

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

La actividad física sostenida, y no la reducción de peso, se asocia a una mejora de la supervivencia en la enfermedad coronaria



Trine Moholdt, PhD,^{a,b} Carl J. Lavie, MD,^c Javaid Nauman, PhD^{a,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES A las personas con enfermedad coronaria (EC) se les recomienda que realicen actividad física y que mantengan un peso saludable. Carecemos de datos sobre la relación que tienen los cambios a largo plazo del índice de masa corporal (IMC) y de la actividad física (AF) con la mortalidad en esta población.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar la asociación existente entre los cambios del IMC, la AF y la mortalidad en las personas con EC.

MÉTODOS Los autores estudiaron a 3307 personas (1038 mujeres) con EC del estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health Study*) que fueron examinadas en 1985, 1996 y 2007, y seguidas luego hasta el final de 2014. Se calculó la *hazard ratio* (HR) para la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) según los cambios del IMC y de la AF, y se elaboraron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados por la edad, tabaquismo, presión arterial, diabetes, consumo de alcohol y autopercepción del estado de salud.

RESULTADOS Hubo 1493 muertes durante 30 años de seguimiento (un 55% por ECV, mediana de 15,7 años). La reducción de peso, definida como un cambio del IMC $< 0,10$ kg/m²/año, se asoció a un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR ajustada: 1,30, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,12 a 1,50). El aumento de peso, clasificado como un cambio del IMC $\geq 0,10$ kg/m²/año, no se asoció a un aumento de la mortalidad (HR ajustada: 0,97; IC del 95%: 0,87 a 1,09). La reducción de peso tan solo se asoció a un aumento del riesgo en las personas que tenían un peso normal en la situación basal (HR ajustada: 1,38; IC del 95%: 1,11 a 1,72). Hubo un riesgo menor de mortalidad por cualquier causa en los participantes que mantuvieron una AF baja (HR ajustada: 0,81; IC del 95%: 0,67 a 0,97) o una AF alta (HR ajustada: 0,64; IC del 95%: 0,50 a 0,83), en comparación con los participantes que se mantuvieron inactivos a lo largo del tiempo. Las asociaciones de la mortalidad por ECV fueron similares a las de la mortalidad por cualquier causa.

CONCLUSIONES En el estudio no se observaron reducciones del riesgo de mortalidad asociadas a la reducción del peso en los individuos con EC, y hubo una reducción del riesgo de mortalidad asociada al aumento de peso en los individuos con un peso normal en la situación inicial. Sin embargo, la AF sostenida sí se asoció a una reducción sustancial del riesgo. (*J Am Coll Cardiol* 2018;71:1094–101) © 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartment of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Noruega; ^bWomen's Clinic, St. Olav's University Hospital, Trondheim, Noruega; ^cDepartment of Cardiovascular Diseases, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, University of Queensland School of Medicine, New Orleans, Louisiana; ^dInstitute of Public Health, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos. Este estudio fue financiado por una subvención de la Norwegian Health Association (Dr. Moholdt). Los autores contaron también con el apoyo de subvenciones de la K. G. Jebsen Foundation, Noruega (Dr. Nauman); y del Comité de Enlace entre la Autoridad Sanitaria Regional de Noruega Central y la Norwegian University of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AF**, actividad física**AP**, angina de pecho**EC**, enfermedad coronaria**ECV**, enfermedad cardiovascular**HR**, hazard ratio**IC**, intervalo de confianza**IM**, infarto de miocardio**IMC**, índice de masa corporal

Existen evidencias considerables que sugieren una relación causal entre la obesidad y la aparición de enfermedad coronaria (EC) (1-4). En consonancia con ello, las guías para la prevención secundaria de la EC de la *American Heart Association* y la *American College of Cardiology Foundation* recomiendan que los pacientes mantengan o alcancen un índice de masa corporal (IMC) dentro del intervalo de valores normales (18,5 a 24,9 kg/m²) (5). Sin embargo, a pesar de la intensa asociación entre la obesidad y la aparición de la EC, los resultados de grandes metanálisis indican que las personas con una EC establecida que tienen un IMC superior al del intervalo normal tienen un mejor pronóstico, lo que se denomina con frecuencia la “paradoja de la obesidad” (6, 7). Además, un estudio reciente de pacientes con EC ha señalado un peor pronóstico en relación con las fluctuaciones del peso a lo largo del tiempo (8). Por otra parte, en los pacientes con EC que tienen una buena forma física cardiorrespiratoria (9-11), o que realizan un nivel elevado de actividad física (AF) (12), la paradoja de la obesidad no se cumple. Los estudios previos que han abordado la paradoja de la obesidad se han limitado, en su mayor parte, a 1 sola medida del peso corporal o de la AF en una visita inicial, sin evaluar por completo de qué forma los cambios del peso y de los niveles de AF se asocian a la supervivencia.

El tratamiento no farmacológico más estudiado en la EC es la rehabilitación cardíaca. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio físico se asocia a una reducción del 26% en la mortalidad tras el infarto de miocardio (IM) (13). Sin embargo, los pacientes que participan en estos programas son predominantemente varones, de menor edad y con menos comorbilidades que los pacientes que no son remitidos a la rehabilitación cardíaca. Además, los porcentajes de participación son con frecuencia bajos, y oscilan entre el 10% y el 60% (14-16). En consecuencia, los datos sobre la asociación entre la supervivencia y los cambios del estado de forma física cardiorrespiratoria o la AF son escasos, así como lo son también los relativos a la composición corporal, en una población no seleccionada de pacientes con una EC establecida.

En este estudio investigamos de qué forma los cambios a largo plazo en el IMC y la AF se asocian a la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por enfermedad

cardiovascular (ECV) en las personas con EC. Nuestra hipótesis fue que mantener o alcanzar un nivel elevado de AF se asociaría a una mejora de la supervivencia y que la reducción de peso se asociaría a una mejora de la supervivencia en los individuos con EC obesos o con sobrepeso.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Hasta la fecha se han realizado tres fases del estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health Study*), con un registro de datos en los períodos de 1984 a 1986 (HUNT1), de 1995 a 1997 (HUNT2), y de 2006 a 2008 (HUNT3) (17). Se invitó a participar en el estudio HUNT a todos los habitantes de edad igual o superior a 20 años de la provincia de Nord-Trøndelag de Noruega. Los participantes acudieron a una exploración física y completaron cuestionarios detallados sobre su salud y estilo de vida. Los porcentajes totales de participación en las series HUNT1, HUNT2 y HUNT3 fueron del 88%, 70% y 56%, respectivamente. Incluimos en nuestro análisis a los varones y mujeres que notificaron una EC, en forma de angina de pecho (AP) o de IM. Incluimos tan solo a los participantes para los que se dispuso de datos sobre AF, IMC, diabetes mellitus, autopercepción de salud, presión arterial, tabaquismo y consumo de alcohol en 2 o 3 fases del estudio HUNT (**figura 1**). Excluimos a los participantes con un IMC de <18,5 kg/m² debido al número limitado de ellos y, por tanto, la baja potencia estadística en ese grupo. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Regional de Ética de Investigación Médica y de Salud de Noruega Central (2014/1493).

EVALUACIÓN DEL IMC. Se midió la altura y el peso y se calculó el IMC mediante el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Utilizamos la clasificación de la Organización Mundial de la Salud — peso normal (18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m²) y obesidad (≥30,0 kg/m²)— y clasificamos los cambios del IMC a lo largo del tiempo como reducción (<-0,10 kg/m²/año), estabilidad (-0,10 a 0,09 kg/m²/año) o aumento (≥0,10 kg/m²/año) (18).

EVALUACIÓN DE LA AF. En cada fase del estudio HUNT, los participantes respondieron a preguntas sobre la frecuencia, duración e intensidad de la AF en su tiempo de ocio. Agrupamos a los participantes en 3 niveles de

Science and Technology, Trondheim, Noruega (Drs. Nauman y Moholdt). El estudio HUNT (*Nord-Trøndelag Health*) es una colaboración entre el *HUNT Research Centre* (Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology), el Consejo provincial de Nord-Trøndelag, la Autoridad Sanitaria Regional de Noruega Central y el Norwegian Institute of Public Health. El Dr. Lavie es autor del libro *La paradoja de la obesidad*. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 18 de octubre de 2017; original revisado recibido el 30 de noviembre de 2017, aceptado el 4 de enero de 2018.

AF (inactivo, AF baja y AF alta) utilizando un índice publicado con anterioridad (19). Establecimos estas categorías para agrupar a los participantes según las recomendaciones actuales respecto a la AF para el fomento de la salud en los adultos (20). La categoría de individuos inactivos incluye a los participantes que no declararon ninguna AF, la categoría de AF baja comprende a los participantes que declararon una AF inferior al nivel recomendado y la categoría de AF alta a la de los que declararon que cumplían las recomendaciones o las superaban. A continuación clasificamos los cambios de la AF en 9 categorías (inactivo-inactivo, inactivo-baja, inactivo-alta, baja-inactivo, baja-baja, baja-alta, alta-inactivo, alta-baja y alta-alta).

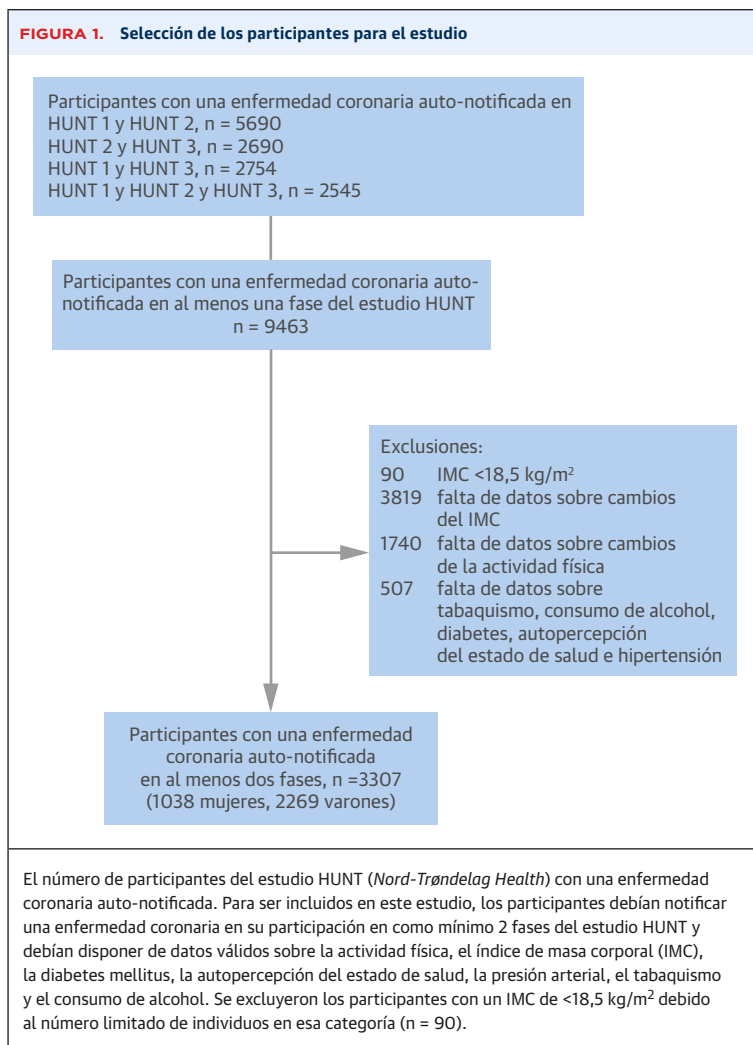
EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa, y se utilizó como variable de valoración secundaria la mortalidad por ECV (Clasificación Internacional de Enfermedades-Novena Revisión: 390 a 459; Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades-10ª Revisión: I00 a 199). El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2014. Los médicos y los funcionarios de salud pública de Noruega deben notificar todas las muertes al Registro Nacional de Causas de Muerte de Noruega, por lo que nuestro estudio tuvo un seguimiento completo.

EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES. Los participantes respondieron a preguntas detalladas acerca de diversas variables de salud y estilo de vida. Introdujimos un ajuste respecto al tabaquismo (actual, anterior o nunca), consumo de alcohol a lo largo de un período de 14 días (abstemio, 0 bebidas, 1 a 4 bebidas, o ≥ 5 bebidas), auto-percepción del estado de salud (malo, no muy bueno, bueno o muy bueno), diabetes mellitus (sí o no) e hipertensión (sí o no); la cual se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o por la toma de medicación para la presión arterial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características iniciales de los participantes se compararon según las categorías de IMC con una regresión lineal para las variables continuas y con pruebas de χ^2 para las variables categóricas.

Utilizamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%, condicionados respecto al sexo. En el análisis crudo (modelo 1), utilizamos un ajuste para la edad alcanzada como escala temporal y el año del examen. En el modelo 2, introdujimos, además, un ajuste respecto al tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipertensión y la auto-percepción del estado de salud. En el modelo 3, introdujimos, además, un ajuste respecto al cambio del IMC (por categorías) y el cambio de la AF (por categorías). Los resultados se presentan con la HR

FIGURA 1. Selección de los participantes para el estudio



ajustada del modelo 2, con el IC del 95%, si no se indica lo contrario. Llevamos a cabo también análisis estratificados de los cambios del IMC según la categoría inicial del IMC, así como de los cambios de la AF según la AF inicial. Todas las variables se actualizaron a lo largo del tiempo en los análisis; en consecuencia, en los participantes que acudieron a las 3 fases del estudio HUNT, se actualizaron los cambios del IMC y de la AF a lo largo del tiempo.

En otros análisis realizados aparte, excluimos las muertes que se produjeron durante los 3 primeros años tras la última fase del estudio HUNT al que había acudido el participante, con objeto de reducir al mínimo la probabilidad de un sesgo debido a una causalidad inversa. También realizamos un ajuste adicional respecto al IM y la AP en nuestros análisis de sensibilidad, así como incluyendo tan solo a los individuos que declararon haber sufrido un IM. Para reducir al mínimo el sesgo de riesgos competitivos, repetimos nuestros análisis empleando modelos de regresión de la supervivencia con riesgos competitivos (21). Utilizamos para todos los análisis el

programa Stata versión 13.1 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos); todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **figura 1** se muestra el diagrama de flujo de los participantes en el estudio. De los 3307 individuos que participaron en 2 o más de las fases del estudio HUNT, 1493 fallecieron durante los 30 años (mediana 15,7) de seguimiento. De ellos, 199 fallecieron durante los 3 primeros años de seguimiento. En la **tabla 1** se muestra la proporción de participantes que se encontraban en cada categoría del IMC y algunas de las características iniciales en el estudio HUNT1. Las características de los participantes según los cambios del IMC se muestran en la **tabla 1** online. Hubo 1507 (45,6%) participantes con AP solamente, 929 (28,1%) con IM solamente, y 871 (26,3%) con AP e

IM. Casi la mitad de los participantes eran inactivos en la situación basal, y hubo un porcentaje mayor de individuos inactivos y de mujeres en la categoría de obesidad.

CAMBIO DEL IMC Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA.

En comparación con los participantes con un IMC estable, los que tuvieron una reducción del peso (IMC $< -0,10$ kg/m²/año) mostraron un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa de un 30% (HR: 1,30; IC del 95%: 1,12 a 1,50), mientras que el aumento de peso (IMC $\geq 0,10$ kg/m²/año) no mostró una asociación significativa con el riesgo de mortalidad (**tabla 2**). La asociación entre la reducción de peso y el aumento del riesgo continuó siendo significativa tras la exclusión de las muertes que se produjeron en los primeros 3 años de seguimiento, con un valor de HR de 1,26 (IC del 95%: 1,08 a 1,47) (**tabla 2** online).

En los análisis estratificados, observamos asociaciones diferentes entre los cambios del IMC y el riesgo de mortalidad para las diferentes categorías de IMC (**figura 2A**). En los individuos de peso normal, la reducción del peso se asoció a un aumento del riesgo del 38% (HR: 1,38; IC del 95%: 1,11 a 1,72), mientras que el aumento del peso se asoció a una reducción del riesgo del 25% (HR: 0,75; IC del 95%: 0,56 a 0,99). Un ajuste adicional respecto a los cambios de la AF no afectó a las estimaciones (**tabla 3** online). Al excluir las muertes que se produjeron en los 3 primeros años de seguimiento, la disminución del peso dejó de mostrar una asociación significativa con la mortalidad en los individuos de peso normal (HR: 1,25; IC del 95%: 0,98 a 1,60) (**tabla 4** online).

TABLA 1. Características iniciales de los participantes según el índice de masa corporal

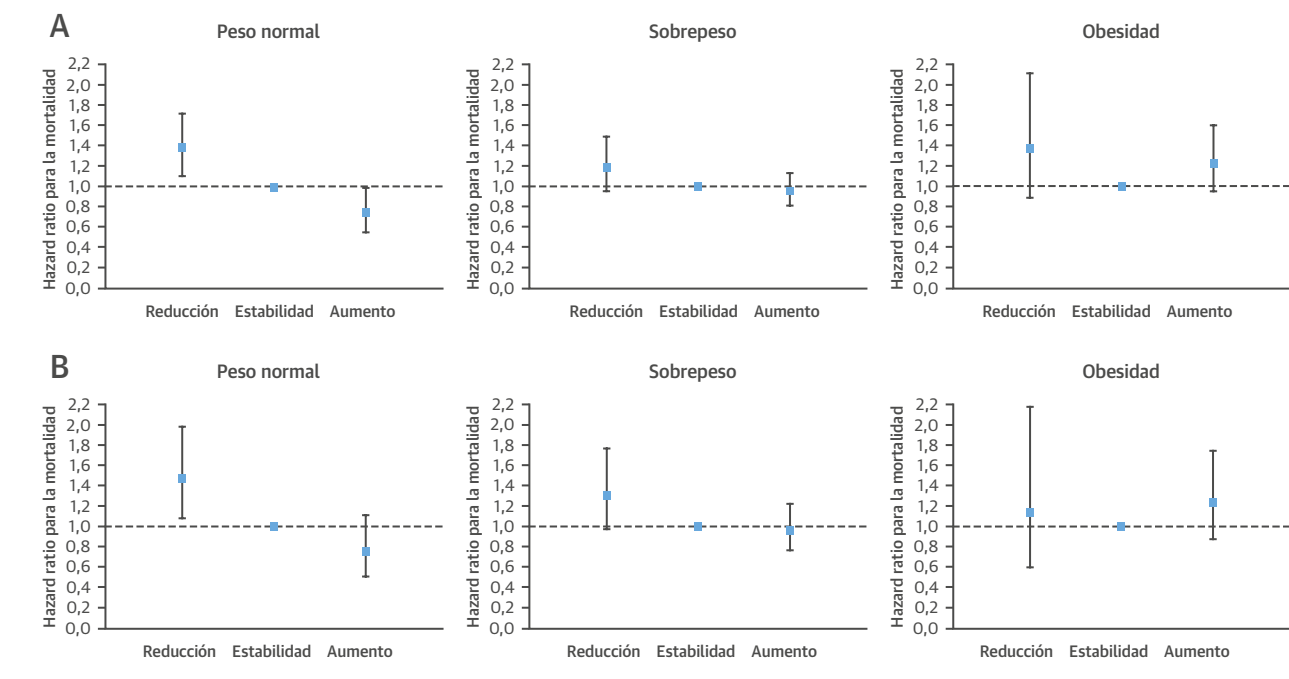
	Total (N = 2821)	Índice de masa corporal			Valor de p*
		18,5-24,9 kg/m ² (n = 1000)	25,0-29,9 kg/m ² (n = 1352)	$\geq 30,0$ kg/m ² (n = 469)	
Mujeres	1035 (36,7)	345 (34,5)	440 (32,5)	250 (53,3)	<0,01
Edad, años	68,7 \pm 9,6	69,9 \pm 9,7	68,2 \pm 9,6	67,5 \pm 9,1	<0,01
Peso, kg	74,9 \pm 12,8	64,6 \pm 8,4	77,3 \pm 8,6	90,0 \pm 12,0	<0,01
Altura, cm	167,6 \pm 9,0	167,9 \pm 8,9	168,3 \pm 8,8	165,0 \pm 9,5	<0,01
Actividad física					
Inactividad	1381 (48,9)	486 (48,6)	628 (46,5)	267 (56,9)	
Actividad baja	917 (32,5)	308 (30,8)	473 (35,0)	136 (29,0)	
Actividad recomendada	341 (12,1)	116 (11,6)	177 (13,1)	48 (10,2)	
Actividad alta	182 (6,5)	90 (9,0)	74 (5,4)	18 (3,8)	<0,01
Presencia de diabetes					
Sí	295 (10,5)	102 (10,2)	136 (10,1)	57 (12,2)	
No	2526 (89,5)	898 (89,8)	1216 (89,9)	412 (87,8)	0,42
Tabaquismo					
Nunca	1162 (41,2)	395 (39,5)	544 (40,2)	223 (47,5)	
Actual	636 (22,5)	283 (28,3)	273 (20,2)	80 (17,1)	
Anterior	1023 (36,3)	322 (32,2)	535 (39,6)	166 (35,4)	<0,01
Consumo de alcohol†					
Abstencio	597 (21,2)	218 (21,8)	276 (20,4)	103 (21,9)	
0	1527 (54,1)	550 (55,0)	720 (53,3)	257 (54,8)	
1-4	531 (18,8)	175 (17,5)	267 (19,7)	89 (19,0)	
≥ 5	166 (5,9)	57 (5,7)	89 (6,6)	20 (4,3)	0,44
Presencia de hipertensión‡					
Sí	2242 (79,5)	735 (73,5)	1093 (80,8)	414 (88,3)	
No	579 (20,5)	265 (26,5)	259 (19,2)	55 (11,7)	<0,01
Estado de salud§					
Malo	264 (9,4)	98 (9,8)	119 (8,8)	47 (10,0)	
No muy bueno	1814 (64,3)	628 (62,8)	864 (63,9)	322 (68,7)	
Bueno	711 (25,2)	260 (26,0)	352 (26,0)	99 (21,1)	
Muy bueno	32 (1,1)	14 (1,4)	17 (1,3)	1 (0,2)	0,10

Los valores corresponden a n (%) o media \pm DE. * Para la tendencia lineal, se utilizaron análisis de regresión para las variables continuas; se usaron pruebas de χ^2 para las proporciones de las variables categóricas. † Basado en el consumo a lo largo de un período de 2 semanas. ‡ La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o la toma de medicación para la presión arterial. § Autopercepción del estado de salud.

TABLA 2. Valores de HR para la mortalidad según el cambio del índice de masa corporal

Muertes*	HR del modelo 1 (IC del 95%)	HR del modelo 2 (IC del 95%)	HR del modelo 3 (IC del 95%)
	Todas las causas		
Reducción	1,39 (1,21-1,60)	1,30 (1,12-1,50)	1,27 (1,10-1,47)
Estabilidad	Referencia	Referencia	Referencia
Aumento	0,96 (0,85-1,08)	0,97 (0,87-1,09)	0,96 (0,85-1,07)
ECV			
Reducción	1,44 (1,19-1,75)	1,36 (1,12-1,65)	1,34 (1,11-1,63)
Estabilidad	Referencia	Referencia	Referencia
Aumento	0,97 (0,83-1,14)	0,98 (0,83-1,14)	0,96 (0,82-1,13)

El modelo 1 se ajustó respecto a edad y año del examen y se estratificó según el sexo. El modelo 2 se ajustó respecto a edad, año del examen, tabaquismo, diabetes mellitus, consumo de alcohol, hipertensión y estado de salud, y se estratificó según el sexo. El modelo 3 fue igual que el modelo 2 más el cambio de la actividad física. La reducción de peso se definió como $< -0,10$ kg/m²/año, la estabilidad como $-0,10$ a $0,09$ kg/m²/año y el aumento como $\geq 0,10$ kg/m²/año. * Indica el número de asistentes en el último ciclo del estudio HUNT (Nord-Trøndelag Health) antes de alcanzar el criterio de valoración o antes de la censura para el análisis estadístico. ECV = enfermedad cardiovascular; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

FIGURA 2. Cambio del IMC y riesgo de mortalidad

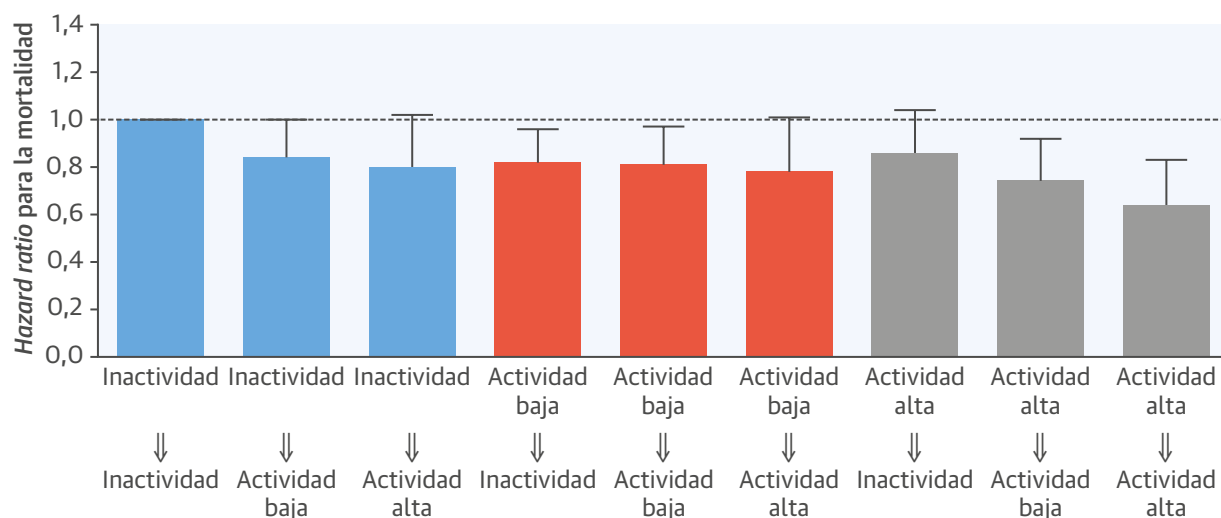
(A) Hazard ratio de la mortalidad por cualquier causa según el cambio del índice de masa corporal (IMC), estratificado según el IMC inicial. **(B)** Hazard ratio de la mortalidad por enfermedad cardiovascular según el cambio del IMC, estratificado según el IMC inicial. Los **recuadros** indican los valores de *hazard ratio* y las **líneas verticales** corresponden a los intervalos de confianza del 95% tras un ajuste respecto a edad, año del examen, tabaquismo, diabetes, consumo de alcohol, hipertensión y estado de salud, con estratificación según el sexo. Las **líneas a trazos** indican un valor de *hazard ratio* de 1,0. El peso normal se definió como un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², el sobrepeso como un IMC de 25,0–29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC de ≥30,0 kg/m². La reducción de peso se definió como <-0,10 kg/m²/año, la estabilidad como -0,10 a 0,09 kg/m²/año y el aumento como ≥0,10 kg/m²/año.

En los individuos con sobrepeso u obesidad, ni la reducción del peso ni el aumento del peso mostraron una asociación con el riesgo de mortalidad (**figura 2A**), ni al ajustar respecto a los cambios de la AF ni al excluir los 3 primeros años de seguimiento (**tablas 3 y 4 online**). No observamos cambios relevantes en las estimaciones al repetir nuestros análisis con ajustes según la AP y el IM (**tabla 5 online**) ni tampoco al incluir tan solo a los individuos con un IM (**tabla 6 online**).

CAMBIO DEL IMC Y MORTALIDAD POR ECV. Un total de 819 (55%) muertes se debieron a ECV y, de ellas, 198 se produjeron durante los 3 primeros años de seguimiento. La reducción del peso se asoció a un aumento del 36% en la mortalidad por ECV (HR: 1,36; IC del 95%: 1,12 a 1,65), mientras que el aumento de peso no mostró una asociación con la mortalidad por ECV (**tabla 2, figura 1 online**). La reducción del peso continuó mostrando una asociación significativa con la mortalidad por ECV tras introducir un ajuste adicional respecto a los cambios de la AF (**tabla 2**) y al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros años de seguimiento (**tabla 2 online**).

En la **figura 2B** se muestran las asociaciones entre el cambio del IMC y la mortalidad por ECV en función de la categoría del IMC inicial. Observamos un aumento del riesgo de mortalidad por ECV asociado a la reducción de peso en los individuos de peso normal (HR: 1,47; IC del 95%: 1,09 a 1,98) (**tabla 3 online**), pero esto dejó de ser significativo al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento (HR: 1,31; IC del 95%: 0,94 a 1,83) (**tabla 4 online**). En los participantes con sobrepeso u obesidad en la situación inicial, no hubo asociaciones significativas entre los cambios del IMC y el riesgo de mortalidad por ECV (**tabla 3 online**). Además, los resultados de la regresión de supervivencia por riesgos competitivos no fueron diferentes de los resultados principales del estudio (**tabla 7 online, figura 1 online**).

CAMBIO DE LA AF Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA. Los participantes que declararon una AF alta a lo largo del tiempo tuvieron un riesgo de mortalidad por cualquier causa un 36% inferior (HR: 0,64; IC del 95%: 0,50 a 0,83) en comparación con los que se mantuvieron inactivos a lo largo del tiempo (**ilustración central**).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cambio del nivel de actividad física y riesgo de mortalidad

Valores de *hazard ratio* para la mortalidad por cualquier causa (**columnas**) e intervalos de confianza del 95% (**líneas verticales**) según el cambio del nivel de actividad física (AF), tras un ajuste respecto a edad, año del examen, tabaquismo, diabetes, consumo de alcohol, hipertensión y estado de salud, con estratificación según el sexo. Las **columnas azules** indican los participantes inactivos en la situación inicial, las **columnas naranjas** los participantes con un nivel de actividad física bajo en la situación inicial y las **columnas grises** los participantes con un nivel de AF alto en la situación inicial. La categoría de individuos inactivos incluye a los participantes que no declararon ninguna AF, la categoría de AF baja comprende a los participantes que declararon una AF inferior al nivel recomendado y la categoría de AF alta a la de los que declararon que cumplían las recomendaciones o las superaban. La **línea a trazos** indica un valor de *hazard ratio* de 1,0.

Observamos también una reducción significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa en los participantes que pasaron de una AF baja a un estado inactivo (HR: 0,82; IC del 95%: 0,70 a 0,96), en los que mantuvieron una AF baja a lo largo del tiempo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,67 a 0,97) y en los que pasaron de una AF alta a una AF baja (HR: 0,74; IC del 95%: 0,60 a 0,92). Las estimaciones fueron similares al introducir un ajuste adicional según los cambios del IMC ([tabla 8 online](#)), así como al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento ([tabla 9 online](#)). Además, no observamos ningún cambio sustancial en las estimaciones al incluir tan solo a los individuos con un IM ([tabla 6 online](#)).

CAMBIO DE LA AF Y MORTALIDAD POR ECV. Se observó una reducción significativa del riesgo de mortalidad por ECV tan solo en los participantes que mantuvieron un nivel elevado de AF a lo largo del tiempo (HR: 0,62; IC del 95%: 0,43 a 0,89) y en los que pasaron de un estado inactivo a una AF alta (HR: 0,68; IC del 95%: 0,47 a 0,97) ([figura 2 online](#)). Además, un ajuste respecto a los cambios del IMC no afectó a las estimaciones ([tabla 8 online](#)). Al excluir los 3 primeros años de seguimiento, tan solo el mantenimiento de un nivel alto de AF a lo largo del tiempo mostró una asociación significativa con una reducción de la mortalidad por ECV (HR: 0,59; IC del 95%: 0,39 a 0,89) ([tabla 9 online](#)). Nuevamente, los resultados de la

regresión de supervivencia por riesgos competitivos no fueron diferentes de los resultados principales del estudio ([tabla 10 online](#)).

DISCUSIÓN

En contra de nuestra hipótesis inicial, observamos una asociación entre la reducción del peso y el aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, y también de la mortalidad por ECV, en los sujetos con EC ([figura 2](#)). Al estratificar según el IMC, esta asociación se observó tan solo en los individuos con un peso normal en la situación inicial, mientras que el aumento de peso se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa. El mantenimiento de un nivel elevado de AF a lo largo de 2 o 3 décadas se asoció a reducciones sustanciales del riesgo de mortalidad, en comparación con el estado inactivo a lo largo del tiempo ([ilustración central](#)).

Aunque la paradoja de la obesidad en la EC se ha descrito en numerosas cohortes a lo largo de las últimas décadas, son menos los estudios que han evaluado el cambio del peso (22-27). En la toma de decisiones clínicas, la cuestión fundamental no es si el hecho de tener un peso normal es beneficioso en la EC, sino más bien si una reducción del peso se asocia o no a una mejora del pronóstico (6). En el contexto clínico, los pacientes querrán saber si intentar perder peso es beneficioso y si merece la pena el esfuerzo necesario para ello. La mayor parte de

los estudios previos sobre la importancia pronóstica del cambio de peso tienen un período de seguimiento relativamente corto, de tal manera que el seguimiento más prolongado ha sido de 7 años (22). Pack *et al.* (28) realizaron una revisión sistemática y metanálisis de los efectos pronósticos de la reducción de peso en los pacientes con EC, respecto a un evento combinado formado por la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular y los eventos adversos cardiovasculares mayores, con la inclusión de 35 335 pacientes. Estos autores observaron que una reducción del peso corporal de un 5% a lo largo de una media de 3,2 años se asociaba a un incremento del riesgo de un 30% de la variable combinada, en comparación con el mantenimiento de un peso estable. Sin embargo, la reducción del peso presuntamente voluntaria (es decir, en el contexto de cambios terapéuticos programados del estilo de vida) se asoció a una reducción del riesgo de un 33%. En cambio, la pérdida de peso no intencionada, analizada en 10 cohortes, se asoció a un aumento del riesgo del 62% (28). Nosotros observamos un aumento del riesgo de mortalidad (26%) asociado a la reducción del peso inferior a la de ese metanálisis (28), debido probablemente a que nuestro período de seguimiento es más prolongado. Sin embargo, resulta difícil comparar los datos de diferentes cohortes debido a las grandes diferencias existentes en las definiciones de la reducción del peso, los intervalos de tiempo en que se produce la reducción del mismo, los ajustes por covariables, las características de la población y el período de seguimiento. Una posible explicación del mayor riesgo de mortalidad a corto plazo asociado a la reducción del peso es la existencia de una enfermedad oculta. Sin embargo, al excluir las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento, los valores estimados de HR no mostraron un cambio sustancial, lo cual indicaba que la asociación no es simplemente el resultado de una causalidad inversa. En nuestra opinión, la reducción de peso voluntaria podría ser beneficiosa en los individuos con sobrepeso u obesidad, si bien hay pocos datos que respalden esta conclusión en las poblaciones con EC.

Nuestros resultados sugieren que la AF debe ser regular y sostenida para proporcionar el máximo beneficio cardiovascular. Sin embargo, en comparación con estar inactivo a lo largo del tiempo, todos los patrones de cambio de la AF mostraron una estimación del riesgo de mortalidad por cualquier causa inferior. Además, observamos una mayor reducción del riesgo asociada al hecho de iniciar o mantener una AF alta, en comparación con la AF baja. Esto fue especialmente evidente por lo que respecta al riesgo de mortalidad por ECV, por cuanto el mantenimiento de un nivel de AF bajo a lo largo del tiempo no se asoció a una reducción del riesgo. Hay pocos estudios prospectivos del cambio de la AF y la mortalidad en la EC

(29). Wannamethee *et al.* (29) incluyeron en su estudio a varones de edad avanzada, con y sin una ECV diagnosticada, y analizaron las relaciones entre los cambios de la AF y la mortalidad por cualquier causa. Estos autores observaron que mantener o iniciar una AF ligera o moderada reducía la mortalidad a lo largo de 4 años de seguimiento. En consonancia con ello, los varones sin una ECV conocida que mantienen o mejoran su estado de forma física cardiorrespiratoria (30, 31) y los varones y mujeres sanos que aumentan su nivel de AF a lo largo del tiempo (32, 33) reducen su riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por ECV. De hecho, la forma física cardiorrespiratoria constituye un predictor potente de la mortalidad, que es independiente de los factores de riesgo tradicionales de la ECV, en los individuos sanos y en los que presentan una ECV (34). La forma física cardiorrespiratoria y la AF tienen una repercusión notable en la paradoja de la obesidad, de tal manera que esta paradoja no se observa en los que tienen una forma física relativamente buena o declaran un nivel de AF elevado (12, 35, 36). La inactividad física y la capacidad aeróbica baja son aspectos que, en gran parte, no se han tenido en cuenta como factor de riesgo en la prevención primaria y secundaria de la ECV (37), y en la actualidad constituyen el único factor de riesgo importante que no se evalúa de manera sistemática en la práctica clínica (38). Ha llegado el momento de que los profesionales de la salud fomenten la AF de sus pacientes con EC.

En este estudio se presentan nuevos datos sobre la importancia de los cambios del peso corporal y de la AF en cuanto al riesgo de mortalidad en los individuos con una EC. Nosotros incluimos un número relativamente elevado de participantes, tanto hombres como mujeres, de una amplia variedad de edades, y contamos con un seguimiento de la mortalidad durante 30 años y de un control amplio de los posibles factores de confusión. Además, dado que tanto los cambios de la AF como los del IMC se asocian a la mortalidad, el ajuste mutuo respecto a estos dos factores fortalece nuestros resultados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El diagnóstico de EC utilizado como fundamento para la inclusión en nuestros análisis se basó en lo notificado por los propios participantes y no se ha llevado a cabo una validación mediante registros hospitalarios. Se ha observado que la validez de la auto-notificación del IM en una población noruega es aceptable, con una sensibilidad del 91,1% y una especificidad del 99,5% (39). Creemos que podemos estar más seguros del diagnóstico en los que notificaron haber sufrido un IM que en los que indicaron tener una AP (40). En el análisis de sensibilidad con un ajuste respecto al IM y la AP, o con la inclusión tan solo de los participantes con un IM, no observamos ninguna diferencia sustancial en las estimaciones, en comparación con las del análisis

principal. Para determinar la causa de la muerte utilizamos el Registro Nacional de Causas de Muerte de Noruega. No tuvimos la oportunidad de introducir un control de calidad de los certificados de defunción para asegurar que las causas de la muerte utilizadas en el estudio fueran correctas, y ello debe considerarse una limitación en nuestro análisis de la variable secundaria de valoración (mortalidad por ECV). Otra limitación de nuestro estudio es que el IMC fue la única medida utilizada de la composición corporal; sin embargo, se ha observado la misma paradoja de la obesidad al comparar a pacientes con un porcentaje de grasa corporal alto y bajo y al comparar a individuos con un IMC alto y bajo (9, 23, 41). Además, no pudimos diferenciar entre la reducción de peso voluntaria e involuntaria. La causalidad inversa puede ser un problema en los estudios de observación, sobre todo cuando se examinan cohortes de individuos con enfermedad. En nuestro estudio limitamos la probabilidad de una causalidad inversa con un ajuste respecto a factores de confusión conocidos, como autopercepción del estado de salud, tabaquismo, hipertensión y diabetes, y realizamos análisis secundarios en los que excluimos las muertes que se produjeron durante los 3 primeros meses de seguimiento, y el efecto en los resultados fue tan solo mínimo. Nuestro estudio incluyó a participantes que fueron en su mayor parte de edad avanzada, y no estamos seguros de que los resultados puedan extrapolarse a poblaciones más jóvenes.

CONCLUSIONES

En esta cohorte amplia de personas con EC, observamos un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de la mortalidad de causa cardiovascular en los individuos con una pérdida de peso, en comparación con los que mantu-

vieron un peso estable, sobre todo en los que tenían un peso normal en la situación inicial. Mantener o iniciar una AF se asoció a reducciones sustanciales del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por ECV, y se observaron reducciones superiores con un nivel elevado de AF en comparación con el nivel bajo de esta. Deberá prestarse mayor atención a las estrategias destinadas a aumentar la AF en la prevención secundaria de la EC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Trine Moholdt, Department of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology, Medisinsk Teknisk Forskningscenter, Post box 8905, 7491, Trondheim, Noruega. Correo electrónico: trine.moholdt@ntnu.no.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS HABILIDADES TÉCNICAS:

En los estudios observacionales, no se aprecia una reducción del riesgo de mortalidad asociada al sobrepeso o la obesidad en los individuos con una buena forma física cardiorrespiratoria. La AF sostenida se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad, a diferencia de lo que ocurre con la reducción de peso, que se asocia a un aumento de la mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar las consecuencias de una reducción de peso voluntaria en los pacientes con diversas formas de ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.
- 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.
- Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:45-56.
- Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1752-70.
- Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, 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.
- Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101:1631-8.
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco DA, Messerli FH, Waters DD. Body-weight fluctuations and outcomes in coronary disease. *N Engl J Med* 2017;376:1332-40.
- McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-51.
- Goel K, Thomas RJ, Squires RW, et al. Combined effect of cardiorespiratory fitness and adiposity on mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2011;161:590-7.
- Oktay AA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:30-44.
- Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Interaction of physical activity and body mass index on mortality in coronary heart disease: data from the Nord-Trøndelag Health study. *Am J Med* 2017;130:949-57.
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571-84.e2.

14. Aragam KG, Moscucci M, Smith DE, et al. Trends and disparities in referral to cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2011;161:544-51.e2.
15. Golwala H, Pandey A, Ju C, et al. Temporal trends and factors associated with cardiac rehabilitation referral among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:917-26.
16. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 515-21.
17. Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, et al. Cohort profile: the HUNT study, Norway. *Int J Epidemiol* 2013;42:968-77.
18. Klenk J, Rapp K, Ulmer H, Concin H, Nagel G. Changes of body mass index in relation to mortality: results of a cohort of 42,099 adults. *PLoS One* 2014;9:e84817.
19. Moholdt T, Wisloff U, Lydersen S, Nauman J. Current physical activity guidelines for health are insufficient to mitigate long-term weight gain: more data in the fitness versus fatness debate (The HUNT study, Norway). *Br J Sports Med* 2014; 48:1489-96.
20. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
21. Gutierrez R. Competing-risk regression - Stata. Available at: https://www.stata.com/meeting/boston10/boston10_gutierrez.pdf. Accessed November 16, 2017.
22. Myers J, Lata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N, Froelicher V. The obesity paradox and weight loss. *Am J Med* 2011;124:924-30.
23. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med* 2009;122:1106-14.
24. Kocz R, Hassan MA, Perala PR, Negargar S, Javadzadegan H, Nader ND. The effect of weight loss on the outcome after coronary artery bypass grafting in obese patients. *Ann Card Anaesth* 2012; 15:190-8.
25. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:336-40.
26. Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, et al. Weight-change as a prognostic marker in 12 550 patients following acute myocardial infarction or with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2755-62.
27. Lopez-Jimenez F, Wu CO, Tian X, et al. Weight change after myocardial infarction—the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease patients (ENRICH) experience. *Am Heart J* 2008;155: 478-84.
28. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368-77.
29. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998;351:1603-8.
30. Lee DC, Sui X, Artero EG, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011;124: 2483-90.
31. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8.
32. Petersen CB, Gronbaek M, Helge JW, Thygesen LC, Schnohr P, Tolstrup JS. Changes in physical activity in leisure time and the risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and all-cause mortality. *Eur J Epidemiol* 2012;27:91-9.
33. Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, et al. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *BMJ* 2009;338:b688.
34. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
35. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis—the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-47.
36. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:251-8.
37. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:306-14.
38. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653-99.
39. Eliassen BM, Melhus M, Tell GS, et al. Validity of self-reported myocardial infarction and stroke in regions with Sami and Norwegian populations: the SAMINOR 1 Survey and the CVDNOR project. *BMJ Open* 2016;6:e012717.
40. Misirli G, Bamia C, Dilis V, Benetou V, Zilis D, Trichopoulos A. Validation of self-reported incident cardiovascular disease events in the Greek EPIC cohort study. *Italian J Pub Health* 2012;9: e75381-9.
41. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, Artham SM, Milani RV. Body composition and coronary heart disease mortality—an obesity or a lean paradox? *Mayo Clin Proc* 2011;86:857-64.

PALABRAS CLAVE índice de masa corporal, ejercicio, HUNT, mortalidad, infarto de miocardio, paradoja de la obesidad

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y las tablas complementarias en la versión de este artículo online.