



Artículo especial

Obesidad, actividad física y riesgo cardiovascular: clasificación ergoantropométrica, variables farmacológicas, biomarcadores y «paradoja del obeso»

Obesity, physical activity and cardiovascular risk: ergoanthropometric classification, pharmacological variables, biomarkers and “obesity paradox”

Alberto Morales Salinas^{a,*} y Antonio Coca^b

^a Servicio de Cardiología, Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Cuba

^b Unidad de Hipertensión, Instituto de Medicina y Dermatología, Hospital Clínico (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de enero de 2009

Aceptado el 12 de enero de 2009

On-line el 19 de mayo de 2009

«... nunca podremos llegar hasta el borde del universo...»

Bill Bryson

Una breve historia de casi todo

La obesidad como problema de salud pública

La prevalencia de obesidad se ha triplicado desde 1980 en muchos países¹ debido, fundamentalmente, a la «globalización» del llamado «ambiente diabetogénico», consistente en un alto consumo de azúcares, grasas saturadas y poca actividad física^{2,3}. Más de un billón de adultos de todo el mundo tienen un peso excesivo: al menos 300 millones son clínicamente obesos, en tanto que más de 20 millones de niños tienen sobrepeso^{1,3}.

El National Health and Nutrition Examination Survey detectó un incremento de la prevalencia de sobrepeso-obesidad al comparar los períodos 1988-1994, 1999-2000 y 2003-2004 (el 55,9, el 64,5 y el 66,3% respectivamente)⁴⁻⁶. Se estima que si la actual tendencia se mantiene, en el 2015 habrá aproximadamente 2,3 millones con sobrepeso y 700 millones de individuos con obesidad en todo el mundo³. En España el sobrepeso presenta una prevalencia muy elevada tanto en población general (57,8%) como en enfermos de cardiopatía isquémica (77,3%)⁷ y en población de edad avanzada (81,7%)⁸.

La obesidad se relaciona con un perfil metabólico adverso, resistencia a la insulina y numerosas comorbilidades, como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la dislipidemia, el cáncer y la apnea de sueño⁹ (tabla 1), aunque puede haber obesos metabólicamente sanos^{10,11}. El riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2 aumenta sostenidamente con el incremento del peso corporal⁹. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, el riesgo comienza a partir de valores tan bajos como 21 kg/m² de índice de masa corporal (IMC)¹². La diabetes que durante la mayor parte del siglo xx sólo afectaba a los adultos de más edad, ahora afecta a niños obesos incluso antes de la pubertad¹.

Entre los obesos hay cerca de 112.000 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 53.754 a 170.064) excesos de muertes en relación a los sujetos con normopeso, y este incremento es mayor en la obesidad grado II-III (IMC > 35 kg/m²)¹³. Las mujeres y varones de 40 años de edad, obesos y no fumadores, pierden 7,1 y 7,2 años, respectivamente, de expectativa de vida al compararse con sujetos de similares características con normopeso¹⁴. Aproximadamente el 58% del total mundial de casos de diabetes mellitus, el 21% de las cardiopatías isquémicas y del 8 al 42% de determinados cánceres se puede atribuir a un IMC de 21 kg/m² o más¹. La mortalidad atribuible al exceso de peso es un importante problema de salud pública en España; se estima que el 42,3% de los episodios coronarios en la población española se puede atribuir al sobrepeso, después de ajustar por edad, sexo y demás factores de riesgo cardiovascular (RCV)⁷. Al menos una de cada 13 muertes anuales en la Unión Europea y una de cada 12 muertes anuales en España están probablemente relacionadas con el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cardioams@yahoo.es (A. Morales Salinas).

Tabla 1
Principales alteraciones cardiopulmonares y metabólicas asociadas a la obesidad

Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca • Trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa
Electrocardiográficas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Frecuencia cardíaca, ↑ segmento PR, ↑ complejo QRS, ↑ intervalo QT, ↑ intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca, ↑ dispersión del intervalo QT, ↑ potenciales tardíos, ↑ o ↓ voltaje del complejo QRS • Anormalidades del segmento ST-T: depresión del segmento ST, inversión de T en derivaciones inferolaterales • Eje izquierdo, anormalidades de aurícula izquierda, falsos positivos de infarto miocardio inferior
Respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea, apnea de sueño, síndrome de hipoventilación, cáncer
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperuricemia • Otros: marcadores inflamatorios y protrombóticos.

↑: aumento; ↓: disminución.

exceso de peso. Si tal exceso de peso se hubiera estimado mediante datos medidos en vez de autorreportados, alrededor de 400.000 muertes se podrían atribuir a este factor en la Unión Europea (el 11,3% de todas las muertes o una de cada 9 muertes), con lo que se acercaría a la mortalidad que se atribuye al tabaco (el 15% de todas o una de cada 7 muertes)^{15,16}.

El coste estimado del sobrepeso y la obesidad en el año 2001 fue de 117 billones de dólares (61 billones directos y 56 billones indirectos), mientras que en niños y adolescentes el costo hospitalario relacionado con la obesidad entre 1997 y 1999 fue de 127 millones de dólares. Se calcula que el coste de la pérdida de productividad asociado a la obesidad en americanos entre 17 y 64 años es de 3,9 billones de dólares^{17,18}; además, hay pruebas de que la obesidad disminuye la productividad laboral¹⁹ y encarece el coste de la cirugía cardíaca²⁰.

La obesidad es un factor de riesgo modificable, que depende en gran parte del estilo de vida. La reducción ligera de peso corporal reduce la hipercolesterolemia, el riesgo de diabetes¹ y tiene los siguientes beneficios cardiovasculares: descenso del volumen sanguíneo, descenso del gasto cardíaco, descenso de la presión capilar pulmonar, descenso de la masa ventricular izquierda, mejora la disfunción sistólica y diastólica ventricular izquierda, descenso del consumo de oxígeno en reposo, descenso de la presión arterial, descenso de la frecuencia cardíaca, descenso del intervalo QT corregido y aumento de la variabilidad del ritmo cardíaco⁹.

Se ha demostrado en diabéticos que la disminución intencional del IMC de 33,5 a 27,7 kg/m² reduce en un 25% la tasa de mortalidad²¹.

La grasa como órgano endocrino

La relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular no está totalmente esclarecida^{8,22}. La inflamación y el estrés oxidativo han sido 2 de los mecanismos que han tratado de explicar la mayor morbimortalidad del obeso²³. Hoy se acepta que la grasa (sobre todo visceral intraabdominal) es un órgano endocrino metabólicamente activo²⁴ que se asocia a la hiperinsulinemia, a la resistencia a la insulina y a la síntesis de gran variedad de péptidos y compuestos no peptídicos que pueden participar en la homeostasis cardiovascular, como la adiponectina, resistina, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de

necrosis tumoral alfa e interleucina 6^{9,22,24,25}. Algunos de estos complejos mecanismos se han abordado recientemente en varios documentos españoles²⁶⁻²⁸.

¿Cuál es la mejor medida antropométrica para definir la obesidad?

Históricamente se han utilizado numerosas mediciones antropométricas para definir la obesidad, como por ejemplo las tablas de la Metropolitan Life Insurance Company, aunque desde 1972 se prefiere el uso del IMC o índice de Quetelet²⁹. Entre todas las relaciones analizadas (peso/talla, peso/talla³, «índice ponderal» y porcentaje con respecto al peso medio), el IMC fue el que mejor cumplió los 2 criterios propuestos por Keys²⁹:

- 1) Mayor relación con la grasa corporal
- 2) Menor relación con la estatura

Es necesario advertir que se ha cuestionado la validez del segundo criterio^{30,31} y que, además, algunos estudios han relacionado la estatura de manera independiente con el RCV³². Llama también la atención que Welborn et al detectaron que el índice peso/talla (una de las medidas descartadas por Keys et al)²⁹ tenía mejor poder discriminante de mortalidad en mujeres que el IMC³³.

En la actualidad, los principales índices para la valoración de la obesidad además del IMC son el perímetro de la cintura (PC) y el índice cintura/cadera (ICC); según la última Guía Europea de Prevención Cardiovascular no hay información consistente sobre cuál de estas medidas antropométricas es mejor²⁴. Por ejemplo, en el estudio de casos y controles INTERHEART el ICC fue mejor predictor de RCV que el IMC³⁴, mientras que en la cohorte de 38.987 mujeres del Nurses' Health Study la capacidad predictiva del IMC fue superior a la del ICC³⁵, en tanto que Onat et al detectaron que el PC era mejor indicador de grasa visceral que el IMC y la ICC³⁶. Por su parte, en un reciente metaanálisis, los 3 índices (IMC, PC y ICC) tuvieron similar asociación con la incidencia de diabetes: 1,87 (IC95: de 1,67 a 2,10), 1,87 (IC95: de 1,58 a 2,20) y 1,88 (IC95: de 1,61 a 2,19), respectivamente³⁷.

En España, el estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular) realizó un análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad de diferentes indicadores antropométricos y evaluó distintos puntos de corte mediante curvas con las que opera el receptor (ROC) para estimar la presencia de factores de RCV asociados a la obesidad. El PC y el índice cintura/altura expresaron los mejores resultados^{28,38}. En estos momentos, el método más aceptado para la clasificación del sobrepeso y la obesidad es el propuesto por el panel de expertos sobre obesidad del NHLBI (American National Heart, Lung and Blood Institute), en el que se recomienda el uso del PC como un indicador adicional de los factores de riesgo metabólicos, dentro de cada categoría de IMC³⁹. Resalta que en la propuesta del NHLBI no se tiene en cuenta el ICC.

Limitaciones de la valoración clínica de obesidad

En 1967 el estudio Framingham detectó que el incremento del peso corporal aumentaba la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular⁴⁰; sin embargo, no fue hasta 1998 que la American Heart Association reconoció por primera vez a la obesidad como un factor de RCV mayor independiente⁴¹. Hasta ese momento se la consideraba como un factor predisponente que actuaba sólo a través de otros factores de riesgo, básicamente debido a su escaso valor predictivo. La explicación a la anterior

problemática puede estar en la gran comorbilidad^{9,25,28} (tabla 1) y las limitaciones que presenta la valoración clínica del obeso⁴² (tabla 2). Para algunos autores, la obesidad debe expresarse idealmente en porcentaje de grasa corporal (superior a 25 en varones y superior a 35 en mujeres) pero esto resulta difícil de cuantificar clínicamente^{22,39}.

El escaso valor predictivo del peso corporal después de ajustar para otros factores de riesgo importantes no debe interpretarse como indicativo de que el peso corporal no es importante, sino más bien que puede ser en extremo importante debido a que influye en el riesgo por sus efectos adversos en otros muchos factores de riesgo²⁴. No obstante, la obesidad en la adolescencia predice mortalidad en adultos, tanto en varones (el 80% de incremento) como en mujeres (~100% de incremento)⁴³.

Riesgo ergoantropométrico

El estudio INTERHEART también detectó que la actividad física es otro de los 9 factores que pueden explicar en un 90% el riesgo de experimentar un infarto agudo de miocardio⁴⁴. Por su parte, en el Nurses' Health Study la valoración conjunta del peso corporal y la actividad física demostró que el RCV se incrementa progresivamente en los subgrupos normopeso sedentario (riesgo relativo [RR] de 1,48), obeso activo (RR de 2,48) y obeso sedentario (RR de 3,44)³⁵, mientras que el Women's Health Study (cohorte de 38.987 mujeres y 10,9 años de seguimiento) tuvo resultados similares, con lo que se concluyó que hay una progresión del riesgo en las siguientes categorías: normopeso activo (RR de 1), normopeso sedentario (RR de 1,08), sobrepeso activo (RR de 1,87), obeso activo (RR de 1,87), sobrepeso sedentario (RR de 1,88) y obeso sedentario (RR de 2,53)⁴⁵.

Según el estudio Framingham, la actividad física moderada y alta incrementa la esperanza de vida de forma similar en varones

Tabla 2

Principales limitaciones y variables de confusión de la valoración clínica de obesidad a través del índice de masa corporal, perímetro de la cintura y el índice cintura/cadera

<i>Limitaciones</i>
No se identifica el porcentaje de grasa corporal
No se diferencia entre grasa subcutánea y abdominal profunda
<i>Variables confusoras</i>
Comorbilidad (v. tabla 1)
Edad, sexo, etnia, raza y talla
Tabaquismo, extabaquismo, actividad física, otros

Tabla 3

Clasificación ergoantropométrica

Paso 1: determinar riesgo antropométrico		Grasa abdominal por PC o ICC		Paso 2: sumar 1 punto al RA si hay actividad física sedentaria o mala forma física ^a
Clasificación antropométrica	IMC	PC varones ≤ 102 cm PC mujeres ≤ 88 cm	PC varones > 102 cm o ICC > 1 PC mujeres > 88 cm o ICC > 0,85	Riesgo ergoantropométrico
Bajo peso	< 18,5 ^b	Aumentado (1) ^b	(0)	Promedio (0)
Peso normal	18,5-24,9	(0)	(0)	Aumentado (1)
Sobrepeso	25,0-29,9	Aumentado (1)	Alto (2)	Alto (2)
Obesidad I	30,0-34,9	Alto (2)	Muy Alto (3)	Muy Alto (3)
Obesidad II	35,0-39,9	Muy Alto (3)	Muy alto (3)	Extremo (4)
Obesidad III	≥ 40	Extremo (4)	Extremo (4)	Extremo (+4)

ICC: índice cintura/cadera; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de la cintura; RA: riesgo antropométrico.

^a Definición de actividad física sedentaria (o mala forma física), depende del método utilizado.

^b Riesgo aumentado sobre todo en prevención secundaria.

y en mujeres⁴⁶. En tanto, en una cohorte de 18.892 finlandeses con una media de seguimiento de 9,8 años, la valoración conjunta de actividad física y obesidad por cualquiera de los principales índices (IMC, PC y ICC) incrementó el valor predictivo de RCV, sobre todo en los varones⁴⁷. De estos datos se infiere que los resultados del Nurses' Health Study³⁵ y del Women's Health Study⁴⁵ son extrapolables a los varones.

Es importante precisar que la valoración conjunta de la forma física y el peso corporal (en vez de la actividad física y el peso corporal) estratifica el RCV en subgrupos equivalentes: no obesos-mala forma física (varones: 1,25; mujeres: 1,30); obesos-buena forma física (varones: 1,44; mujeres: 1,32), y obesos-mala forma física (varones: 1,45; mujeres: 1,57)⁴⁸.

De acuerdo con estos datos, el análisis conjunto de las mediciones antropométricas y la actividad o forma física (tabla 3) pueden ser una alternativa práctica a las limitaciones de la valoración clínica de la obesidad; así se podría identificar a los obesos sedentarios (u obesos-mala forma física), subgrupo de mayor RCV^{35,45} y teóricamente mayor porcentaje de grasa corporal⁴². Esta nueva estrategia, sin estar exenta de interrogantes, tiene las siguientes ventajas sobre la actual clasificación de la NHLBI:

- 1) la puntuación de riesgo antropométrico se modifica si hay sedentarismo;
- 2) permite la identificación de los subgrupos normopeso-sedentario, sobrepeso-activo, obeso-activo, sobrepeso-sedentario y obeso-sedentario, en los que el riesgo es creciente;
- 3) incluye el ICC en la valoración de la obesidad abdominal, y
- 4) tiene en cuenta que el bajo peso (IMC inferior a 18,5 kg/m²) representa un subgrupo con riesgo aumentado (tema sobre el que se profundizará más adelante)

Recientemente se ha vinculado incluso al grado de actividad física con la mortalidad hospitalaria del síndrome coronario agudo⁴⁹. Más elementos sobre la relación entre actividad física y RCV se pueden encontrar en la revisión de Boraita Pérez⁵⁰.

La paradoja de la obesidad

La obesidad se asocia a un incremento en la mortalidad y el RCV en población general^{44,51}; sin embargo, algunos estudios la han relacionado con un mejor pronóstico a corto y mediano plazo en el síndrome coronario (SC) e insuficiencia cardíaca (IC)⁵²⁻⁵⁸. Esta situación se conoce como paradoja de la obesidad (PO) y hace

dudar de la universalidad de la recomendación de tener un IMC inferior a 25 kg/m² y evitar la obesidad central²⁴. Es oportuno señalar que se han descrito también paradojas epidemiológicas con otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo^{59,60}, así como en contextos como la insuficiencia renal⁵⁹.

Múltiples hipótesis han tratado de explicar la PO, tales como el diagnóstico de la IC y el SC en estadios menos avanzados en el obeso, los efectos adversos de reducir peso, la mayor protección de los pacientes con sobrepeso y obesidad contra la malnutrición-inflamación-caquexia, así como variables confusoras mensurables e inmensurables⁶¹⁻⁶⁷. Es de destacar que en las investigaciones que describen la PO, los obesos «parten» de un perfil de menor RCV que los individuos con normopeso. Así, al analizar algunos de los trabajos originales citados por Artham y Ventura en su editorial⁶⁴ se puede resumir que los obesos tienen significativamente:

- 1) menos edad^{52,63,68,69};
- 2) menos comorbilidad cardiovascular (historia de enfermedad coronaria)^{52,63,69};
- 3) mejor función renal (aclaramiento de creatinina^{63,68}, creatinina plasmática⁶⁹), y
- 4) menor gravedad del episodio agudo (tercer ruido⁶⁹, uso de digoxina^{68,69}, antiarrítmicos⁵² y necesidad de trasplante⁵² [3 indicadores de peor clase funcional])

Este perfil se confirma en un reciente metaanálisis en el que los obesos eran 6,4 años más jóvenes, tenían un 3,5% más de fracción de eyección y un 10,1% menos de historia personal de infarto de miocardio y un 6,1% menos de uso de digoxina con respecto a los normopesos; además, no se evaluó ningún parámetro de la función renal⁷⁰. Es de destacar que todas estas variables (edad⁷¹⁻⁷³, comorbilidad vascular^{71,73}, función renal^{71,72} y gravedad del episodio agudo [Killip]^{72,73}) se han utilizado en diferentes modelos predictivos de riesgo en la IC⁷¹ y el SC^{72,73}. Por otra parte, diversos factores pueden influir en el pronóstico de un paciente con SC o IC, como comorbilidad, función ventricular, isquemia residual e inestabilidad eléctrica, así como la placa y la sangre vulnerable⁷⁴, que, de no tenerse en cuenta, pueden ser confusores de la verdadera relación entre obesidad y RCV.

Estos datos sugieren la hipótesis de que la paradójica protección del obeso puede ser consecuencia de la inadecuada valoración de factores pronósticos. Una alternativa contra esta plétora de variables clínicas que dificultan el análisis multivariado sería la medición de algunos biomarcadores capaces de identificar un perfil hemodinámico y pronóstico adverso⁷⁵⁻⁷⁹.

Importancia de los biomarcadores

La concentración de BNP (*B natriuretic peptide* 'péptido natriurético tipo B') es mejor predictor de mortalidad después de un infarto agudo de miocardio que la puntuación de riesgo coronario TIMI⁷⁵. En tanto que la mensuración simultánea de biomarcadores de daño celular miocárdico, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia renal e inflamación (troponina I, BNP, cistatina C y proteína C reactiva [PCR], respectivamente), en varones mayores de 50 años (edad media de 71 años) con o sin antecedente de enfermedad coronaria, mejora sustancialmente la estratificación de riesgo de mortalidad cardiovascular con respecto al modelo basado en 8 factores de riesgo establecidos (edad, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, diabetes, tabaquismo e IMC)⁷⁶. De manera individual, el BNP, la troponina y la cistatina C también tienen valor predictivo adicional⁷⁷⁻⁷⁹, mientras que el

valor adicional de la PCR está en debate⁸⁰. Se ha demostrado incluso que en los obesos hay menores concentraciones de BNP, independientemente de la presencia o no de IC⁸¹. Este dato apoya la hipótesis del diagnóstico de la IC en el obeso en estadios menos avanzados.

Importancia de las variables farmacológicas

Un último factor rara vez mensurado es la experiencia del hospital, pues hay una gran variabilidad en el tratamiento y los resultados obtenidos entre diferentes hospitales y registros⁷⁴. El análisis del tratamiento medicamentoso es especialmente importante en el SC y en la IC por los siguientes motivos:

- 1) el tratamiento farmacológico es el índice principal de la reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio⁸² e IC⁸³ en los últimos años,
- 2) la IC y el SC son entornos de gran polifarmacia;
- 3) la polifarmacia predice errores médicos que pueden ser fatales para el enfermo⁸⁴;
- 4) la mayoría de los fármacos que se utilizan en la ICC y el SC (fibrinolíticos, anticoagulantes, inotrópicos, antiarrítmicos, diuréticos, nitratos y otros) se encuentran en la lista de medicamentos de alto riesgo (disponible en: URL: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>);
- 5) los efectos adversos de los medicamentos son una importante causa de mortalidad⁸⁵, y
- 6) hay dificultades con la medición antropométrica durante las primeras horas de las urgencias cardiológicas, lo que puede provocar errores en la dosificación medicamentosa, sobre todo de los pacientes con menor peso corporal^{86,87}.

No hay duda de que el tratamiento farmacológico es otra variable crítica (al igual que los biomarcadores); sin embargo, los estudios que reportan la PO tienen el denominador común de infrautilizar las variables farmacológicas⁶⁵. Un gran espectro de la respuesta farmacológica se pierde con el análisis superficial del porcentaje de fármacos utilizados. Por ejemplo, el Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic-3 fue un ensayo clínico en el que tras el ajuste estricto de la dosis de heparina no fraccionada (en sujetos con infarto agudo de miocardio tratados con tenecteplase) se disminuyó la tasa de hemorragia mayor, principalmente en los pacientes con menos de 70 kg⁸⁸. De este estudio también se puede inferir que a menor peso corporal mayor susceptibilidad a los efectos adversos y viceversa, quizás con relación a que la tolerabilidad farmacológica depende de las ventanas terapéuticas y éstas, a su vez, son directamente proporcionales a la masa corporal. En tanto, algunos autores han detectado que las concentraciones séricas elevadas de digoxina y otros fármacos cardiovasculares se correlacionan con un peor pronóstico en la IC^{89,90}. Las concentraciones séricas son también uno de los múltiples factores que influyen en la gran variabilidad «interindividual e intraindividual» de las respuestas farmacodinámica y farmacocinética⁹¹. Por tanto, emerge la necesidad de cuantificar en la PO variables farmacológicas más complejas, como dosis, concentraciones séricas y efectos adversos.

Es cierto lo que señalan Zamora et al⁶⁶: «no hay ningún estudio de mortalidad en insuficiencia cardiaca con bloqueadores beta (BB) o inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA)—los fármacos que más han influido en la supervivencia de este tipo de pacientes— que 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». Al respecto, se añade que hay incluso trabajos que detectan beneficios con altas dosis de IECA⁹²; sin embargo, las guías europeas alertan que no se han

realizado estudios de eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda con IECA y BB, y que muchos de los beneficios de estos medicamentos se han extrapolado desde entornos de más estabilidad cardiovascular⁹³.

Llama también la atención que la PO no se registra o incluso desaparece «*reversal of the reversal epidemiology*» en situaciones en que «disminuye» la importancia de cuantificar el tratamiento farmacológico agudo, como en la muerte súbita (sobre todo extrahospitalaria), la enfermedad coronaria estable, el seguimiento a largo plazo (> 5 años) de la IC o la IC con fracción de eyección superior al 40% y el trasplante cardíaco⁶⁵. Además, resalta que la mayoría de los ensayos clínicos en la IC (65 de 75) ni siquiera evalúan al IMC como una potencial variable predictora de episodios finales⁹⁴, quizás en relación con el elevado porcentaje de datos antropométricos incompletos en los registros, problema que ya se ha advertido en otros trabajos^{65,87}.

Susceptibilidad del bajo peso

Los sujetos con bajo peso (IMC inferior a 18,5 kg/m²) son un subgrupo de elevada mortalidad⁹⁵. Por tanto, la comparación de los obesos no debe ser con los bajos pesos⁹⁶ ni con el heterogéneo grupo de sujetos con un IMC inferior a 25 kg/m²⁸¹, sino con los normopesos (18,5 kg/m² < IMC < 25 kg/m²). La elevada morbimortalidad del bajo peso se ha relacionado con casi los mismos factores de la PO pero a la inversa: mayor edad, comorbilidad, gravedad de la isquemia aguda, así como a un peor estado nutricional e incremento del catabolismo celular⁹⁷⁻¹⁰⁰, lo que refuerza el hecho de que nunca se pierde el continuo de RCV. Una mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos puede ser otro de los mecanismos involucrados, según se infiere del estudio ASSENT-3⁸⁸; también se han planteado otras hipótesis farmacocinéticas en relación con la masa corporal⁹⁴. El RCV del bajo peso se incrementa en prevención secundaria^{73,88,101} y terciaria⁹⁸, e incluso puede ser en estos contextos la categoría antropométrica de mayor riesgo⁹⁵. En el estudio TIMI Risk Score el peso corporal inferior a 67 kg fue una de las 8 variables con mayor fuerza predictiva en la mortalidad a los 30 días del infarto agudo de miocardio⁷³. En tanto, Reeves et al describieron que en la cirugía de *bypass* coronario los pacientes con bajo peso tenían mayor riesgo de complicaciones y muerte que los normopesos⁹⁸. Por tanto, las guías deben alertar del riesgo del bajo peso, algo que se tiene en cuenta en la valoración ergoantropométrica propuesta (tabla 3); precisamente los beneficios de ser delgado sólo se aprecian en los que mantienen buena forma física¹⁰².

En suma, los estudios que se diseñen para analizar la PO deben comparar a los obesos con los normopesos e incluir (siempre que sea posible) en los análisis multivariados los siguientes factores:

- 1) edad;
- 2) historia personal de enfermedad coronaria;
- 3) función renal;
- 4) gravedad clínica del episodio agudo;
- 5) biomarcadores (enzimas cardíacas, BNP, cistatina C y PCR), y
- 6) variables farmacológicas «complejas» (dosis, concentraciones séricas, efectos adversos), sobre todo de los fármacos que están en la lista de alto riesgo.

Por tanto, se puede afirmar que la obesidad es un problema de salud por su elevada prevalencia, tendencia ascendente, elevado riesgo de morbimortalidad general y cardiovascular, así como su coste económico. La reducción intencional de peso corporal tiene múltiples beneficios cardiovasculares. La grasa se considera en la actualidad un órgano endocrino, capaz de sintetizar una gran

variedad de compuestos que pueden participar en la homeostasis cardiovascular.

El IMC, el PC y el ICC son los principales índices disponibles, sin que haya pruebas consistentes de cuál de ellos es mejor. La valoración clínica de la obesidad tiene muchas limitaciones y una alternativa puede ser la valoración conjunta de estas 3 mediciones antropométricas y el grado de actividad o forma física; esto permite identificar a los obesos sedentarios (u obesos-mala forma física), subgrupo de mayor RCV.

Recientemente se ha descrito que la obesidad en contextos como el SC y la IC se asocia a un mejor pronóstico, fenómeno que se conoce como PO y que hace dudar de la universalidad de la recomendación de bajar de peso corporal y alcanzar el normopeso. La incorrecta valoración de factores pronósticos, entre los que pueden tener especial relevancia las variables farmacológicas y algunos biomarcadores como el BNP, las enzimas cardíacas, la cistatina C y la PCR, puede provocar esta paradoja epidemiológica. La polifarmacia y las emergencias cardiológicas son predictores de errores médicos que incrementan la mortalidad. La mayoría de los fármacos cardiovasculares están en la lista de medicamentos de alto riesgo. Emerge la necesidad de cuantificar variables medicamentosas más complejas, como dosis, concentraciones séricas y efectos adversos.

Los pacientes de bajo peso tienen una elevada mortalidad general y cardiovascular, por lo que en la PO la comparación de los obesos debe ser con los normopesos (18,5 kg/m² < IMC < 25 kg/m²) y no con el heterogéneo subgrupo de IMC inferior a 25 kg/m². Los estudios que se diseñen para analizar la PO deben incluir en sus análisis multivariantes los siguientes elementos: edad, historia personal de enfermedad coronaria, función renal, gravedad clínica del episodio agudo, biomarcadores y variables farmacológicas «complejas».

Financiación

“Alberto Morales Salinas recibió fondos de BECA **DAIICHI-SANKYO 2008** de la Sociedad Española de Cardiología”

Agradecimientos

Alberto Morales Salinas agradece la asesoría investigativa recibida de los profesores Jaume Marrugat, Roberto Elosua, Helmut Schroder y Miguel Gómez durante su estancia en el Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, España.

Bibliografía

1. World Health Organization. The world health report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life [citado 30 Jun 2008]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/whr/2002/en/>.
2. Caballero B. The global epidemic of obesity: An overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet N.º 311. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. [citado 30 Jun 2008]. Disponible en: URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html.
4. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-13.
5. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Soplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999;282:1519-22.
6. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-55.

7. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250–6.
8. Cea-Calvo L, Moreno B, Monereo S, Gil-Guillén V, Lozano JV, Martí-Canales JC, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población española de 60 años o más y factores relacionados. Estudio PREV-ICTUS. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:205–10.
9. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898–918.
10. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*. 2005;13:1116–22.
11. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30:569–72.
12. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197–209.
13. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293:1861–7.
14. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:24–32.
15. Banegas JR, López E, Gutiérrez JL, Guallar P, Rodríguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:201–8.
16. Banegas JR, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. Riesgo atribuible a los principales factores de riesgo en la población española. En: Marrugat J, Fernández E, editors. Monitorización epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares en España y estrategias preventivas. Madrid: Graficas Enar, SA; 2005. p. 86.
17. Weight-control Information Network. Statistics related to overweight and obesity [citado 30 Jun 2008]. Disponible en: URL: <http://www.win.niddk.nih.gov/statistics/index.htm>.
18. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:69–171.
19. Kim S, Popkin BM. Commentary: Understanding the epidemiology of overweight and obesity a real global public health concern. *Int J Epidemiol*. 2006;35:60–7.
20. Drain AJ, Gerrard C, Ferguson JJ, Cafferty F, Gurprashad R, Vuylsteke A. Does body mass index (BMI) affect cost in cardiac surgery? 'A pound for pound analysis'. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5:282–4.
21. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1499–504.
22. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2595–600.
23. MUSAAD S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev*. 2007;29:98–114.
24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Fourth joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:E1–E40.
25. Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1047–56.
26. Alegría Ezquerria E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:752–64.
27. Rubio MA, Salas-Salvado J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;12:7–48.
28. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:196–233.
29. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*. 1972;25:329–43.
30. Lee J, Kolonel LN, Hinds MW. The use of an inappropriate weight-height derived index of obesity can produce misleading results. *Int J Obes*. 1982;6:233–9.
31. Garrow JS. Indices of adiposity. *Nutr Abstr Rev*. 1983;38:697–708.
32. Silventoinen K, Zdravkovic S, Skytthe A, McCarron P, Hershkind AM, Koskenvuo M, et al. Association between height and coronary heart disease mortality: A prospective study of 35,000 twin pairs. *Am J Epidemiol*. 2006;163:615–21.
33. Welborn TA, Knuiaman MW, Vu H. Body mass index and alternative indices of obesity in relation to height, triceps skinfold and subsequent mortality: The Busseton health study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:108–15.
34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640–9.
35. Li TY, Rana JS, Manson JE, Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499–506.
36. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1018–25.
37. Vázquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115–28.
38. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, editors. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 125–56.
39. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report [citado 30 Jun 2008]. Disponible en: URL: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm.
40. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease: The Framingham Study. *Circulation*. 1967;35:734–44.
41. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 1998;97:2099–100.
42. Morales Salinas A, Marrugat J, Coca A. Limitaciones de la valoración clínica de obesidad: reflexiones a propósito de la declaración de la American Heart Association de 2006. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:992–3.
43. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol*. 2003;157:517–23.
44. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): Case control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
45. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, et al. The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med*. 2008;168:884–90.
46. Franco OH, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:2355–60.
47. Gang G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*. 2004;25:2212–9.
48. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Clinics study fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research. *Am J Epidemiol*. 2002;156:832–41.
49. Pitsavos C, Kavouras SA, Panagiotakos DB, Arapi S, Anastasiou CA, Zombolos S, et al. Physical activity status and acute coronary syndromes survival the GRECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2034–9.
50. Boraita Pérez A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:514–28.
51. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097–105.
52. 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.
53. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoria 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.
54. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318–27.
55. Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacommini 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.
56. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Kober L. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005;98:123–31.
57. Bozkurt B, Deswal A, Houston TX. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J*. 2005;150:1233–9.
58. Cicoria M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carreta 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.
59. 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.
60. Elosua R, Vega G, Rohlf I, Aldasoro E, Navarro C, Cabades A, et al. Smoking and myocardial infarction case-fatality: Hospital and population approach. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:561–7.
61. 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 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National registry. *Am Heart J*. 2007;153:74–81.
62. Sagar US, Ahmed MM, Adams S, Whellan DJ. Does body mass index really matter in the management of heart failure?. *Cardiol Rev*. 2008;16:124–8.

63. 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;60:1027–34.
64. Artham SM, Ventura HO. Insuficiencia cardíaca y la «paradoja de la obesidad»: la historia continúa. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1013–7.
65. Morales Salinas A. Paradoja de la obesidad y susceptibilidad del bajo peso. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:653.
66. Zamora E, Lupón J. Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:654.
67. Artham SM, Ventura HO. Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:654–6.
68. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Akkan D, 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.
69. 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.
70. 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.
71. Fonarow GC, Adams K, Abraham WT, Nancy CW, Boscardin J, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA*. 2005;293:572–80.
72. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Tagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
73. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031–7.
74. Sanz GA. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos: un problema no resuelto. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(Supl 3):23–30.
75. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008;94:40–3.
76. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358:2107–16.
77. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352:666–75.
78. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2117–26.
79. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049–60.
80. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease: The RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2339–46.
81. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, Van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2007;167:400–7.
82. Heidenreich PA, McClellan M. Trends in treatment and outcomes for acute myocardial infarction: 1975–1995. *Am J Med*. 2001;110:165–74.
83. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive summary (update 2005)]. *Eur Heart J*. 2005;26:1115–40.
84. Picote DM, Titler MG, Dochterman J, Shever L, Kim T, Abramowitz P, et al. Predictors of medication errors among elderly hospitalized patients. *Am J Med Qual*. 2008;23:115–27.
85. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200–5.
86. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26:1585–95.
87. Morales Salinas A, López G, Ramos R. Letter to Editor. *Am Heart J*. 2008;155:e1.
88. 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.
89. 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.
90. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497–504.
91. Donnelly R. Characterizing variability in cardiovascular drug responses. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:535–7.
92. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21:1967–78.
93. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:389–429.
94. Sagar US, Ahmed MM, Adams S, Whellan DJ. Does body mass index really matter in the management of heart failure?. *Cardiol Rev*. 2008;16:124–8.
95. Abdulla J, Køber L, Abildstrøm SZ, Christensen E, James FPT, Torp-Pedersen C. Impact of obesity as a mortality predictor in high-risk patients with myocardial infarction or chronic heart failure: A pooled analysis of five registries. *Eur Heart J*. 2008;29:594–601.
96. 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.
97. 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.
98. Reeves BC, Ascione R, Chamberlain MH, Angelini GD. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:668–76.
99. Potapov EV, Loebe M, Anker S, Stein J, Bondy S, Nasseri BA, et al. Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur Heart J*. 2003;24:1933–41.
100. Thomas R, Wilson MMG. Cachexia: Pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:735–43.
101. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LAM, Skali H, et al. 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.
102. Do Lee C, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:373–80.