser obeso es señal de que hay suficientes reservas metabólicas que no se ha utilizado aún. Además, la obesidad también está asociada con un poco más de masa ósea y muscular. Se sabe que el consumo máximo de oxígeno (VO_2) durante el ejercicio es un potente predictor en la insuficiencia cardiaca avanzada. Aunque, por razones prácticas, la grasa no consume oxígeno ni recibe una perfusión considerable, los parámetros cardiovasculares suelen corregirse según el peso corporal total, en vez de según el peso corporal magro, por lo que se subestima su verdadera capacidad para el ejercicio. Nuestro grupo ha demostrado que los índices de ejercicio ajustados para el peso magro, entre ellos el VO_2 máximo, el umbral

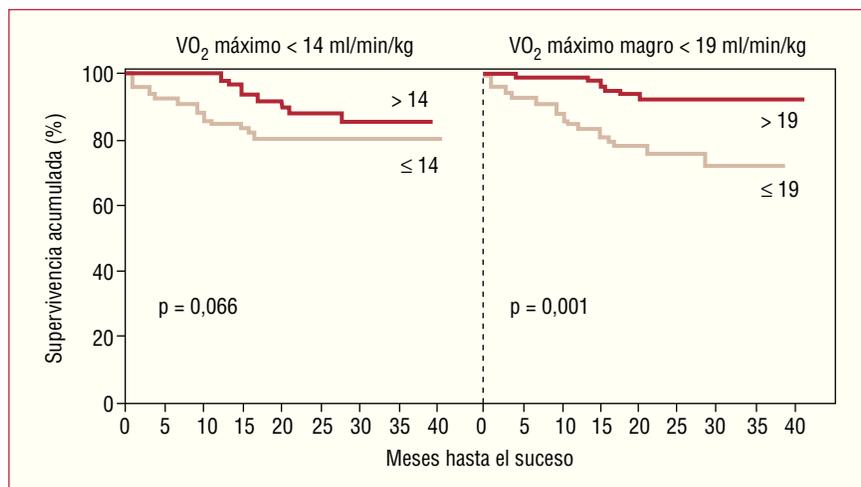


Fig. 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia que utilizan tanto el VO₂ máximo de 14 ml/kg/min como el VO₂ máximo magro de 19 ml/kg/min como puntos de corte y muestran un valor pronóstico más firme respecto al VO₂ máximo ajustado para grasa mediante la prueba de rangos logarítmicos. Tomado de Osman et al¹⁵ con permiso. VO₂: consumo de oxígeno; VO₂ máximo: consumo de oxígeno máximo; VO₂ máximo magro: consumo de oxígeno máximo ajustado a la masa corporal magra.

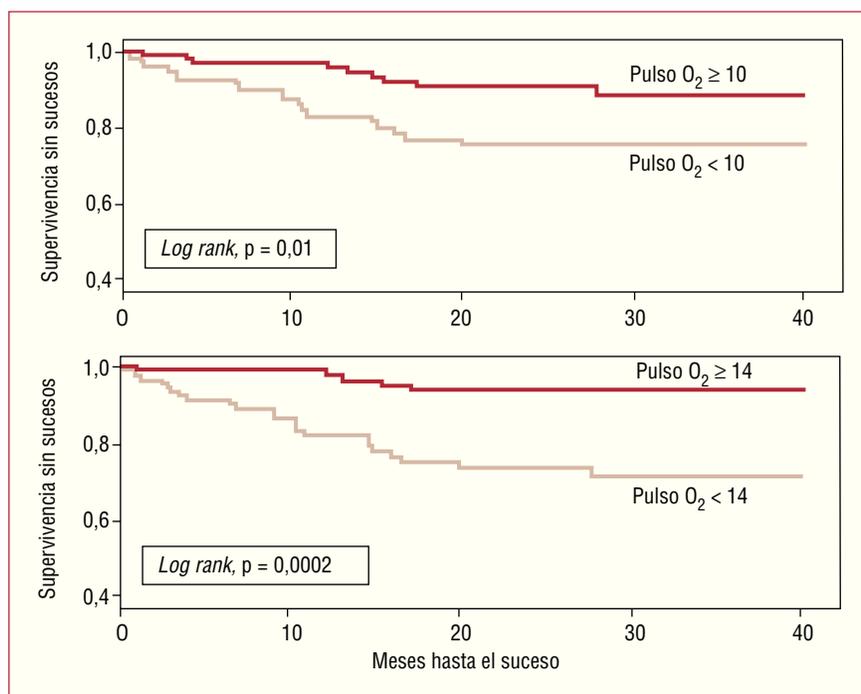


Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia que utilizan el pulso de O₂ máximo de 10 ml/latido y el pulso de O₂ máximo magro de 14 ml/latido como puntos de corte para predecir supervivencia sin sucesos. Tomado de Lavie et al¹⁶ con permiso.

anaeróbico y el pulso máximo de oxígeno predicen mejor el pronóstico que los índices no ajustados, lo que podría explicar el pronóstico favorable en mujeres y pacientes obesos con insuficiencia cardiaca y un porcentaje de grasa superior que presentan índices de ejercicio ajustados para masa grasa relativamente elevados (figs. 2 y 3)¹⁴⁻¹⁷.

Ciertamente, es posible que la obesidad estuviese asociada con un mejor pronóstico sin que dicha relación fuese causal. Esta condición también podría estar asociada con un pronóstico más favorable en otras poblaciones: pacientes con nefropatía en etapa terminal y sometidos a diálisis, ancianos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, así como

aquellos con cáncer avanzado¹⁰. Esto significa que, sólo en Estados Unidos, más de 20 millones de individuos, incluidos 5 millones de pacientes con insuficiencia cardiaca, podrían verse afectados por esta epidemiología inversa.

Conclusiones

Ahora está bien establecido que en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y una función sistólica del ventrículo izquierdo reducida o preservada, un IMC elevado está asociado con un mejor pronóstico. Aunque el artículo de Zamora et al añade aún más combustible a la aparente paradoja de la obesidad, aconsejamos precaución para no confundir un marca-

dor de riesgo con un factor de riesgo. Está claro que la obesidad podría ser un factor de riesgo de contraer insuficiencia cardíaca, pero en sí misma no expone necesariamente a los pacientes con ECV a un riesgo excesivo a corto plazo. Estos hechos, sin embargo, no descartan la necesidad de redoblar los esfuerzos para la prevención e intervención en la obesidad, que nos podrían ayudar inmensamente, primero a prevenir estas enfermedades y, después, a prevenir las complicaciones mórbidas de las enfermedades cardiovasculares avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kencanaiah 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.
2. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burhardt H, Akkan D, et al; DIAMOND study group. et al; and DIAMOND Study Group. 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.
3. Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:677-9.
4. 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.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789-95.
6. Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacomini J. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:206-15.
7. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Ciccoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail.* 2003;9:29-35.
8. 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.
9. Curtis JP, Selzer 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.
10. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J.* 2005;26:5-7.
11. Lavie CJ, Milani RV. The impact of body mass index on mortality in 35,607 patients with preserved systolic function—the “obesity paradox” revisited [resumen]. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:373A.
12. 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;60:1027-34.
13. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:834-8.
14. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1603-11.
15. Mehra MR, Lavie CJ, Milani RV. Predicting prognosis in advanced heart failure: use of exercise indices. *Chest.* 1996;110:310-2.
16. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2126-31.
17. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:588-93.