

## Paradoja de la obesidad o susceptibilidad del bajo peso

### Sr. Editor:

Motivados por los interesantes artículos de Zamora et al<sup>1</sup> y Artham et al<sup>2</sup>, realizaremos algunas reflexiones acerca del polémico tema de la paradoja de la obesidad.

Los avances en el tratamiento farmacológico han sido la razón principal de la reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) desde 1975 hasta 1995<sup>3</sup>, por lo que sorprende que los estudios que han reportado los diferentes capítulos de la epidemiología inversa —en contextos de tanta polifarmacia e inestabilidad hemodinámica como el síndrome coronario agudo (SCA) y la insuficiencia cardíaca aguda (ICA)— tienen el denominador común de subutilizar las variables farmacológicas y se limitan a analizar generalmente los porcentajes de fármacos empleados<sup>1,4</sup>.

Otro elemento a resaltar en estas investigaciones es el elevado porcentaje de pacientes excluidos por faltarles el peso y/o la talla<sup>4</sup>. De lo cual se infiere que sobre todo en las primeras etapas de las emergencias cardiológicas hay deficiencias en la mensuración antropométrica del paciente y, por lo tanto, en su dosificación farmacológica<sup>4</sup>.

Desafortunadamente, los fármacos que han demostrado beneficios en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular también pueden producir graves efectos adversos si no se dosifican adecuadamente<sup>5</sup>. En este sentido, los sujetos de menor masa corporal son un grupo de gran «susceptibilidad farmacológica»<sup>5</sup>, quizá en relación no sólo con mayor edad<sup>1,6</sup> y más comorbilidad<sup>1,6</sup>, sino también con una menor «ventana terapéutica».

Los intervalos terapéuticos tienen una relación directa y proporcional con el índice de masa corporal (IMC) y están influidos a su vez por múltiples factores como edad, sexo y función renal, lo cual pasa inadvertido con el análisis exclusivo de los porcentajes de fármacos empleados. Recientemente Fonarow<sup>7</sup> reconoció la necesidad de incluir variables medicamentosas más complejas, como dosis, tolerabilidad y efectos adversos.

Alertamos además de que las insuficiencias señaladas han sido inferidas de estudios basados en registros hospitalarios<sup>4,5</sup> y que la situación en el «mundo real» puede ser significativamente más crítica.

Por otra parte, no debe confundirse marcador con factor de riesgo<sup>2</sup>. La paradoja de la obesidad no se ajusta a los criterios de causalidad; así, al analizar la fuerza de asociación, la obesidad severa no protege

aún más con respecto al sobrepeso o la obesidad ligera<sup>2</sup>, mientras que la paradoja no se registra o incluso desaparece («*reversal of the reversal epidemiology*»)<sup>8</sup> en situaciones en que «disminuye» la importancia de cuantificar el manejo farmacológico agudo, como en la muerte súbita<sup>1,2,6</sup> (sobre todo extra-hospitalaria), la enfermedad coronaria estable<sup>9</sup>, el seguimiento a largo plazo (> 5 años) de la insuficiencia cardíaca<sup>6,8</sup> o la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección > 40%<sup>1,2</sup> y el trasplante cardíaco<sup>8</sup>.

Por último, consideramos que los factores de riesgo nunca se desintegran del continuo de riesgo cardiovascular, sólo que interactúan en el SCA y la ICA con una maraña de causalidad mucho más compleja que no hemos sido capaces de cuantificar aún y en la que tiene protagonismo el tratamiento médico<sup>4</sup>.

En suma, planteamos la hipótesis de que las variables farmacológicas son los principales factores de confusión de la epidemiología inversa y proponemos precaución en aceptar la validez de la paradoja de la obesidad hasta que dispongamos de mejores evidencias.

Alberto Morales Salinas

Servicio de Cardiología. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara. Cuba.

### BIBLIOGRAFÍA

- Zamora E, Lupón J, Urrutia A, González B, Mas D, Pascual T. ¿El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca? Rev Esp Cardiol. 2007;60:1127-34.
- Artham SM, Ventura HO. Insuficiencia cardíaca y la «paradoja de la obesidad»: la historia continúa. Rev Esp Cardiol. 2007;60:1113-7.
- Heidenreich PA, McClellan M. Trends in treatment and outcomes for acute myocardial infarction: 1975-1995. Am J Med. 2001;110:165-74.
- Morales A, Lopez G, Ramos R. Replay. Am Heart J. 2008;155:e1.
- Curtis JP, Alexander JH, Huang Y, Wallentin L, Verheugt F, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of two unfractionated heparin dosing strategies with tenecteplase in acute myocardial infarction (results from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens 2 and 3). Am J Cardiol. 2004;94:279-83.
- 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.
- Fonarow G. Reply. Am Heart J. 2007;154:e21.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1439-44.
- Domanski MJ, Jablonski KA, Murguia-Rice M, Fowler SE, Braunwald E. Obesity and cardiovascular events in patients with established coronary disease Eur Heart J. 2006;27:1416-22.

## Respuesta

### Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios de Morales Salinas. Nos gustaría realizar algún comentario con relación a su carta y nuestro manuscrito, sin entrar a discutir específicamente la «epidemiología inversa» descrita en diversas situaciones patológicas. Es evidente que los pacientes de bajo peso en nuestra serie tienen una mayor mortalidad. Esto no fue un hecho sorprendente y probablemente no existe un factor único que lo justifique. Si bien los intervalos terapéuticos pueden tener una relación directa y proporcional con el IMC y estar influidos a su vez por múltiples factores como la edad, el sexo o la función renal, tal como afirma Morales Salinas, no somos conscientes de que ningún estudio de mortalidad en insuficiencia cardíaca con bloqueadores beta o inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina —que son los fármacos que más han influido en la supervivencia de este tipo de pacientes— haya demostrado una relación entre el efecto beneficioso obtenido y el ajuste de las dosis por el IMC o la superficie corporal de los pacientes, si bien sabemos que la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca se ha visto relacionada con mayores concentraciones sanguíneas de algún fármaco<sup>1</sup>. Por ello, aunque no podemos afirmar que algún paciente no haya podido tener dicha susceptibilidad, no nos sentimos capaces de considerar que la mayor mortalidad en pacientes de bajo peso en nuestra serie se haya visto favorecida por un exceso relativo del tratamiento recibido («susceptibilidad del bajo peso»). Por otra parte, en ningún caso podríamos considerar este fenómeno un factor de confusión para el hallazgo de que los pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron un mejor pronóstico que los pacientes con peso normal. En ningún momento se afirma en nuestro manuscrito que haya una relación causal entre obesidad y mejor pronóstico; simplemente se constata en un seguimiento estricto de 2 años que los pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron menor mortalidad. Nosotros tampoco tenemos una explicación para ello. Aunque es cierto que en alguna serie de la literatura<sup>3</sup> se ha observado una curva de mortalidad en U, es decir, mayor mortalidad en los pacientes con peso extremo (bajo o alto) y que, por lo tanto, la obesidad severa no protegía más con respecto al sobrepeso u obesidad ligera, nosotros no observamos dicho fenómeno. De hecho, tal como se comenta en el trabajo, ninguno de los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40) falleció en los 2 años de seguimiento aunque, al tratarse de un número de pacientes pequeño, no podemos sacar grandes conclusiones.

Estamos de acuerdo en que es difícil aceptar la paradoja de la obesidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque ha sido observada en estudios con mi-

les de pacientes<sup>3-5</sup>. Sería más fácil hacerlo si fuéramos capaces de obtener una explicación de por qué ocurre dicha paradoja, no necesariamente dependiente —y menos en exclusiva— de variables farmacológicas.

Elisabet Zamora y Josep Lupón

Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rathore S, Curtis J, Wang Y, Bristol M, Krumholz H. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871-8.
2. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol*. 2006;98:944-8.
3. 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.
4. Ciccoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:397-402.
5. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al; CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116:627-36.

## Respuesta

### Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el comentario del Dr. Salinas<sup>1</sup> en el que cuestiona la relación paradójica entre obesidad y pronóstico de la insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>. A lo largo de la pasada década se han publicado numerosos estudios de cohorte en los que se ha detallado la denominada «paradoja de la obesidad» en el contexto de la insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica<sup>3-5</sup>. El índice de masa corporal (IMC) no es el único factor de riesgo cardiovascular (CV) convencional que tiene una influencia favorable en los pacientes con insuficiencia cardíaca, puesto que también las concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad y de colesterol total, así como los valores elevados de presión arterial, se han asociado a una ventaja de supervivencia en la insuficiencia cardíaca<sup>6-8</sup>.

Estamos de acuerdo con las ideas y las perspectivas expresadas por el Dr. Salinas respecto a este tema controvertido y reconocemos el interés de su hipótesis novedosa en cuanto a que, en la mayoría de estos estudios, no se ha introducido un control respecto a los agentes farmacológicos utilizados, y ello podría introducir una confusión en los resultados finales. Coin-

cidimos en que la documentación de la talla, el peso, el IMC y la función renal del paciente forma parte de la prestación de una asistencia de buena calidad y en que ello es necesario para evitar errores de posología y una evolución desfavorable<sup>9</sup>.

Esta hipótesis novedosa podría ser más aplicable a los estudios realizados en el contexto agudo, cuando el paciente es atendido mientras presenta una insuficiencia cardiaca aguda descompensada o un síndrome coronario agudo, puesto que en ese momento hay una mayor tendencia a que las dosis de las medicaciones no se establezcan en proporción al peso, la talla y el IMC. Sin embargo, incluso en estas situaciones agudas, hay una inmensa cantidad de datos que señalan la existencia de una relación inversa entre obesidad y pronóstico<sup>3,10,11</sup>. Sucede, en cambio, lo contrario en los pacientes con una enfermedad coronaria (EC) estable, en los pacientes con otros trastornos crónicos con fenómeno de «paradoja de la obesidad», como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la artritis reumatoide y la enfermedad renal en fase terminal (ERFT) y en los ancianos, en quienes es menos probable que esta hipótesis novedosa desempeñe un papel en la «epidemiología inversa»<sup>12,13</sup>.

Una razón específica que podría explicar que la «paradoja de la obesidad» se observe en una gama tan diversa de enfermedades, como la EC, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial y la dislipemia, podría ser el tratamiento enérgico que reciben los pacientes obesos. En un estudio llevado a cabo en pacientes con EC, los valores más altos del IMC se asociaron a un mejor uso del tratamiento de la EC según las directrices establecidas, y ello llevó a unas tasas más bajas de mortalidad durante la hospitalización<sup>14</sup>.

Es una observación clara y bien documentada en muchos estudios que no sólo los pacientes con un peso insuficiente son los que presentan un peor pronóstico, sino que, además, los pacientes con un peso ideal o incluso un ligero sobrepeso tienen un pronóstico peor que el de los individuos con una obesidad leve<sup>4</sup>, si bien muchos estudios han puesto de relieve un pronóstico peor en los pacientes con obesidad importante que en los que tienen una obesidad leve<sup>15</sup>. No obstante, el estudio de Lavie et al<sup>5</sup> puso de manifiesto un pronóstico muy bueno en los pacientes con obesidad intensa y en los que tenían mayor cantidad de grasa, considerablemente mejor que el de los pacientes con menor cantidad de grasa, que estaba claro que ni siquiera se aproximaban a lo que se consideraría «caquexia». En un análisis de regresión logística, se observó que el porcentaje de grasa corporal más alto ( $\chi^2 = 9,1$ ;  $p = 0,002$ ) era el factor predictivo independiente más potente para la supervivencia libre de enfermedad. Por cada 1% de aumento absoluto del porcentaje de grasa corporal en esa población, observamos una reducción > 13% en los episodios clínicos mayores<sup>5</sup>. Existen di-

versas explicaciones posibles de la relación inversa entre IMC y mortalidad; es crucial investigar las diferencias de posología de los agentes farmacológicos, sus efectos secundarios y su tolerabilidad en relación con el IMC. Esto podría aportar una pista parcial respecto a la explicación, y por tanto pensamos que hay clara necesidad de nuevos estudios clínicos para aclarar por completo el mecanismo que subyace a estas relaciones paradójicas, con la esperanza de que ello conduzca a nuevos tratamientos definitivos.

Surya M. Artham y Hector O. Ventura

Ochsner Medical Center. New Orleans. Louisiana.  
Estados Unidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morales-Salinas A. Paradoja de la obesidad o susceptibilidad del bajo peso. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:653.
- Artham SM, Ventura HO. Insuficiencia cardiaca y la «paradoja de la obesidad»: la historia continúa. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:1113-7.
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007;153:74-81.
- 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.
- 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.
- Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:216-24.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1439-44.
- Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2007;120:863-70.
- Fonarow GC. The relationship between body mass index and mortality in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2007;15:e21.
- Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization. Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:834-40.
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:578-84.
- Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J*. 2005;26:5-7.
- Horwich TB, Fonarow GC. Reverse epidemiology beyond dialysis patients: chronic heart failure, geriatrics, rheumatoid arthritis, COPD, and AIDS. *Semin Dial*. 2007;20:549-53.
- Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the «obesity paradox» in

the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol.* 2007;100:1331-5.

15. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira 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.