

## Editorial

## La paradoja de la obesidad: es hora de adoptar una perspectiva nueva sobre un paradigma antiguo

## The Obesity Paradox: Time for a New Look at an Old Paradigm

Preethi Srikanthan<sup>a,\*</sup> y Tamara B. Horwich<sup>b</sup><sup>a</sup>Division of Endocrinology, Department of Medicine, UCLA Health System, Los Angeles, California, Estados Unidos<sup>b</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, UCLA Health System, Los Angeles, California, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 10 de marzo de 2012

Desde que se publicara la primera descripción de la relación entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la insuficiencia cardiaca (IC) en 2001<sup>1</sup>, el IMC se ha utilizado en numerosos estudios como definición de la obesidad y ha adquirido la reputación de ser un buen indicador pronóstico de la evolución clínica de los pacientes con IC. Aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes con IC presentan sobrepeso u obesidad (IMC  $\geq$  25). En ese primer estudio, en 1.203 pacientes con IC grave, Horwich et al indicaron que los pacientes con IC que tenían sobrepeso u obesidad (IMC  $>$  27,8) presentaban una reducción de la razón de riesgos de mortalidad a 5 años ajustada según el riesgo. Curtis et al<sup>2</sup>, en 7.767 individuos con IC estable, observaron que los pacientes con IMC  $<$  18,5 eran los que presentaban peor supervivencia, mientras que entre los que tenían IMC  $>$  30 había mejor supervivencia. Gustafsson et al<sup>3</sup>, en 4.700 pacientes con IC tanto sistólica como diastólica, observaron que a medida que aumentaba el valor del IMC en los cuatro grupos de estudio definidos según este parámetro (peso insuficiente, IMC  $<$  18,5; peso normal, IMC 18,5-24,9; sobrepeso, IMC 25-29,9, y obesidad, IMC  $>$  30), aumentaba también la probabilidad de supervivencia. En un metaanálisis de nueve estudios observacionales que sumaban más de 28.000 pacientes con IC, se demostró que el IMC correspondiente al sobrepeso (25-29,9) y el correspondiente a la obesidad ( $\geq$  30) se asociaban a una disminución del riesgo de mortalidad del 16 y el 12% (ajustado respecto al riesgo), respectivamente, en comparación con el IMC normal (20-24,9)<sup>4</sup>. Por otro lado, en un estudio de 1.929 pacientes con IC incluidos en un ensayo clínico, Anker et al<sup>5</sup> definieron la caquexia como una pérdida de más del 6% del peso corporal de los individuos respecto a la situación basal y, aplicando esa definición, demostraron que la caquexia era el más potente factor independiente de riesgo de mortalidad.

En el estudio clínico más amplio de su clase realizado en España en pacientes con IC y diagnóstico de obesidad o de desnutrición, Zapatero et al<sup>6</sup> evaluaron el impacto en la mortalidad de los individuos que presumiblemente se encontraban en ambos

extremos del rango de valores de IMC; sin embargo, no utilizaron el IMC ni el peso como parte de esa definición. Con el empleo del sistema de codificación establecido por la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC), 5.<sup>a</sup> edición, Zapatero et al pudieron confirmar la mayor mortalidad asociada a los pacientes definidos como desnutridos, mientras que un diagnóstico de obesidad redujo la mortalidad y el riesgo de reingreso hospitalario<sup>6</sup>. Esta decisión de apartarse del uso del IMC es novedosa y se hace eco de la reciente preocupación expresada respecto a que el IMC, como marcador sustitutivo de la adiposidad general, puede conducir a presunciones incorrectas sobre la relación entre la obesidad y la evolución clínica de la IC<sup>7</sup>. De hecho, en los pacientes con enfermedad coronaria, el IMC no permite diferenciar entre la masa adiposa y la masa magra<sup>8</sup>. Se tendrá que evaluar con mayor exactitud la asociación real entre la masa adiposa y la supervivencia en la IC determinando los componentes de masa corporal magra y masa adiposa en los pacientes con IC. Aunque el uso de la CIE-9-MC por el que optan Zapatero et al evita la clasificación en clases según el IMC, en el artículo no hay ninguna descripción del método real utilizado para establecer el diagnóstico de obesidad o desnutrición ni su uniformidad en toda la cohorte de pacientes. Aun así, el estudio de Zapatero et al es oportuno, ya que nos lleva a considerar las características clínicas y la composición corporal que definen a los individuos con obesidad o con desnutrición.

Aunque pueda parecer intuitivo que un aumento del IMC, como indicador indirecto de la obesidad generalizada, prediga la mortalidad por todas las causas en la población general de Estados Unidos<sup>9</sup>, esta asociación se desvanece en los individuos de edad superior a 65 años<sup>10</sup>, presumiblemente como consecuencia de los cambios simultáneos que se producen en la masa corporal magra, que pueden hacer que las medidas de la adiposidad abdominal relativas (como el cociente cintura/cadera) sean indicadores más sensibles del riesgo de mortalidad<sup>11</sup>. De igual modo, la asociación positiva del aumento del IMC con el riesgo de mortalidad en pacientes con IC —la conocida «paradoja de la obesidad»— parece ir, a primera vista, en contra de la intuición<sup>1,12,13</sup>. Es posible que esta paradoja sea consecuencia de una disparidad similar entre las asociaciones de la mortalidad con adiposidad y con la masa muscular, lo que puede explicar el aumento de la mortalidad que se observa con el IMC muy bajo (y, en el contexto de esta caquexia cardiaca, la masa muscular baja) y la menor mortalidad que se da con valores de IMC altos (30-35) en comparación con la

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.09.011, Rev Esp Cardiol. 2012;65:421-6.

\* Autor para correspondencia: David Geffen School of Medicine at UCLA, Box 951679, A2-237 CHS, Los Angeles, CA 90095-1679, Estados Unidos.

Correo electrónico: psrikanthan@mednet.ucla.edu (P. Srikanthan).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

observada para los valores de IMC «ideales» (ya que el primero de estos estados probablemente indica también a un individuo menos catabólico y, por lo tanto, con mayor masa muscular)<sup>7</sup>. No obstante, un estudio del perímetro de cintura en pacientes con IC observó también que este parámetro era un factor predictivo independiente de la mejora de la supervivencia<sup>14</sup>.

Por lo que respecta a los individuos obesos, según indica el estudio de Zapatero et al<sup>6</sup>, los que se encuentran en el rango de valores más altos del IMC (30-35) son más jóvenes y, puesto que tienen que transportar su propio peso y realizar un mayor trabajo antigravitatorio, mantienen cierta masa de músculo esquelético. De hecho, se ha observado que la determinación de la masa corporal magra, en comparación con la masa adiposa, puede ser más informativa para determinar el riesgo de mortalidad<sup>7</sup> y, aunque son necesarios estudios para determinar la composición corporal y la supervivencia de pacientes con IC, entre los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (que muestran también la «paradoja de la obesidad»), se ha observado un beneficio de supervivencia en los de mayor masa muscular<sup>15</sup>. Se ha descrito una categoría de individuos con obesidad y masa muscular baja, a los que se ha denominado obesos sarcopénicos; este estado tiene consecuencias metabólicas, como resistencia a la insulina y glucemia mal controlada, que se suman a la carga inflamatoria de la adiposidad y las adipocinas asociadas<sup>16</sup>. En los individuos con IMC bajo y la denominada caquexia cardíaca, se ha involucrado al factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6 en la etiología de la anorexia y la emaciación muscular<sup>17</sup>. Además, se ha observado que los niveles inferiores de masa muscular se asocian a un aumento de la resistencia a la insulina y la glucemia mal controlada en individuos sanos<sup>18</sup>, y la reducción de las concentraciones de factor insulínico de crecimiento tipo 1 y el aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con IC dan lugar a una disminución de la supresión de la vía del proteosoma de ubiquitina, que se ha identificado como la vía por la que se produce la proteólisis acelerada en muchos estados catabólicos<sup>19</sup>.

Así pues, el estudio de Zapatero et al<sup>6</sup> constituye una adición útil a la literatura en este campo, puesto que nos estimula a mirar más allá del IMC como instrumento de medida para definir grupos de pacientes con IC que tienen resultados de mortalidad diferentes. Sin embargo, una mejor caracterización de la composición corporal, en especial en los individuos que se encuentran en los extremos de los valores de peso, constituye un paso importante para determinar la mejor forma de tratar a los individuos situados en ambos extremos. Mirar más allá de los parámetros antropométricos y utilizar instrumentos de investigación como la absorciometría de rayos X de energía dual, la impedancia bioeléctrica o la espectroscopia casi infrarroja, así como un mayor estudio de las citocinas y adipocinas, puede ser útil en futuras investigaciones para comprender mejor las modificaciones de la composición corporal de los pacientes con IC y, por lo tanto, desarrollar de manera estratégica intervenciones terapéuticas para esta enfermedad.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Zapatero A, Barba R, Gonzalez N, Losa JE, Plaza S, Canora J, et al. Influencia de la obesidad y la desnutrición en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:421-6.
- Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:609-17.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28:2087-93.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-105.
- Bender R, Jockel KH, Trautner C, Spraul M, Berger M. Effect of age on excess mortality in obesity. *JAMA*. 1999;281:1498-504.
- Srikanthan P, Seeman TE, Karlamangla AS. Waist-hip-ratio as a predictor of all-cause mortality in high-functioning older adults. *Ann Epidemiol*. 2009;19:724-31.
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; 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.
- 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.
- Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail*. 2011;17:374-80.
- Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2366-72.
- Srikanthan PHA, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS ONE*. 2010;5:e10805. doi: 10.1371/journal.pone.0010805.
- Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol*. 2002;85:161-71.
- Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2898-903.
- Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004;117:399-412.