

## Artículo original

## Valor pronóstico del índice de masa corporal y el perímetro de cintura en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Registro Español REDINSCOR)

Teresa Puig<sup>a,\*</sup>, Andreu Ferrero-Gregori<sup>b</sup>, Eulalia Roig<sup>b</sup>, Rafael Vazquez<sup>c</sup>, Jose R. Gonzalez-Juanatey<sup>d</sup>, Domingo Pascual-Figal<sup>e</sup>, Juan Delgado<sup>f</sup>, Luis Alonso-Pulpon<sup>g</sup>, Xavier Borrás<sup>b</sup>, Ana Mendez<sup>b</sup> y Juan Cinca<sup>b</sup>, en representación de los investigadores de REDINSCOR<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Epidemiología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2013

Aceptado el 28 de junio de 2013

On-line el 6 de noviembre de 2013

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Índice de masa corporal

Perímetro de cintura

Paradoja de la obesidad

Pronóstico

Estudio multicéntrico

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Analizar la asociación entre el incremento del índice de masa corporal y el perímetro cintura, así como el valor pronóstico de ambos indicadores en la mortalidad total y cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

**Métodos:** El estudio incluyó a 2.254 pacientes seguidos durante 4 años. La obesidad se clasificó como índice de masa corporal  $\geq 30$  y el sobrepeso, como índice de masa corporal 25,0-29,9; la obesidad central, como perímetro cintura  $\geq 88$  cm en mujeres y  $\geq 102$  cm en varones. Los predictores independientes de mortalidad total y cardiaca se evaluaron mediante un modelo multivariable de Cox ajustado por variables de confusión.

**Resultados:** Presentó obesidad el 35% de los pacientes; sobrepeso, el 43% y obesidad central, el 60%. El índice de masa corporal y el perímetro de cintura fueron predictores independientes de menor mortalidad total —*hazard ratio* = 0,84 ( $p < 0,001$ ) y *hazard ratio* = 0,97 ( $p = 0,01$ ) respectivamente— y menos muerte cardiaca (índice de masa corporal, *hazard ratio* = 0,84;  $p < 0,001$ ; perímetro de cintura, *hazard ratio* = 0,97;  $p = 0,01$ ). La interacción entre el índice de masa corporal y el perímetro cintura (*hazard ratio* = 1,001;  $p < 0,01$ ) mostró que el efecto protector del índice de masa corporal desaparecía cuando los pacientes tenían un perímetro cintura  $> 120$  cm.

**Conclusiones:** Se confirma una mortalidad significativamente menor entre los pacientes que presentan un incremento del índice de masa corporal y del perímetro de cintura. Los resultados muestran además que esta protección desaparece al alcanzar valores elevados.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Prognostic Value of Body Mass Index and Waist Circumference in Patients With Chronic Heart Failure (Spanish REDINSCOR Registry)

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To analyze the association between higher body mass index and waist circumference, and the prognostic values of both indicators in total and cardiac mortality in patients with chronic heart failure.

**Methods:** The study included 2254 patients who were followed up for 4 years. Obesity was classified as a body mass index  $\geq 30$  and overweight as a body mass index of 25.0-29.9. Central obesity was defined as waist circumference  $\geq 88$  cm for women and  $\geq 102$  cm for men. Independent predictors of total and cardiac mortality were assessed in a multivariate Cox model adjusted for confounding variables.

**Results:** Obesity was present in 35% of patients, overweight in 43%, and central obesity in 60%. Body mass index and waist circumference were independent predictors of lower total mortality: *hazard ratio* = 0.84 ( $P < .001$ ) and *hazard ratio* = 0.97 ( $P = .01$ ), respectively, and lower cardiac death (body mass index, *hazard ratio* = 0.84,  $P < .001$ ; waist circumference, *hazard ratio* = 0.97,  $P = .01$ ). The interaction between body mass index and waist circumference (*hazard ratio* = 1.001,  $P < .01$ ) showed that the protective effect of body mass index was lost in patients with a waist circumference  $> 120$  cm.

## Keywords:

Heart failure

Body mass index

Waist circumference

Obesity paradox

Prognosis

Multicenter study

\* Autor para correspondencia: Servicio de Epidemiología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, St. Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: TPuig@santpau.cat (T. Puig).

◇ El listado de investigadores del registro REDINSCOR se puede consultar en el [material suplementario](#) de este artículo.

**Conclusions:** Mortality was significantly lower in patients with a high body mass index and waist circumference. The results also showed that this protection was lost when these indicators over a certain limit.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

HR: *hazard ratio*  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 IMC: índice de masa corporal  
 PC: perímetro de cintura

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es un importante problema de salud pública que está adquiriendo proporciones epidémicas en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2008 más de 1.400 millones de adultos tenían sobrepeso; dentro de este grupo, la obesidad afectaba a más de 200 millones de varones y cerca de 300 millones de mujeres<sup>1</sup>. La obesidad se considera en sí misma una enfermedad crónica, pero también un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En numerosos estudios se ha demostrado que la obesidad central, medida por el perímetro de cintura (PC), se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>2-4</sup>.

El papel de la obesidad en la mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC) es actualmente objeto de controversia, ya que se ha descrito la llamada «paradoja de la obesidad», según la cual los pacientes con sobrepeso u obesidad, a pesar de tener mayor riesgo cardiovascular, presentan mejor pronóstico. Por el contrario, la caquexia cardiaca se asocia a mayor mortalidad. Aunque todavía se desconocen los mecanismos por los que mejora el pronóstico de los pacientes con obesidad, algunos estudios indican que puede tener relación con la proporción de la masa magra respecto a la masa adiposa o que la medición de parámetros nutricionales podría ser más importante para determinar la relación entre la obesidad y el menor riesgo de muerte<sup>5,6</sup>. La obesidad central parece tener también un efecto predictivo en pacientes con IC<sup>7</sup>, aunque existen pocos estudios en este sentido. Por otro lado, se desconoce si a partir de determinado grado de obesidad central se pierde el efecto protector.

Así, el objetivo principal de este estudio es analizar la asociación entre el incremento del índice de masa corporal (IMC) y el PC y el valor pronóstico de ambos indicadores en la mortalidad total y cardiaca de los pacientes con IC crónica ingresados en los servicios de cardiología de los hospitales españoles.

## MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a pacientes del registro de REDINSCOR (Red Española de Insuficiencia Cardiaca), estudio observacional prospectivo realizado en unidades de IC de 18 hospitales de España. El protocolo fue aprobado por los comités de investigación institucionales y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio entre 2007 y 2011 siempre que cumplieran los criterios siguientes: edad  $\geq 18$  años, IC sintomática (clase funcional de la *New York Heart Association* II-IV), haber tenido una hospitalización previa por IC  $> 24$  h en el año

precedente, estar en tratamiento optimizado de acuerdo con las guías de práctica clínica establecidas<sup>8</sup> y tener alguna de las siguientes alteraciones ecocardiográficas: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ , diámetro telediastólico  $\geq 60$  mm, alteración de la relajación ventricular característica de disfunción diastólica y grosor de septo interventricular y/o pared posterior  $\geq 14$  mm. Por otro lado, se excluyó a los pacientes con IC de nueva aparición aguda y reversible, enfermedad valvular grave susceptible de reparación quirúrgica, IC derecha secundaria a *cor pulmonale* crónico o cardiopatía congénita y/o una enfermedad terminal concomitante.

## Procedimiento

Los cuestionarios de recogida de datos se diseñaron específicamente para el estudio y se recogieron en el momento del registro de los pacientes en una página *web*<sup>9</sup>. Además, se realizaron controles de calidad mensuales del seguimiento e inclusión de datos.

Se registró la información sobre los principales factores de riesgo al inicio del estudio, concretamente en la primera visita ambulatoria posterior a su ingreso hospitalario. Las variables independientes recogidas fueron: edad, sexo, hipertensión arterial (definida como presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg/presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg con o sin tratamiento farmacológico), peso, talla, IMC (normal,  $< 25$ ; sobrepeso,  $25,0-29,9$ ; obesidad,  $\geq 30$ ), obesidad central (PC  $\geq 88$  cm en mujeres y  $\geq 102$  cm en varones), diabetes mellitus (definida como antecedentes de criterios de diabetes mellitus o que precisaran medicación), dislipemia (antecedentes de criterios de dislipemia o que precisaran medicación), tabaquismo («fumador», 1 o más cigarrillos en un día; «ex fumador», ningún cigarrillo en los últimos 6 meses), historial de enolismo (sí/no), anemia (hemoglobina  $< 120$  g/l las mujeres y  $< 130$  g/l los varones) y la prescripción de medicamentos.

La información sobre la variable dependiente «mortalidad» se obtuvo a través de los registros médicos y a través de los familiares. Se recogieron datos sobre la mortalidad total y cardiaca. La mortalidad cardiaca incluía la mortalidad por muerte súbita, IC refractaria e infarto de miocardio. Los pacientes sometidos a trasplante cardiaco urgente se clasificaron como muerte por IC refractaria. En todos los casos, el investigador responsable debía aportar detalles del episodio de la muerte. Todas las muertes fueron revisadas por un comité de mortalidad para validar la causa de la muerte. Los pacientes perdidos durante el seguimiento y los que se sometieron a trasplante de corazón electivo fueron censurados.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según sea apropiado. Las variables categóricas se presentan como porcentajes. Se realizaron análisis descriptivos, pruebas de la  $\chi^2$  y la prueba de McNemar para las variables categóricas. Para comparar las variables continuas, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) y se usó la prueba de la t de Student para muestras independientes y relacionadas.

Los análisis multivariable se realizaron utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables que en primer lugar resultaron significativas en el modelo univariable ( $p < 0,1$ ) se incluyeron en segundo lugar en el modelo multivariable y se utilizó el método «por pasos hacia atrás» para identificar los factores de riesgo independientes, y se estudió la interacción entre IMC y PC. Además, se evaluó el ajuste de los modelos con variables clínicamente relevantes. La asunción de proporcionalidad de las *hazard ratio* (HR) del modelo se determinó mediante los residuos de Schoenfeld. La capacidad discriminadora de los modelos se estimó mediante el estadístico C de Harrell y su calibración, por la prueba de Gronnesby y Borgan. Se realizaron imputaciones simples mediante regresiones multivariable para todas las variables que tenían ausencia de datos por debajo del 5% (excepto péptido natriurético cerebral [BNP] y la fracción aminoterminal de su propéptido [NT-proBNP], que no cumplían este criterio)<sup>10-13</sup>. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  bilateral. Para realizar el análisis se utilizaron los programas estadísticos SPSS 19 y Stata 12.

## RESULTADOS

Se incluyó a 2.254 pacientes, de los que el 70% eran varones. La media de edad fue  $66 \pm 13$  años. Un 43% presentaba sobrepeso; el 35%, obesidad según IMC, y el 60%, obesidad central, con una media de PC de  $103 \pm 13$  cm los varones y  $101 \pm 15$  cm las mujeres. Por el contrario, se identificó a 15 pacientes (0,7%) con IMC bajo ( $< 18,5$ ), a los que no se analizó por separado por ser un número tan pequeño. En la *tabla 1* se comparan las características clínicas basales según el IMC y el PC. En el grupo de pacientes obesos, se observó mayor porcentaje de mujeres y mayor incidencia de etiología hipertensiva o hipertrófica, diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial. En el grupo de peso normal, se observó más anemia, peor clase funcional de la *New York Heart Association*, fracción de eyección del ventrículo izquierdo más deprimida, más hiponatremia y valores más altos de BNP. El PC aumentado se asociaba significativamente a los mismos parámetros que la obesidad y el sobrepeso. En esta cohorte el IMC se correlacionaba de manera significativa con el PC, con un valor de  $r$  de Pearson = 0,77 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,75-0,78;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes según índice de masa corporal y obesidad central

Variables	Total (n=2.254)	IMC			p	Perímetro de cintura		p
		Normopeso (21,4%)	Sobrepeso (43,3%)	Obesidad (35,2%)		Normal (39,8%)	Obesidad central (60,2%)	
Varones (%)	70	69	75	64	< 0,001	86	59	< 0,001
Edad (años)	66,3 ± 12,8	66,4 ± 14,1	66,9 ± 12,4	65,6 ± 12,4	0,10	64,8 ± 13,3	67,3 ± 12,3	< 0,001
Etiología					< 0,001			< 0,001
Isquémica (%)	47	43	50	44	< 0,01	49	45	0,11
Hipertensiva/hipertrófica (%)	15	8	13	21	< 0,001	8	19	< 0,001
Dilatadas (%)	27	30	27	26	0,37	30	25	0,01
Valvular (%)	7	12	6	5	< 0,001	8	6	0,11
Otras (%)	4	6	4	4	0,04	5	4	0,21
Historia de tabaquismo (%)	58	58	62	55	0,02	68	52	< 0,001
Alcoholismo (%)	24	20	25	26	0,06	26	23	0,06
Diabetes mellitus (%)	42	32	41	49	< 0,001	34	47	< 0,001
Dislipemia (%)	53	41	54	58	< 0,001	49	55	0,01
HTA (%)	68	55	66	78	< 0,001	58	75	< 0,001
IAM previo (%)	38	36	41	36	0,04	40	37	0,11
Anemia (%)	39	47	41	32	< 0,001	43	37	< 0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	—	—	—	—	25 ± 3	31 ± 5	< 0,001
PC (cm)	102 ± 14	89 ± 9	100 ± 10	113 ± 12	< 0,001	—	—	—
Obesidad central (%)	60	19	55	92	< 0,001	—	—	—
Clase funcional NYHA III-IV (%)	57	61	54	58	0,02	56	58	0,25
FEVI ≥ 45%	22	16	18	30	< 0,001	13	28	< 0,001
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	68 ± 26	67 ± 28	67 ± 24	69 ± 27	0,08	70 ± 26	67 ± 26	< 0,01
Hiponatremia < 135 mmol/l	11	15	11	9	< 0,01	14	9	< 0,001
BNP (pmol/l) <sup>a</sup>	137 ± 173	192 ± 223	129 ± 165	101 ± 108	< 0,01	149 ± 184	127 ± 162	0,26
NT-proBNP (pmol/l) <sup>b</sup>	401 ± 600	619 ± 852	404 ± 579	281 ± 395	< 0,001	462 ± 664	363 ± 553	< 0,01
Diuréticos de asa (%)	85	86	84	84	0,49	85	85	0,99
IECA o ARA-II (%)	86	82	86	87	0,01	85	86	0,39
Bloqueadores beta (%)	80	77	80	82	0,08	80	80	0,89
Antialdosterónicos (%)	56	60	58	50	< 0,001	61	52	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular (método MDRD-4); HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PC: perímetro de cintura.

<sup>a</sup> Disponibles los datos de 321 pacientes.

<sup>b</sup> Disponibles los datos de 1.474 pacientes.

Obesidad central, PC ≥ 88 cm las mujeres y ≥ 102 cm los varones.

Las variables categóricas se presentan como porcentajes y las continuas, como media ± desviación típica.

## Seguimiento

Se siguió a los pacientes durante un periodo máximo de 48 meses (mediana, 21 meses).

Durante el seguimiento ocurrieron 475 muertes, de las cuales 341 (72%) fueron por causas cardíacas. La mortalidad total y cardíaca a los 4 años fue del 21 y el 15% respectivamente. La mortalidad total fue menor en los pacientes con IMC aumentado: el 21,3% en el sobrepeso y el 16,4% en la obesidad, comparado con el 28,4% en los pacientes con peso normal ( $p < 0,001$ ). La misma tendencia se observó con el PC: el 18,9% en la obesidad central comparado con el 24,3% en pacientes con PC normal ( $p < 0,01$ ). También se observó una tendencia similar para la muerte cardíaca, y los pacientes con IMC aumentado tuvieron menos mortalidad: el 15,4% en el sobrepeso y el 12,3% en la obesidad, en comparación con el 19,3% en los pacientes con peso normal ( $p < 0,01$ ). Respecto al PC, se observó asimismo menos mortalidad en los obesos: el 13,9% en los pacientes con obesidad central en comparación con el 17,1% en los pacientes con PC normal ( $p = 0,04$ ).

## Análisis multivariable

Los predictores de mortalidad total se identificaron mediante un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox ajustado

**Tabla 2**  
Modelo de riesgos proporcionales de Cox

	HR (IC95%)	p
<i>Muerte por todas las causas</i>		
Varón	1,09 (0,88-1,35)	0,42
Edad (años)	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001
Etiología isquémica frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	1,42 (1,05-1,92)	0,02
Etiología dilatada frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	1,20 (0,85-1,70)	0,30
Etiología valvular frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	2,69 (1,86-3,89)	< 0,001
Etiología otras frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	1,85 (1,13-3,03)	0,01
Diabetes mellitus	1,33 (1,10-1,61)	< 0,01
Anemia	1,80 (1,49-2,18)	< 0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,84 (0,76-0,93)	< 0,001
PC (cm)	0,97 (0,95-0,99)	0,01
IMC*PC (interacción)	1,001 (1,001-1,002)	< 0,01
<i>Muerte cardíaca</i>		
Varón	1,03 (0,80-1,32)	0,82
Edad (años)	1,03 (1,01-1,04)	< 0,001
Etiología isquémica frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	1,19 (0,77-1,85)	0,44
Etiología dilatada frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	1,29 (0,84-1,97)	0,25
Etiología valvular frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	3,24 (2,10-5,02)	< 0,001
Etiología otras frente a referencia (hipertensiva/hipertrofica)	2,20 (1,24-3,91)	< 0,01
Diabetes mellitus	1,39 (1,11-1,74)	< 0,01
IAM previo	1,43 (1,04-1,97)	0,03
Anemia	1,85 (1,48-2,31)	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,84 (0,75-0,93)	< 0,001
PC (cm)	0,97 (0,94-0,99)	0,01
IMC*PC (interacción)	1,001 (1,001-1,002)	< 0,01

HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura.

por variables de confusión (tabla 2), en el que los aumentos tanto del IMC como del PC se identificaron como factores asociados a menos mortalidad (respectivamente, HR = 0,84; IC95%, 0,76-0,93;  $p < 0,001$ ; HR = 0,97; IC95%, 0,95-0,99;  $p = 0,01$ ) con interacción entre ambos (HR = 1,001; IC95%, 1,001-1,002;  $p < 0,01$ ). En la interacción, el aumento del PC atenuaba el efecto protector del aumento de IMC. Analizada con más detalle la interacción, se observó que en pacientes con IMC  $\geq 35$ , un PC mayor se asociaba a peor supervivencia; de hecho, cuando el PC era  $> 120$  cm se observó que el incremento del IMC dejaba de tener un efecto protector significativo. Otros factores que se asociaron con mayor mortalidad total fueron: la etiología isquémica y la valvular, la edad, la anemia y la diabetes mellitus. Todos los modelos se ajustaron por variables clínicas relevantes como sexo, clase funcional de la *New York Heart Association*, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hiponatremia y tasa de filtrado glomerular, pero no se observaron cambios significativos de las HR del IMC y el PC (cambio  $< 3\%$ )<sup>14</sup>; por lo tanto, se optó por el modelo reducido. El modelo multivariable obtuvo un estadístico C de Harrell de 0,68. La prueba de Gronnesby y Borgan de bondad de ajuste del modelo mostró buena calibración ( $p = 0,26$ ).

En el caso de la mortalidad cardíaca (tabla 2), asimismo se observó que tanto el IMC como el PC también eran factores protectores (HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,93;  $p < 0,001$ ; y HR = 0,97; IC95%, 0,94-0,99;  $p = 0,01$ ), con interacción entre ambos factores (HR = 1,001; IC95%, 1,001-1,002;  $p < 0,01$ ). En su interacción, se observó de nuevo que el aumento del PC atenuaba la magnitud del efecto protector del IMC. Otros factores de riesgo asociados fueron: la etiología valvular, la edad y el antecedente de infarto agudo de miocardio, anemia y diabetes mellitus; asimismo, todos los modelos se ajustaron por la variable sexo. Finalmente, el modelo final se ajustó por variables clínicamente relevantes, pero no se observaron cambios significativos de las HR del IMC y el PC (cambio  $< 5\%$ )<sup>14</sup>, y se optó por el modelo reducido, como en el caso de la mortalidad total. El modelo multivariable obtuvo un estadístico C de Harrell de 0,69. La prueba de Gronnesby y Borgan de bondad de ajuste mostró buena calibración del modelo ( $p = 0,36$ ).

## DISCUSIÓN

### Hallazgos más relevantes

Los resultados de este estudio confirman la «paradoja de la obesidad»<sup>15</sup> en pacientes ingresados por IC del registro REDINSOR tanto para el IMC como para el PC. Así, los pacientes con mayores IMC y PC tienen menos mortalidad total y cardíaca. Sin embargo, en pacientes obesos con IMC cercano a 35, el efecto protector de la obesidad central desaparece. Estos resultados apoyan la recomendación de medir el PC además de calcular el IMC para valorar mejor el riesgo de mortalidad total y cardíaca en la IC.

### Paradoja de la obesidad

En los últimos años, varios estudios han mostrado asociación entre mayor IMC y menor mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia renal crónica, la artritis reumatoide, el cáncer y especialmente la cardiopatía coronaria<sup>16-21</sup>. Así, en un metanálisis<sup>22</sup> que incluyó 40 estudios con un total de 250.152 pacientes con cardiopatía isquémica, se demostró que el IMC como indicador de sobrepeso y obesidad se asociaba a menor riesgo de mortalidad, del 16 y el 12% respectivamente. Aunque diversos estudios han señalado la paradoja de la obesidad<sup>23</sup>, hay gran controversia sobre el valor pronóstico del sobrepeso y la obesidad, y en muy pocos estudios se



ha analizado el papel de la obesidad central<sup>24</sup>. Zamora et al<sup>18</sup>, en un estudio con 501 pacientes con IC y fracción de eyección mediana del 30%, identificaron el IMC aumentado como predictor independiente de menos mortalidad total a los 2 años. No obstante, en un estudio posterior, el efecto beneficioso del aumento de peso solo se demostró en los pacientes sin cardiopatía isquémica<sup>25</sup>. En el registro DIAMOND-CHF<sup>26</sup>, que incluyó a 4.700 pacientes con IC en clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV, la mejora del pronóstico asociado al aumento de IMC solo se observó en los pacientes con mejor función ventricular, mientras que el pronóstico empeoraba cuando había disfunción sistólica. En un reciente estudio realizado en España<sup>27</sup> con datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos de pacientes ingresados por IC, se halló que el diagnóstico de obesidad reducía la mortalidad y el reingreso hospitalario. Los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos previamente mencionados de Zapatero et al<sup>27</sup> y además confirman el papel del PC como predictor significativamente independiente de menos mortalidad, pero con un efecto amortiguador en la relación inversa entre el IMC y la mortalidad. Cabe destacar que, en nuestro estudio, a diferencia del estudio mencionado anteriormente, la inclusión de los casos ha sido prospectiva, con recogida directa de los datos y seguimiento de más de 4 años.

Diversos estudios han analizado los mecanismos que podrían estar involucrados en la paradoja de la obesidad, pero lo más probable es que la causa sea multifactorial. Así, en los sujetos obesos con IC, los síntomas pueden aparecer más precozmente, por lo que se los diagnostica y se los trata en fases más iniciales de la enfermedad. También podría explicarse por el incremento de la reserva metabólica que tienen los obesos, que por ello serían más resistentes al aumento de catabolismo de los pacientes con IC. Asimismo, los pacientes obesos tienen valores más altos de los receptores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) que tienen los pacientes con IC, lo que podría amortiguar el impacto negativo de elevadas concentraciones de TNF $\alpha$ . Los pacientes obesos presentan también un incremento en las lipoproteínas plasmáticas, lo que podría contrarrestar los altos valores de lipopolisacáridos, que son un potente estímulo para la liberación de citocinas inflamatorias<sup>28-33</sup>. Finalmente, la caquexia cardiaca se ha asociado con mayor mortalidad, por lo que su ausencia mejoraría el pronóstico, y la obesidad podría ser marcador de mejor pronóstico.

### Valor pronóstico de la medida del perímetro cintura

Actualmente se utiliza de forma generalizada el IMC (peso en kilos dividido por el cuadrado de la talla en metros) como marcador de adiposidad general; sin embargo, diferentes autores cuestionan su idoneidad, ya que el IMC no distingue entre masa adiposa y masa muscular, y ello podría conducir a presunciones incorrectas en la asociación entre obesidad y mortalidad en pacientes con IC. Así, cada vez parece más claro que medir la grasa corporal total y utilizar marcadores de grasa central como el PC sería mejor que usar solo el IMC<sup>15,34</sup>. Por ello en nuestro estudio se ha medido tanto el IMC como el PC en pacientes con IC crónica.

El aumento del PC es el marcador más específico de obesidad central. Junto con la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, constituye el síndrome metabólico, que se asocia a mayor riesgo cardiovascular. El valor pronóstico del aumento del PC en la IC se ha estudiado muy poco. Así, Clark et al<sup>35</sup> analizaron en 344 pacientes con IC y disfunción sistólica el valor pronóstico del IMC y el PC, y hallaron menos mortalidad total en el grupo de pacientes con ambos parámetros aumentados. Este efecto beneficioso fue similar en ambos sexos. No obstante, esos estudios han examinado el efecto del aumento de IMC y PC en pacientes con fracción de eyección deprimida e IC avanzada. En nuestro estudio se ha incluido a pacientes diagnosticados de IC sin excluir a los pacientes

con fracción de eyección preservada y sin exclusión según la etiología de la IC, lo que aporta información sobre una población con IC más amplia. De hecho, en registros poblacionales, alrededor del 50% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario por IC tienen fracción de eyección preservada. En nuestro estudio se confirma que los aumentos de IMC y PC se asocian a mejor pronóstico. Así, la relación entre IMC y mortalidad muestra una tendencia a una curva en U, que es un tipo de relación que suele producirse también en la cardiopatía isquémica, tanto aguda como crónica<sup>36</sup>. En el caso del PC, se observa una relación con la mortalidad más en J, por lo que se muestra el valor adicional de la medición del PC. Por ello, con valores de IMC  $\geq 35$ , un PC aumentado pasa a ser factor de riesgo, mientras que cuando el PC se aproxima a 120 cm, el IMC pierde su efecto protector.

La mortalidad total en nuestro estudio fue del 21% a los 4 años, una tasa similar a la de otros estudios epidemiológicos o registros de pacientes con IC, en los que oscila entre el 20 y el 25%<sup>37,38</sup>. A diferencia de estudios previos, en nuestro estudio el impacto beneficioso del aumento del IMC y el PC se ha observado tanto en mortalidad total como en mortalidad cardiaca. Y al igual que en estudios previos, nuestros pacientes obesos eran más jóvenes, frecuentemente mujeres, diabéticos, con hipertensión arterial, dislipemia y anemia, menor incidencia de tabaquismo, en mayor proporción con fracción de eyección  $\geq 45\%$ , la etiología predominante era la hipertensiva y se asociaban a valores bajos de BNP. Por lo tanto, nuestros pacientes tenían en principio características clínicas asociadas a mayor carga de riesgo cardiovascular; sin embargo, el hecho de tener un mayor porcentaje de pacientes con fracción de eyección preservada puede ser un factor importante que contribuya a su mejor pronóstico. De igual forma, se hallaron concentraciones significativamente más bajas de péptidos natriuréticos en pacientes con aumento tanto de IMC como de PC. La reducción de las concentraciones de BNP con el aumento de peso ya se ha descrito previamente y puede estar asociada con una mayor retención de sodio y líquidos que puede aumentar la disnea y, por lo tanto, asociarse a una manifestación más precoz de la enfermedad aun con una IC menos grave<sup>28,39</sup>.

### Limitaciones y fortalezas del estudio

El estudio se realizó sobre la base de datos de un registro nacional de pacientes con IC, y ello podría ser una limitación. Sin embargo, este registro se diseñó expresamente para la recogida de datos de factores relacionados con IC y se aseguró exhaustivamente el cumplimiento de calidad y la validación de todos los datos introducidos por los centros participantes. Además, cabe destacar que la recogida de datos se llevó a cabo de manera prospectiva, lo que mejora considerablemente la calidad de los datos. Hay que mencionar también el largo periodo de seguimiento analizado, lo que asegura un análisis exhaustivo de la mortalidad total y cardiaca.

### CONCLUSIONES

Este estudio confirma la baja mortalidad de los pacientes con IC crónica con mayores IMC y PC, lo que corrobora la validez de la paradoja de la obesidad en los pacientes del estudio. A la vista de los resultados, el PC debe medirse junto con el IMC para predecir mejor el pronóstico de la IC crónica.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo ha tenido el apoyo de una beca del Ministerio Español de Ciencia e Innovación, Redes de Investigación del

Instituto de Salud Carlos III (REDINSCOR, RD06/0003) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.06.025>.

## BIBLIOGRAFÍA

- WHO. Overweight and obesity [Internet] [consultado May 2012]. Ginebra: World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;3:135-7.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10:497-511.
- Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation*. 2010;121:237-44.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925-32.
- 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.
- Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto 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.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
- Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca (REDINSCOR) [sitio web] [consultado May 2012]. Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.redinscor.org/>.
- Haukoos JS, Newgard CD. Advanced statistics: missing data in clinical research - part 1: an introduction and conceptual framework. *Acad Emerg Med*. 2007;14:662-8.
- Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:501-7.
- Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Nueva York: Wiley; 1987.
- Doménech JM, Navarro JB. *Regresión múltiple con predictores categóricos y cuantitativos*. 6.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Signo; 2011.
- Doménech JM, Navarro JB. *Análisis de la supervivencia y modelos de riesgos proporcionales de Cox*. 6.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Signo; 2011: 245.
- Srikanthan P, Horwich TB. La paradoja de la obesidad, es hora de adoptar una perspectiva nueva sobre un paradigma antiguo. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:403-4.
- Gastelurrutia P, Pascual-Figal D, Vázquez R, Cygankiewicz I, Shamagian LG, Puig T, et al. Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure results from the MUerte Subita en Insuficiencia cardiaca (MUSIC) study. *Am Heart J*. 2011;161:158-64.
- Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al; Grupo RICA. [Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:671-7.
- 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 cardiaca? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1127-34.
- 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.
- 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.
- 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.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666-78.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and the «obesity paradox» in cardiovascular diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:23-5.
- 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.
- Zamora E, Lupón J, De Antonio M, Urrutia A, Coll R, Díez C, et al. The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? *Int J Cardiol*. 2013;166:601-5.
- 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.
- Zapatero A, Barba R, González N, Losa JE, Plaza S, Canora J, et al. Influencia de la obesidad y la desnutrición en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:421-6.
- 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.
- Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J*. 2005;26:5-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000;356:930-3.
- López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:140-9.
- Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110:77-82.
- Angerås O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013;34:345-53.
- 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.
- Horwich 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.