

Título: Obesidad como factor pronóstico en la mortalidad de mujeres con insuficiencia cardiaca

Title: Obesity like factor presage in the mortality of women with heart failure

Autores:

1- Castellanos Almaguer Dorian, especialista 1er grado en medicina interna, hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

2- Chao Pereira Caridad, especialista de 2do grado en Medicina Interna, doctor en ciencias médicas, profesor e investigador titular, hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

3- Carlos Augusto Hernández Guerra, doctor en medicina, residente de 2do año en medicina interna, hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Resumen

Introducción: La obesidad puede causar insuficiencia cardíaca por diferentes mecanismos; sin embargo, en pacientes con el diagnóstico de esa enfermedad, se comporta como un factor protector para la mortalidad.

Objetivo: Evaluar la obesidad como factor pronóstico en la mortalidad de mujeres con insuficiencia cardiaca.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes del sexo femenino que acudieron de forma estable a la consulta protocolizada de insuficiencia cardíaca desde octubre del 2018 hasta marzo del 2023. La muestra fueron 178 mujeres. Se evaluó la supervivencia mediante el método de *Kaplan-Meier*, para estimar el efecto del pronóstico de la variable obesidad sobre la mortalidad. Se utilizó el modelo de regresión de Cox.

Resultados: Se observó que las pacientes con obesidad y sobrepeso tuvieron mejor supervivencia que las normopeso, sin que fuera estadísticamente significativo, *Log Rank* $p= 3,794$. En el modelo de regresión de Cox las variables sobrepeso y obesidad presentaron riesgos ajustado por debajo de 1 (0,557 y 0897 respectivamente).

Conclusiones: En las mujeres obesas con insuficiencia cardiaca se observó el fenómeno de obesidad paradójica en relación a la mortalidad.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; obesidad paradójica; pronóstico; sexo femenino.

Abstract

Introduction: Obesity can cause heart failure by many mechanism; however, in patients with that diagnosis, it behaves as a protective factor for mortality.

Objective: To evaluate obesity as a prognostic factor in the mortality of women with heart failure.

Material and methods: An observational prospective cohort study was carried out in female patients who stably attended the heart failure protocol consultation from October 2018 to March 2023. The sample consisted of 178 women. Survival was evaluated using the Kaplan – Meier method, to estimate the prognostic effect of the obesity variable on mortality. The Cox regression model was used.

Results: It was observed that obese and overweight patients had better survival than normal weight patients, without it being statistically significant, *Log Rank* p= 3,794. In the Cox regression model, the variables overweight and obesity presented adjusted risk below 1 (0.557 and 0.897 respectively).

Conclusions: The phenomenon of paradoxical obesity in relation to mortality was observed in obese women with heart failure.

Keywords: heart failure; paradoxical obesity; forecast; female sex.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad, por lo cual se considera una enfermedad devastadora, cuya atención requiere elevados costos socioeconómicos.⁽¹⁾

Se estima que 64,3 millones de personas viven con IC en todo el mundo, con una prevalencia del 1 al 2 %. En los países desarrollados su prevalencia es del 11,8 % en las personas mayores de 65 años. La mortalidad oscila anualmente entre 11,5 y 30 por cada 100 000 habitantes en países desarrollados. ^(1,5)

Aunque la IC afecta a ambos性es por igual, se describe que el riesgo de padecerla aumenta con la edad, principalmente en el sexo femenino, pues las tasas de incidencia se duplican en hombres a partir de los 65 años y se triplican en las mujeres. ^(3,4,5) Esta diferencia parece estar dada por la aparición más tardía de la enfermedad coronaria en mujeres, debido a la acción protectora de los estrógenos en la edad reproductiva.

En Cuba la tasa de fallecidos por esta causa ha ido en ascenso desde el año 2010. En el sexo femenino, ha existido un incremento de la mortalidad a partir del año 2018, desde 17,1 hasta 18,1 por cada 100 000 mujeres. En el año 2021 hubo un total de 1469 mujeres fallecidas por IC para una tasa de mortalidad de 26,1 por cada 100 000 mujeres.^(2,4)

La aparición de la menopausia en las mujeres genera cambios; al perderse la protección que generan los estrógenos sobre el endotelio, se incrementa el riesgo para la enfermedad coronaria e IC. Sin embargo, existe un predominio de la IC con fracción de eyección preservada en la que la obesidad ha sido identificada como el factor de riesgo más importante para su desarrollo.⁽⁴⁾

En los estudios *Framingham*⁽⁵⁾ se identificaron los factores de riesgo para desarrollar IC; uno de ellos es la obesidad, la cual constituye un factor de riesgo cardiovascular reconocido de forma independiente, con una importante contribución al desarrollo de IC.

A pesar de que la obesidad causa IC por diferentes mecanismos, *Horwitz*, en una publicación del año 2001, describió por primera vez su efecto inverso en el pronóstico de los pacientes con IC crónica; a este fenómeno **se le conoce** como la paradoja de obesidad.^(7,8) Existe evidencia de que la obesidad constituye un factor protector que disminuye la mortalidad en pacientes con IC crónica, en Cuba se ha estudiado este fenómeno en población general pero no en el grupo de población femenina.^(9,10)

La existencia de este fenómeno es polémica; existen estudios que apoyan su validez, pero no está claro si se observa en todos los subgrupos poblaciones, independiente de la presencia o no de otros factores relacionados con el pronóstico. Las mujeres constituyen un grupo particular dentro de la población con diagnóstico de IC pues no se ha esclarecido si la obesidad se incluye entre los factores de buen pronóstico; tampoco se han realizado suficientes estudios en pacientes del sexo femenino acerca de la influencia de la obesidad en el pronóstico de la IC. Con el propósito de evaluar la obesidad como factor

pronóstico en la mortalidad de mujeres con insuficiencia cardiaca se realizó esta investigación.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes del sexo femenino que acudieron de forma estable a la consulta protocolizada de insuficiencia cardíaca desde octubre de 2018 hasta marzo de 2023.

El universo quedó constituido por el total de mujeres atendidas en la consulta de insuficiencia cardíaca del Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA) que cumplen con los criterios de selección para este estudio:

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años con IC demostrada por ecocardiograma.
- Que cumplan tratamiento médico con Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), espironolactona y carvedilol.
- Aceptaron participar en la investigación.

Criterios de exclusión

- IC secundaria a valvulopatía, miocardiopatía o enfermedades del tiroides.
- Presencia de enfermedades que conllevan aumento o disminución del peso: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, enfermedad renal crónica (ERC) en estadio terminal, cáncer, Tuberculosis (TB) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes con pérdida de peso voluntaria.

La muestra fueron 178 mujeres atendidas en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el período de estudio: octubre de 2018 a marzo de 2023 que cumplieron los criterios de selección antes expuesto.

Operacionalización de las variables

Variable pronostica principal:

1. Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua calculada por la fórmula $IMC = \text{peso}(Kg)/\text{talla}^2$. Las categorías del IMC pueden dividirse en: Bajo peso: $<18,5 \text{ kg/m}^2$, Normopeso: $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$, Sobrepeso: $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$, Obeso: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Variables pronosticas:

- Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FE): variable cuantitativa discreta la cual se dividió en dos grupos para la investigación ($FE \leq 40\%$ y $FE > 40\%$). Se tomó como referencia la clasificación establecida por las guías de IC:⁽¹¹⁾ FE $\leq 40\%$: reducida, FE entre 41 y 49%: ligeramente reducida, FE $\geq 50\%$: preservada.

Se consideró de mal pronóstico aquellas pacientes con FE reducida.

- Clase funcional (CF): variable cualitativa nominal dicotómica que se dividió para la investigación en CF I-II y CF III-IV. Se tomó como referencia la clasificación funcional de la IC establecida por la New York Heart Association:⁽¹¹⁾
- CF I: No limitación de la actividad física, CF II: Ligera limitación de la actividad física, CF III: Marcada limitación de la actividad física, CF IV: Síntomas al reposo.

Se consideró de mal pronóstico aquellas con CF III-IV.

1. Filtrado glomerular (FG) disminuido: variable cualitativa nominal dicotómica que se dividió para la investigación en Sí/No según la

presencia de deterioro del FG. Se consideró FG disminuido (de peor pronóstico) menor o igual de 30ml/min/m² de peso corporal. El FG fue calculado por la fórmula CKD-epi.

2. Edad: variable cuantitativa continua que se dividió en dos grupos para la investigación (menor de 70 y 70 y más) según edad en años cumplidos. Se consideró de mal pronóstico aquellas pacientes con 70 años y más.

Variable de respuesta:

1. Fallecidos: variable cualitativa nominal dicotómica que se dividió en dos grupos para la investigación (Sí/No) según la evolución clínica en el tiempo.

Procedimientos para la recogida de la información

Se incluyeron en el estudio las mujeres mayores de 18 años de edad, con IC de reciente diagnóstico, que asistieron a la consulta protocolizada de insuficiencia cardiaca del HHA, y presentaron por vez primera manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo no atribuible a otra causa, disnea paroxística nocturna, edema agudo del pulmón o signos de congestión venosa sistémica) compatibles con esta enfermedad,

Se les realizó ecocardiograma en la primera consulta en el departamento de ecografía ambulatorio del servicio de Cardiología del HHA, por médicos especialistas en Cardiología. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se midió por el método del área de longitud, que se basa en un modelo matemático computarizado, adjunto al equipo (equipo ALOKA alfa 10).

A todos los pacientes se le puso tratamiento médico óptimo, individualizado para insuficiencia cardiaca. A todas se les inicio IECA o ARAII (si no toleraban IECA): enalapril o captopril o losartan, más carvedilol, más espironolactona.

Una vez que mostraron ausencia clínica de síntomas y signos congestivos, se calculó el IMC en la consulta una vez por año y el mismo no varió individualmente más del cinco por ciento durante el seguimiento.

Procesamiento de la información

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel, que se procesó mediante el paquete estadístico SPSS-PC versión 20,0.

Se evaluó la probabilidad de estar libre de muerte (supervivencia), mediante el empleo del método de Kaplan Meier. Se consideró el tiempo en años y la presencia o no de este evento. Se presentó el gráfico de supervivencia según categorías de IMC, para la comparación de las diferentes curvas se empleó la Prueba de Breslow: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de IMC, p significativa menor a 0,05.

Para estimar el efecto sobre el pronóstico de la variable IMC sobre la mortalidad se utilizó el modelo de regresión de Cox. Se consideraron aquellas variables de pronóstico que resultaron de interés estadístico o clínico en el análisis univariado, en este caso: la edad avanzada, FEVI, las categorías de IMC (la categoría normo peso se utilizó de referencia) y la tasa de filtrado glomerular, sobre la variable tiempo de supervivencia.

Todas las pruebas estadísticas fueron determinadas con un nivel de confianza de 95 % (RR: Riesgo Relativo, IC_{95%}: Intervalo de confianza para el 95 %).

Aspectos éticos

Los resultados del estudio solo se usaron con fines investigativos, y en ningún caso se reveló datos de identidad de los pacientes. Se cumplieron los principios éticos para la investigación en humanos (Declaración de Helsinki).

Resultados

En la Tabla 1 se muestran las características generales de la muestra estudiada. Se observó un predominio de las pacientes con 70 y más años de edad (62,9 %); color de piel blanca (68,5 %), fumadoras (55,1 %), con sobre peso (34,3 %) y 29,8 % fallecieron.

Tabla 1. Características generales de la muestra

VARIABLES n=234		No.	%
Edad	Menor de 70	66	37,1
	70 y más	112	62,9
Color de la piel	Blanca	122	68,5
	No blanca	56	31,5
Tabaquismo	Fumador	98	55,1
	No fumador	80	44,9
IMC	Bajo peso	28	15,7
	Normo peso	37	20,8
	Sobrepeso	61	34,3
	Obeso	52	29,2
Fallecidos	Si	53	29,8
	No	125	70,2

La tabla 2 muestra la relación de los factores pronósticos con el riesgo de muerte en relación al índice de masa corporal; se observó que esta relación fue significativa para la variable fracción de eyeción menor a 40 % en los pacientes con bajo peso.

Tabla 2. Factores pronósticos y riesgo de muerte en relación al índice de masa corporal

Índice de masa corporal (n=110)	Factores Pronostico	Fallecidos			Significación estadística
		SI (%)	NO (%)	TOTAL (%)	
Bajo peso (n=28)	Edad> 70	63,6	82,4	75,0	p=0,38
	FE ≤ 40	72,7	29,4	46,4	p=0,05
	CF III-IV	54,5	76,5	67,9	p=0,41
	FG dism	81,8	58,8	67,9	p=0,25
Normo peso (n=37)	Edad> 70	61,5	54,2	56,8	p=0,74
	FE ≤ 40	61,5	66,7	64,9	p=1,00

	CF III-IV	53,8	79,2	70,3	p=0,14
	FG dism	61,5	83,3	75,7	p=0,30
Sobre peso (n=61)	Edad > 70	69,2	66,7	67,2	p=1,00
	FE ≤ 40	69,2	52,1	55,7	p=0,35
	CF III-IV	53,8	56,3	55,7	p=1,00
	FG dism	61,5	75,0	72,1	p=0,49
Obeso (n=52)	Edad > 70	75,0	47,2	55,8	p=0,08
	FE ≤ 40	73,3	47,2	48,1	p=0,06
	CF III-IV	50,0	47,2	48,1	p=1,00
	FG dism	75,0	47,2	55,8	p=0,33

CF: clase funcional, FE: fracción de eyección, FG dism: filtrado glomerular disminuido

En el gráfico 1 se muestra la supervivencia acumulada según categorías de IMC. Se observa como existe una mayor supervivencia en aquellas pacientes que se encuentran en rango de sobre peso al año (0,8) y a los 3 años (0,79) y obeso (0,78) con respecto a las normopeso (0,7) y bajo peso (0,6). Las curvas de supervivencia no se distancian de forma significativa, Long Rank: 0,289.

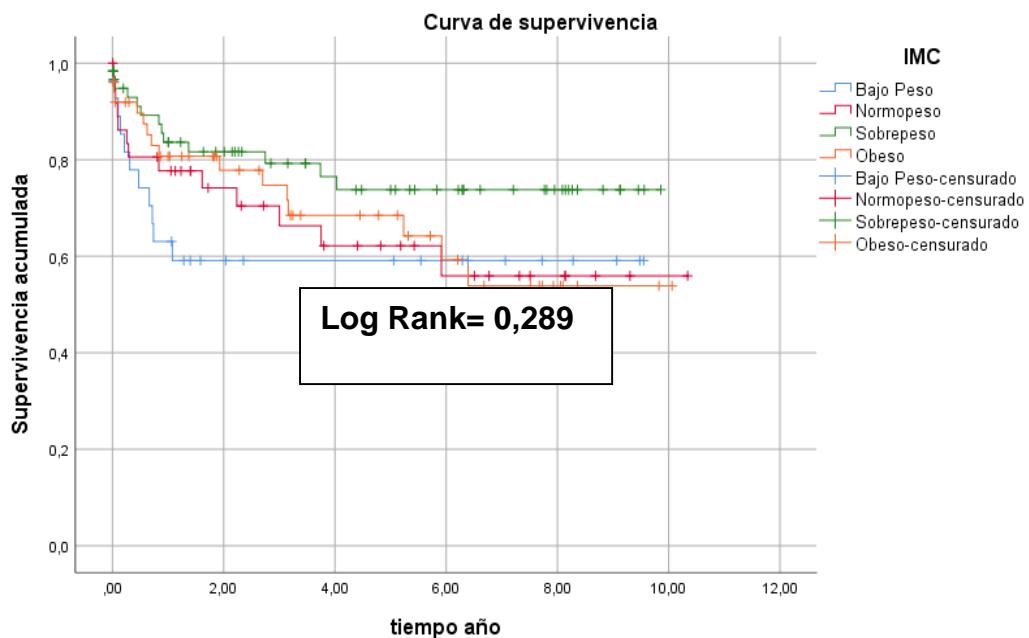


Grafico 1. Supervivencia acumulada según categorías de índice de masa corporal

En el modelo de regresión de Cox que se observa en la **Tabla 3**, las variables sobre peso y obesidad presentaron riesgos ajustado por debajo de 1 (0,557 y 0,897 respectivamente, no significativo), las mujeres con sobre peso u obesidad no aumentan el riesgo de morir. La variable que presentó una relación significativa en relación al tiempo en que ocurre el evento de muerte fue la FE <

40. Esta variable mostró una influencia significativa sobre el riesgo de muerte, se constata un riesgo ajustado de 1,998 (IC₉₅ % 1,090 - 3,661). Lo que se interpreta como: tener una FE menor de 40, multiplica la tasa de riesgo de morir en 1,99 veces en el tiempo.

Tabla 3. Riesgo de mortalidad para las variables de pronóstico

Variables en la ecuación	B	SE	Wald	Sig.	Riesgo	IC 95,0 %	
						Inferior	Superior
Edad ≥ 70	-0,369	0,307	1,437	0,231	0,692	0,379	1,264
FG Disminuido	0,158	0,316	0,250	0,617	1,171	0,630	2,178
FE < 40	0,692	0,309	5,014	0,025	1,998	1,090	3,661
IMC			4,463	0,216			
Bajo peso	0,256	0,422	0,368	0,544	1,292	0,564	2,957
Sobre peso	-0,585	0,395	2,196	0,138	0,557	0,257	1,208
Obeso	-0,109	0,380	0,082	0,775	0,897	0,426	1,889

Categoría de referencia IMC (índice de masa corporal): "Normo peso"

FG: filtrado glomerular, FE: fracción de eyeción

Discusión

Son numerosos los marcadores pronósticos para estratificación del riesgo en la IC. En la práctica clínica se comparte la opinión de que la severidad de la clase funcional, el valor de la fracción de eyeción, la tasa de filtrado glomerular y el IMC son de gran utilidad, complementándose con otros factores sociodemográficos como la edad. En el estudio realizado, el tiempo de supervivencia fue mayor para las pacientes con IMC en rango de sobrepeso y obesidad, resultado que concuerda con lo descrito en la paradoja de la obesidad en pacientes con IC.

El efecto de la obesidad, es diferente en las mujeres por múltiples mecanismos, donde se describe mejor un pronóstico con respecto al sexo masculino. Peterson y colaboradores⁽¹²⁾ identificaron que el sexo femenino se asocia de forma independiente con una mayor absorción miocárdica de ácidos grasos y menor utilización de glucosa por el miocardio. Esto puede ser consecuencia del estrógeno, que reduce la oxidación de la glucosa, la gluconeogénesis y glucogenólisis en otros órganos e inhibe el consumo de glucosa. Es probable que también estén implicados mecanismos no hormonales, como el recambio de ácidos grasos en mujeres. Esto eleva la posibilidad de que los corazones femeninos sean más dependientes de los ácidos grasos para la producción de energía que los corazones masculinos. Ello explica la ventaja en cuanto a la supervivencia del sexo femenino con exceso de adiposidad.

En una publicación fisiopatológica, Mc Carty y colaboradores⁽¹³⁾ sostienen que la obesidad "periférica" (menos abdomen, más caderas), más frecuente en el sexo femenino, tendría efecto por una serie de propiedades de esos adipocitos como son el aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa, diferentes niveles

de producción de adiponectina y, así, diferencias en su efecto antiinflamatorio, sobre la resistencia a la insulina y la progresión de la aterosclerosis. La adiponectina, una hormona producida por el tejido graso y con efectos beneficiosos antiinflamatorios y antiaterogénicos, se reduce en la obesidad, pero particularmente en la de distribución andrógina.⁽¹⁴⁾

Otras investigaciones han abordado el impacto diferencial del IMC según el sexo. Tal fue el caso de Vest y colaboradores⁽¹⁵⁾ que llevaron a cabo un estudio que buscó determinar si el IMC tiene un impacto diferencial en la supervivencia de las mujeres frente a los hombres con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada. Revisaron 3811 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ que se habían sometido a pruebas de ejercicio cardiopulmonar entre 1995 y 2011. Se excluyeron los pacientes que habían recibido un trasplante de corazón o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda antes de la fecha de la prueba de esfuerzo, los pacientes con una etiología de cardiomiopatía valvular primaria, cardiopatía congénita grave o aquellos con IMC $< 18.5 \text{ kg/m}^2$. Si un paciente se sometió a múltiples pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, solo se consideró la prueba inicial. El peso del paciente se midió el día de la prueba. Los sujetos fueron sometidos a una prueba de ejercicio empleando una cinta de esfuerzo en la mayoría de los pacientes; la opción alternativa era una bicicleta estacionaria. Los datos de intercambio de gases se recogieron a lo largo de la prueba, mediante un carro metabólico cardiopulmonar. El objetivo de la investigación fue evaluar la mortalidad por todas las causas. Las mujeres tenían un IMC leve pero significativamente menor ($27.2 \text{ vs } 28.0 \text{ kg/m}^2, p < 0.0015$); eran más jóvenes (52,5 frente a 54,6 años, $p < 0.0001$); 19 tenían una carga menor de enfermedad cardiovascular (30 % vs. 57 %, $p < 0.0001$) y menos etiología isquémica (26 % frente a 54 %, $p < 0.0001$) en comparación con los hombres. Los regímenes de medicación y la prevalencia de diabetes fueron equivalentes entre los sexos. Las mujeres alcanzaron un consumo de oxígeno pico y un volumen pico significativamente más bajos que los hombres. Los pacientes obesos tenían una edad media menor que las contrapartes con peso normal o sobrepeso. También hubo un aumento en la proporción de pacientes que toleraban betabloqueantes en las categorías de IMC (63 % peso normal vs 69 % sobrepeso vs. 73 % obesidad; $p < 0.0001$).

Durante una mediana de 6,2 años de seguimiento, las mujeres tuvieron una tasa de mortalidad bruta más baja que los hombres (32,9 % frente a 42,9 %). En comparación con los sujetos de peso normal, la mortalidad no ajustada por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de los pacientes obesos. Después del ajuste para todos los factores de confusión relevantes, esta paradoja de la supervivencia desapareció para los hombres; aquellos con sobrepeso y obesidad mostraron una mayor tasa de riesgo de mortalidad ajustada en comparación con los hombres de peso normal.

Por el contrario, las mujeres en el rango del IMC con sobrepeso tuvieron la mortalidad ajustada más baja, con un nadir en riesgo de mortalidad justo debajo del IMC 30 kg/m^2 . Los autores apuntan que la explicación de sus hallazgos puede deberse a las diferencias hormonales entre sexos, pues el sexo femenino se asocia independientemente con una mayor absorción de ácidos grasos miocárdicos y una menor utilización de la glucosa en el miocardio; lo cual puede ser un efecto del estrógeno, que reduce la oxidación

de la glucosa, la gluconeogénesis y la glucogenólisis en otros órganos e inhibe la absorción de glucosa.⁽¹⁶⁾

Seongkum y colaboradores⁽¹⁷⁾ en su estudio en torno a la asociación entre obesidad y síntomas de insuficiencia cardíaca en hombres y mujeres, obtuvieron como resultados que los síntomas por insuficiencia cardíaca eran más severos en hombres con obesidad grado II o III con respecto a las mujeres.

En este estudio, la edad avanzada, así como la FE reducida fueron los factores pronósticos que se asociaron a una mayor mortalidad, siendo esta última estadísticamente significativa en los pacientes con bajo peso. En el modelo de regresión de Cox la FE reducida mostró una influencia significativa sobre el riesgo de muerte. El resto de factores pronósticos no tuvieron significación estadística. Se trata de resultados acordes con lo descrito en la bibliografía, donde la edad avanzada aparece como factor de mal pronóstico en las enfermedades cardiovasculares por una mayor predisposición a la aterosclerosis y presencia de comorbilidades que elevan el riesgo de mortalidad.^(2,4,8)

Resulta controversial si esta asociación reviste o no causalidad. En los últimos años se ha avanzado en el estudio del tejido adiposo, que contrariamente a lo que se creía, no es un tejido inerte; tiene funciones endocrinas y paracrinas que pueden explicar el efecto paradójico. Resulta razonable que en estados catabólicos como es la IC crónica, el tejido adiposo presente en el sobrepeso y la obesidad provea elementos reales, capaces de desempeñar un rol protector para este grupo particular de pacientes.

Conclusiones

En pacientes con insuficiencia cardiaca y tratamiento médico óptimo presentar obesidad o sobrepeso son factores de buen pronóstico en relación con la mortalidad.

Limitaciones: El uso del IMC como única medida antropométrica obtenida para evaluar la obesidad.

Referencias bibliográficas

1. Pereira JE, Rincón G, Niño DR. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. CorSalud. 2016 [citado 10/04/2021]; 8(1):58-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.489>.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A. Epidemiology of heart failure. Eur. J. Heart Fail, 2020 [citado 10/04/2021];22(8):1342-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
3. Chao C. Obesidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Rev Cub Med. 2018 [citado 10/04/2021];57(4):a04-405. Disponible en: <https://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/405>.
4. Denis D, Chao C. La obesidad en el pronóstico de mujeres con insuficiencia cardíaca crónica. Rev. Cuba. cardiol. 2022 [citado 1/05/2021]; 28(3): 01-05. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1331>.
5. Block JP, Subramanian SV, Christakis NA, O'Malley AJ. Population trends and variation in body mass index from 1971 to 2008 in the Framingham heart study offspring cohort. Plos One. 2013 [citado 1/05/2021];8(5): e63-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.489>.

6. Dădârlat A, Sitar A, Zdrenghea D, Bogdan C, Raluca T, Dana P, et al. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. Clin Interv Aging. 2020 [citado 1/05/2021];15 (2): 547-556. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CIA.S248158>.
7. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001 [citado 10/05/2021];38 (8):789-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170011>.
8. Chao C, Hilera B, Castellanos D, Rosello Y, Hernández M, Gutierrez AR. Obesidad en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. Rev. Cuba. Cardiol. 2022 [citado 10/05/2021]; 61(2): 29-26 Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/>
9. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, István L, György P, Mariann H. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. Journal of Diabetes Research. 2018 [citado 10/05/2021]. 18(6): 340-352. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>.
10. Elagizi A, Carbone S, Lavie CJ, Mandeep RM, Hector OV. Implications of obesity across the heart failure continuum. Prog Cardiovas Di. 2020 [citado 11/06/2021]; 63(5):561-569. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et.al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 [citado 5/06/2022];42(36):3599-3726. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
12. Peterson LR, Soto PF, Herrero P. Impact of gender on the myocardial metabolic response to obesity. J Am Coll Cardiol Img. 2008 [citado 10/06/2022];1(8):424–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9577-0>
13. McCarty MF. A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. Med Hypotheses. 2003 [citado 13/06/2022]; 61(10):17-36. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph170621368>
14. Vest AR, Chan M, Deswal A. Nutrition, obesity, and cachexia in patients with heart failure: A consensus statement from the Heart Failure Society of America scientific statements committee. J Card Fail. 2019 [citado 10/10/2022];25(7):230-236. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.03.007>
15. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The Heart Failure Overweight/Obesity Survival Paradox: The Missing Sex Link. JACC Heart Fail. 2015 [citado 10/10/2022];3(11):917-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.06.009>
16. Araya MG, Romero A. La paradoja de la obesidad en insuficiencia cardíaca. Colecciones medicina, ciencias biomédicas y salud pública. Repositorio Kérwá. 2021 [acceso 10/10/2022]; 12(9):1-63. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/84230>