



Obesidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal avanzada

F. Caravaca, M. V. Martín, S. Barroso, M. Arrobas, R. Ruiz-Calero, M. C. García, E. Luna y E. Sánchez-Casado
Servicios de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Algunos estudios han sugerido que la obesidad podría ser un factor beneficioso para la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). La mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones prevalentes en diálisis, sin tener en cuenta la posibilidad de un sesgo de supervivencia. El objetivo del presente estudio fue determinar si la obesidad tiene alguna influencia sobre la supervivencia de los pacientes con IRC avanzada. Se estudiaron 376 pacientes (edad media 63 ± 15 años) con IRC avanzada prediálisis. La obesidad fue definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Se cuantificó la comorbilidad por el método de Davies. El tiempo de supervivencia fue computado desde el momento en que los pacientes fueron remitidos a la consulta prediálisis hasta su fallecimiento, censurando el tiempo posterior al trasplante renal. Mediante el análisis de Kaplan-Meier se determinaron las diferencias en la supervivencia de los pacientes distribuidos en cuartiles del IMC, y entre obesos y no obesos. Se realizaron análisis adicionales, estratificando las curvas de supervivencia según edad, sexo, grado de comorbilidad, y porcentaje de masa magra corregida al peso ideal. Para determinar los mejores predictores de mortalidad y el papel de la obesidad ajustada a otras covariables, se utilizó el test de riesgo proporcional de Cox. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 1.453 días. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 158 pacientes (46%). La supervivencia fue significativamente diferente en los pacientes distribuidos por cuartiles de IMC (test Breslow = 10,7, $p = 0,017$). La supervivencia entre obesos y no obesos no fue significativamente diferente. Sin embargo, cuando los pacientes sin comorbilidad fueron estudiados aparte, los obesos tuvieron una peor supervivencia que los no obesos (log-rank = 7,42, $p = 0,0064$). La obesidad también se asoció con una menor supervivencia en los pacientes con bajo porcentaje de masa magra. Debido a que el efecto de la obesidad sobre la mortalidad no siguió un patrón proporcional de riesgo a lo largo del tiempo de seguimiento, el análisis de Cox fue estratificado por intervalos de 18 meses. Las variables que entraron a formar parte del mejor modelo predictivo de mortalidad fueron: la edad (Relación de Riesgo: 1,04), el índice de comorbilidad (RR: 2,17), la albúmina sérica (RR: 0,62), el filtrado glo-

Recibido: 27-I-2004.
En versión definitiva: 4-V-2004.
Aceptado: 7-V-2004.

Correspondencia: Dr. Francisco Caravaca
Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz
E-mail: fcaravacam@senefro.org

merular al inicio del estudio (RR: 0,91), el sexo masculino (RR: 1,48), y la obesidad (RR: 1,51). En conclusión, la obesidad no fue un factor beneficioso en la supervivencia de los pacientes estudiados. La obesidad tuvo un notable impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes sin comorbilidad.

Palabras clave: **Índice de masa corporal. Insuficiencia renal crónica. Mortalidad. Obesidad.**

OBESITY AND MORTALITY IN ADVANCED CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

SUMMARY

A protective effect of obesity on the mortality of end-stage renal failure patients has been observed in several studies. Most of these studies have been based on prevalent dialysis population. The aim of the present study was to evaluate if obesity has beneficial effects on the survival of advanced chronic renal failure patients. The study group consisted of 376 patients (mean age 63 ± 15 years) with advanced chronic renal failure not yet on dialysis. Obesity was defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Grade of comorbidity was quantified by the method devised by Davies. Survival was analyzed as time from the referral to the predialysis outpatient clinic to patient death, censoring from contributing additional survival data to the analysis following transplantation. Kaplan-Meier analysis was used to test survival differences according to quartiles of BMI, and between obese and nonobese patients. Further analysis were performed, stratifying survival curves by comorbid scores, lean body mass, age, and sex. Cox proportional hazard regression models were used to investigate the best determinants of mortality, and the role of obesity adjusted for other covariates. Median survival time was 1,453 days. During the follow-up time, 158 patients (42%) died. Survival differences among quartiles of BMI were statistically significant (Breslow = 10.7, $p = 0.017$). Patients within the lowest and the highest quartiles of BMI had higher mortality than the rest of patients. Survival curves between obese and non-obese patients did not differ significantly. However, when patients without comorbidity were studied apart, those with obesity showed worse survival than the rest of patients (log-rank = 7.42, $p = 0.0064$). Since the effect of obesity on mortality did not follow a proportional hazard pattern throughout the study period, multivariable analysis for mortality was stratified by 18 months intervals. The variables which fitted the best model were: age (Hazard Ratio: 1.04), comorbid score (HR: 2.17), serum albumin (HR: 0.62), GFR at the study entry (HR: 0.91), male gender (HR: 1.48), and obesity (HR: 1.51). In conclusion, obesity had no survival benefit in patients with advanced chronic renal failure. Obesity had a noteworthy impact on early mortality of advanced chronic kidney disease patients without comorbidities.

Key words: **Body mass index. Chronic renal failure. Mortality. Obesity.**

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos en la población general han demostrado una estrecha relación entre la obesidad y el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares, así como con la mortalidad global¹⁻³. La curva que relaciona el riesgo relativo

de mortalidad con el índice de masa corporal (IMC) en la población general tiene una forma de J o de U, indicando que tanto un IMC reducido como aumentado incrementan el riesgo de muerte^{2,3}. Mientras que un IMC reducido ha demostrado ser un predictor de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)⁴⁻⁹, algunos estudios han

sugerido que un grado moderado de sobrepeso, o la obesidad tendrían efectos beneficiosos en la supervivencia de los pacientes con IRC⁷⁻¹². Esta relación paradójica entre obesidad y mortalidad ha sido observada en estudios basados en un número elevado de pacientes con IRC en EE.UU.⁷⁻¹¹, así como en estudios cooperativos entre EE.UU. y Europa¹². Sin embargo, la raza de los pacientes determina ciertas diferencias. Mientras la obesidad sí parece tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes de raza blanca, y especialmente los de raza negra^{8,12}, ésta relación no se observa en los de raza asiática^{13,14}. Según los resultados del estudio DOPPS (Dialysis Outcome and Patients Pattern Study)¹², la obesidad sería beneficiosa en la supervivencia tanto de los pacientes que tienen un menor grado de comorbilidad como en aquellos otros más enfermos y debilitados. La mayoría de los estudios que relacionan la obesidad con la supervivencia en la IRC se han basado en poblaciones prevalentes, o en mezcla de poblaciones prevalentes e incidentes en diálisis. Este tipo de diseño de estudio podría conducir a lo que los epidemiólogos denominan «sesgo de supervivencia»¹⁵, esto es, los pacientes obesos más sanos sobrevivirían más tiempo en diálisis, y de esta forma serían incluidos en los estudios transversales basados en población prevalente. Sin embargo, aquellos pacientes obesos más enfermos que fallecen antes o poco tiempo después del inicio de diálisis no serían tenidos en cuenta. Más aun, casi todos los estudios de supervivencia en la IRC se han centrado en la población en diálisis, no valorando la mortalidad de los pacientes con IRC antes del inicio de diálisis, o incluso omitiendo la mortalidad durante los primeros meses en diálisis. Estos sesgos de selección claramente infraestiman la verdadera tasa de mortalidad en la IRC, pudiendo ser causa de una distorsión en nuestros conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de mortalidad en esta población. Para determinar si la obesidad también es una característica clínica favorable para la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal avanzada en situación prediálisis, se realizó el presente estudio en 376 pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Este estudio prospectivo incluyó a todos los pacientes que fueron remitidos a la consulta prediálisis durante el período comprendido entre enero 1997 y enero 2002. No hubo ningún criterio de exclusión.

El grupo de estudio estaba formado por 376 pacientes (179 mujeres), con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada. La edad media fue de 63 ± 15 años. La etiología de la IRC fue: no filiada (76 pacientes), glomerulonefritis primarias (63 pacientes), nefropatía diabética (100 pacientes), nefropatía intersticial crónica (68 pacientes), poliquistosis renal (28 pacientes), nefropatía isquémica (25 pacientes), y otras etiologías (12 pacientes). No hubo diferencias raciales, siendo todos ellos de raza blanca.

Recogida de datos

Los datos clínicos y bioquímicos analizados en este estudio fueron recogidos durante la primera visita a la consulta prediálisis. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante la fórmula estándar (kg/m^2). La comorbilidad fue cuantificada mediante el índice de Davies y cols.¹⁶. Brevemente, este índice de comorbilidad se obtiene a través de la suma de cada uno de los siguientes procesos: tumores malignos, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, disfunción ventricular izquierda, diabetes mellitus, enfermedad vascular del tejido conectivo, u otros procesos patológicos significativos (insuficiencia hepática, EPOC, etc.). El grado de comorbilidad es calificado como 0, 1 ó 2, según los pacientes tengan un índice acumulado de 0, 1-2, ó 3 o más procesos.

La historia de tabaquismo fue recogida en todos los pacientes, siendo clasificada como no fumadores, ex-fumadores, o fumadores activos. Los siguientes parámetros de laboratorio fueron incluidos en el estudio: hematocrito, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos (Hitachi), y PTH intacta (IRMA, Nicholls Institute, EE.UU.). Los pacientes fueron instruidos para recoger la orina de 24 horas. Mediante la medición de la concentración de creatinina y urea en una muestra de la orina de 24 horas se estimó el filtrado glomerular como la mitad de la suma del aclaramiento de creatinina y urea (Ccr-Cu). El Ccr-Cu fue corregido a una superficie corporal estándar de $1,73 \text{ m}^2$. Mediante la excreción total de creatinina en orina, se calculó la masa magra con la fórmula de Forbes¹⁷, corrigiendo el resultado obtenido a la degradación extrarrenal de creatinina estimada por la fórmula de Mitch¹⁸. La masa magra fue expresada como porcentaje del peso ideal. Los pacientes fueron seguidos y tratados con criterios uniformes, tanto en la consulta prediálisis como después del inicio del tratamiento de diálisis. Los siguientes datos evolutivos de cada paciente fueron recogidos: tiempo de tratamiento en consulta prediálisis, inicio de diálisis, trasplante renal, muerte y causa de muerte.

Diseño del estudio y análisis estadístico

El principal objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la obesidad y el índice de masa corporal (IMC) sobre la mortalidad. El tiempo de supervivencia fue computado desde la primera visita a la consulta prediálisis hasta el fallecimiento del paciente. Con la inclusión del tiempo de seguimiento prediálisis se pretendió analizar de una manera más real la tasa de mortalidad de la IRC avanzada, minimizando posibles sesgos de selección. El tiempo de seguimiento posterior al trasplante renal no fue tenido en cuenta, censurando este dato en los estudios de supervivencia. La relación entre IMC u obesidad con la mortalidad fue analizada de las siguientes formas: (i) Los pacientes fueron divididos en cuatro subgrupos según cuartiles del IMC. La supervivencia de los pacientes en cada uno de los cuartiles fue analizada mediante curvas de Kaplan-Meier. (ii) La supervivencia de los pacientes obesos, definiendo obesidad como un IMC superior o igual a 30 kg/m², fue comparada con la del resto de los pacientes incluidos en el estudio. Se realizaron comparaciones adicionales de supervivencia entre obesos y no obesos, estratificando los análisis según covariables como la edad, sexo, o índice de comorbilidad. El principio de proporcionalidad de riesgo fue analizado gráficamente o a través de los residuales. (iii) La supervivencia de los pacientes según la interacción entre obesidad y el porcentaje de masa magra corregida a peso ideal también fue analizada. (iv) Los mejores determinantes de la mortalidad en el grupo de estudio, así como el papel de la obesidad ajustada a otras covariables, fueron analizados mediante el test de riesgo proporcional de Cox. Para definir el mejor modelo multivariable se utilizó un procedimiento de selección automática con eliminación progresiva. Para ajustar los modelos a la violación por parte de algunas covariables del principio de proporcionalidad de riesgo a lo largo del período de seguimiento, el análisis multivariable fue estratificado a intervalos apropiados de tiempo. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 9.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.).

RESULTADOS

Características de los pacientes y mortalidad

Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. Los procesos comórbidos fueron muy prevalentes en el grupo de estudio. El 34% de los pa-

Tabla I. Características de los pacientes estudiados

Edad, años		63 ± 15
Sexo, hombre/mujer		197/176
Índice masa corporal (IMC), kg/m ²		28,06 ± 5,59
Pacientes con IMC > 30 kg/m ²		122 (32%)
Pacientes con IMC < 20 kg/m ²		16 (4%)
Índice comorbilidad Davies, N	0	128
pacientes:	1	207
	2	41
Tabaquismo (%)	No	58
Fumador	Ex-fumador	26
	Fumador	16
Creatinina sérica, mg/dl		5,25 ± 1,89
Urea sérica, mg/dl		172 ± 54
Aclaramiento creatinina, ml/min/1,73 m ²		14,34 ± 4,12
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²		10,50 ± 3,54
Hematocrito, %		31,3 ± 5,1
Albumina sérica, g/dl		3,75 ± 0,61
PTH, pg/ml		274 ± 237
Colesterol sérico, mg/dl		207 ± 48
Triglicéridos, mg/dl		148 ± 85
Masa magra, % peso ideal		67,06 ± 13,79

cientes tenía diabetes mellitus, el 24% tenía historia previa de insuficiencia cardíaca, y el 33% de enfermedad aterosclerótica isquémica (coronaria, del sistema nervioso central, o periférica). El 10% de los pacientes tenía procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, 7% insuficiencia hepática o EPOC, y el 5% padecía enfermedades malignas.

La mediana de supervivencia fue de 1.453 días. Al final del período de estudio, 158 pacientes (42%) habían fallecido. La supervivencia acumulada en cada uno de los primeros cuatro años de seguimiento fue respectivamente: 84%, 69,2%, 58,6%, y 49,8%. La supervivencia acumulada en cada uno de los primeros cuatro años en aquellos que iniciaron diálisis fue: 89,9%, 75,1%, 65,5%, y 55,4%.

El tiempo medio de seguimiento prediálisis fue de 322 días (mediana 193 días). Se inició tratamiento con diálisis en 271 pacientes (72%), de los cuales 31 fueron posteriormente trasplantados. Cincuenta y cinco pacientes fallecieron antes de iniciar tratamiento con diálisis. La causa del fallecimiento en el grupo de estudio fue: enfermedad cardiovascular (49%), muerte súbita (13%), infecciones (14%), caquexia (2%), accidente (1%), cáncer (8%), y otras causas (trombosis mesentérica, pancreatitis, insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, etc.) (13%).

Tabla II. Características de los pacientes según cuartiles del Índice de masa corporal

	Percentil < 25	Percentil 25-50	Percentil 50-75	Percentil > 75
Edad, años	56 ± 19*	63 ± 16	66 ± 11	65 ± 11
Sexo, hombre/mujer	46/48	30/64	45/49	58/36
Índice Masa Corporal (IMC), kg/m ²	21,79 ± 1,95	25,95 ± 0,72	29,24 ± 1,1	35,26 ± 4,7
Índice Comorbilidad Davies, %		5	1	1
0	35	42	34	25
1	50	48	52	70
2	15	10	14	5
Tabaquismo (%): No	60	47	58	58
Fumador	21	32	30	32
Ex-fumador	19	21	12	10
Fumador				
Filtrado Glomerular, ml/min / 1,73 m ²	10,63 ± 3,71	10,61 ± 3,1	10,33 ± 3,3	10,44 ± 3,9
Hematocrito, %	30,8 ± 5,3	32,2 ± 4,8	31,5 ± 4,9	30,6 ± 5,1
Albúmina serica, g/dl	3,67 ± 0,57	3,87 ± 0,57	3,85 ± 0,51	3,69 ± 0,51
PTH, pg/ml	279 ± 226	298 ± 266	231 ± 186	303 ± 245
Colesterol sérico, mg/dl	205 ± 50	205 ± 44	208 ± 46	210 ± 51
Triglicéridos, mg/dl	131 ± 75	143 ± 76	151 ± 87	168 ± 97**
Masa Magra, % peso ideal	60 ± 12*	65 ± 13***	69 ± 14	74 ± 12*
Diálisis, %	71	66	78	73
Trasplante, %	9	11	9	5

* p < 0,05 percentil 25 vs resto subgrupos, test Student-Newman-Keuls.

**p < 0,05 percentil 75 vs percentil 25, test Student-Newman-Keuls.

***p < 0,05 percentil 25-50 vs percentil 50-75, test Student-Newman-Keuls.

Índice de masa corporal y mortalidad

Los pacientes fueron clasificados en cuatro subgrupos según los cuartiles de IMC. Un IMC menor de 24,39 kg/m², 24,40 a 27,27 kg/m², 27,28 a 31,22 kg/m², y superior a 31,23 kg/m², definieron los rangos de los cuartiles. Las características clínicas de los pacientes en cada uno de los cuartiles se muestran en la tabla II.

Los pacientes incluidos en el cuartil inferior eran más jóvenes que el resto de los pacientes, y tenían una masa magra ajustado al peso ideal significativamente inferior. El porcentaje de pacientes con un IMC inferior a 20 kg/m² fue del 4%. Los pacientes incluidos en el cuartil superior tenían predominantemente un índice de comorbilidad de uno. No hubo otras diferencias significativas entre los cuatro subgrupos. Las curvas de supervivencia según cuartiles de IMC se muestran en la figura 1. Como se puede apreciar, las peores supervivencias se observaron en los pacientes incluidos en los cuartiles más extremos (inferior y superior), principalmente durante los tres primeros años de seguimiento, cruzándose las curvas de supervivencia posteriormente. Debido a la violación del principio de proporcionalidad de riesgo, se utilizó el test de Breslow para la comparación de supervivencias,

el cual ajusta el análisis al número de pacientes en riesgo. Según este análisis, la supervivencia fue significativamente diferente entre los pacientes distribuidos en cuartiles de IMC (Breslow = 10,7; p = 0,017). La expresión gráfica de los riesgos relativos de mortalidad según los cuartiles de IMC en los tres primeros años de seguimiento fue una curva en forma de J, como se muestra en la figura 2. Como se puede apreciar en esta figura, el riesgo relativo de mortalidad en los más obesos triplicaba el de los pacientes incluidos en el percentil 25-50 (cuartil de referencia).

Obesidad y mortalidad

La supervivencia entre los obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) y no obesos (resto de los pacientes), no fue significativamente diferente (Breslow = 2,92; p = 0,08). La mortalidad durante los tres primeros años de seguimiento fue superior en el grupo de obesos, como se puede apreciar en la figura 3, pero ambas curvas de supervivencia se cruzaron posteriormente. La supervivencia acumulado en obesos y no obesos fue del 56,1 y 61%, respectivamente, con una mediana de tiempo de supervivencia de 1.119 y 1.456 días, respectivamente.

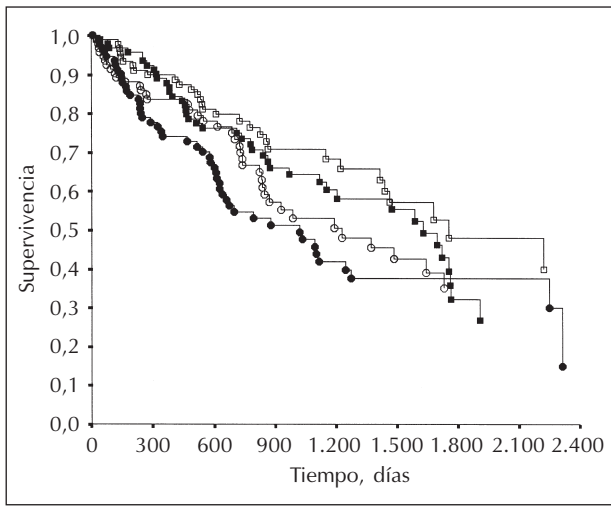


Fig. 1.—Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cuartiles del Índice de Masa Corporal. El percentil < 25 es representado como círculos en blanco, el percentil 25-50 como cuadrados en blanco, el percentil 50-75 como cuadrados negros, y el percentil > 75 como círculos negros. Test de Breslow: 10,7; $p = 0,017$.

La supervivencia acumulada durante el período prediálisis en obesos y no obesos fue 89% y 85% respectivamente (NS). La supervivencia acumulada teniendo en cuenta exclusivamente el período en

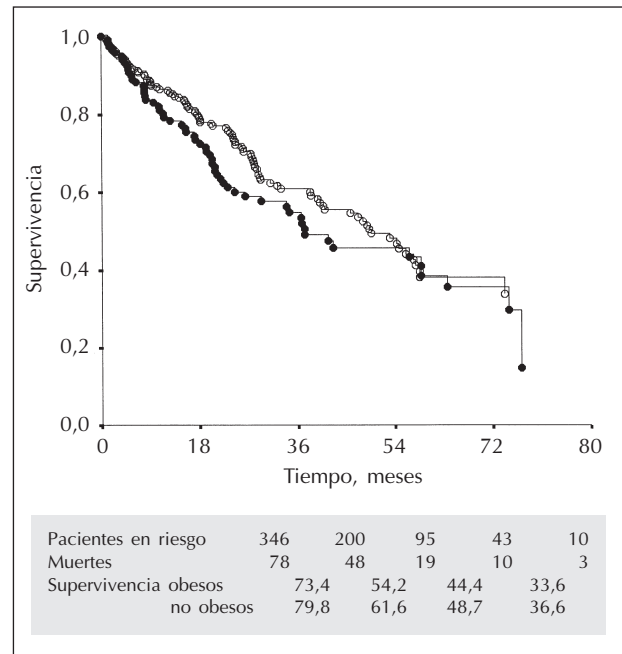


Fig. 3.—Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes obesos (círculos negros) y no obesos (círculos blancos). En la figura se muestra el número de pacientes en riesgo y muertes en cada período de 18 meses, así como las diferencias de supervivencia acumulada al final de cada período de 18 meses. Test de Breslow 2,92; $p = 0,08$.

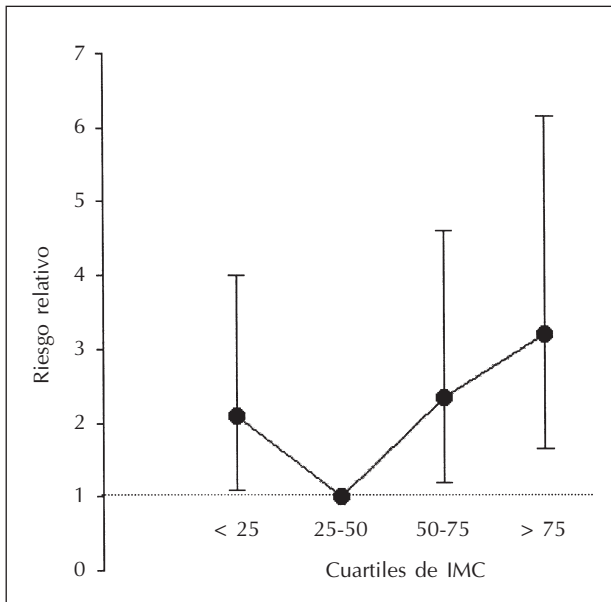


Fig. 2.—Representación gráfica del riesgo relativo de mortalidad e intervalos de confianza del 95% en los pacientes incluidos en cada uno de los cuartiles de IMC durante los tres primeros años de seguimiento.

diálisis (271 pacientes) en obesos y no obesos fue de 52% y 65% (Breslow = 2,28, $p = 0,13$).

La supervivencia de los pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) no fue significativamente diferente que la del resto de pacientes ($IMC < 27 \text{ kg/m}^2$) (53% vs 63%, respectivamente, Breslow = 1,68, $p = 0,19$). Sin embargo, los 38 pacientes con un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ tuvieron una supervivencia significativamente menor que la del resto de los pacientes (39% vs 60%, $p = 0,0011$).

Al estratificar el análisis a los índices de comorbilidad, la supervivencia tampoco fue significativamente diferente entre obesos y no obesos (Breslow 3,13, $p = 0,07$). Sin embargo cuando los pacientes sin comorbilidad (índice de comorbilidad = 0) fueron estudiados aparte, los obesos mostraron una peor supervivencia que los no obesos (Relación de Riesgo 3,53; IC 95% 1,34-9,31; log-rank = 7,42, $p = 0,0064$) (fig. 4).

Por otro lado, los pacientes obesos con índices de comorbilidad de 1 ó 2 mostraron una supervivencia similar e incluso mejor que la de los no obesos, aunque sin alcanzar significación estadística (Relación de Riesgo 1,16, IC 95% 0,79-1,71, y RR = 0,54; IC 95% 0,21-1,43, respectivamente).

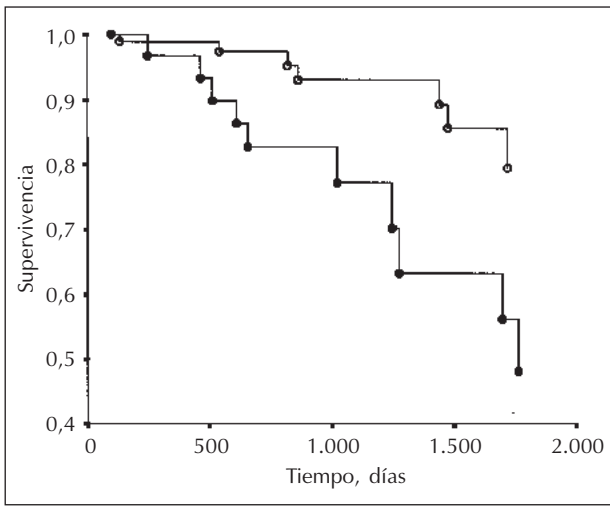


Fig. 4.—Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes obesos (círculos negros) y no obesos (círculos blancos) que tenían un índice de comorbilidad de 0 (ausencia de comorbilidad conocida). Log-rank = 7,42; $p = 0,0064$.

Cuando las curvas de supervivencia fueron estratificadas según subgrupos de edad < 45, 45-65, y > 65 años), o según sexo, no se observaron diferencias significativas entre obesos y no obesos. La causa de muerte en los obesos fue similar a la de los no obesos, aunque se observó un mayor porcentaje de muertes debidas a enfermedad cardiovascular (58% frente al 43%).

Obesidad y masa magra

Los pacientes fueron clasificados en cuatro subgrupos según un IMC superior o inferior a 30 kg/m² y una masa magra corregida al peso ideal superior o inferior al 65,5% (mediana del grupo estudiado). Así los pacientes se dividieron en: no obesos con alta o baja masa magra, y obesos con alta o baja masa magra. En la figura 5 se muestran las cuatro curvas de supervivencia, en donde se puede apreciar que los no obesos con alta masa magra tuvieron la mejor supervivencia, mientras que los pacientes obesos con baja masa magra tuvieron la peor supervivencia (log-rank 21,4, $p < 0,0001$).

Determinantes de la Mortalidad

Debido a que la obesidad no siguió un patrón proporcional de riesgo, los análisis para establecer los mejores determinantes de la mortalidad fueron estratificados por intervalos de 18 meses (períodos de tiempo que aglutinaban un número significativo de

fallecimientos). En la tabla III se muestran las relaciones de riesgo (RR) de la mortalidad no ajustada en el grupo de estudio. Los mejores determinantes de la mortalidad fueron la edad, el índice de comorbilidad, el sexo masculino, la albúmina, el filtrado glomerular al inicio del estudio, y la obesidad. Estas mismas variables resultaron ser los mejores determinantes en el modelo multivariable, como se muestra en la tabla IV. La interacción entre obesidad e índice de comorbilidad retuvo la significación estadística en el modelo multivariable (RR ajustado = 1,69, $p = 0,0027$), así como la interacción entre obesidad y masa magra superior o inferior a la mediana (RR ajustado = 1,68, $p = 0,035$).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que la obesidad no es una característica clínica favorable para la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). El impacto negativo de la obesidad sobre la supervivencia de los pacientes fue especialmente importante en aquellos que no presentaban procesos comórbidos asociados. Por el contrario, la obesidad influyó poco o nada en la supervivencia de los pacientes con índices más elevados de comorbilidad.

La mayoría de los estudios que han observado una relación favorable entre obesidad y supervivencia en la IRC, se han basado en poblaciones prevalentes o una mezcla de poblaciones prevalentes e incidentes en diálisis^{7-10,12}. Aunque en un estudio basado en

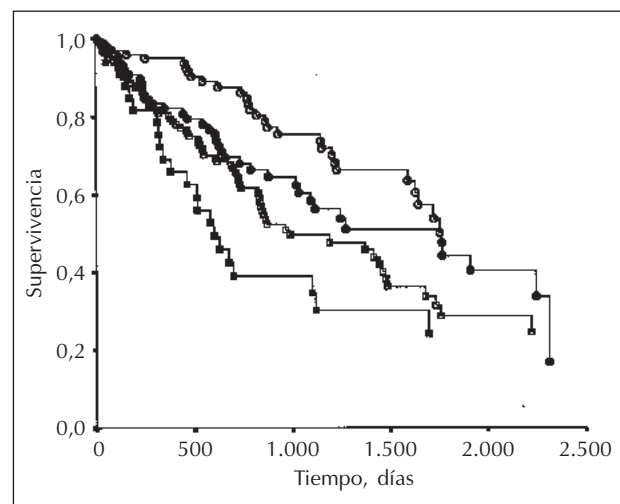


Fig. 5.—Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes sin obesidad y alta masa magra (círculos blancos), con obesidad y alta masa magra (círculos negros), sin obesidad y baja masa magra (cuadros blancos), y obesidad y baja masa magra (cuadros negros). Log-rank 21,4, $p < 0,0001$.

Tabla III. Relación de riesgo no ajustada de mortalidad

Variable	Valor p	Relación riesgo	IC 95%
Edad, por cada 10 años	0,0009	1,324	1,133 - 1,524
Sexo, hombre = 1, mujer = 0	0,0166	1,838	1,117 - 3,024
Índice Comorbilidad (0, 1, 2)	0,0004	1,870	1,324 - 2,640
Tabaquismo, (0, 1, 2)	0,5156	0,889	0,622 - 1,268
IMC > 30 kg/m ² (0, 1)	0,0115	1,709	1,127 - 2,590
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	0,0142	0,919	0,860 - 0,983
Hematocrito, %	0,0534	0,963	0,927 - 1,001
Albúmina sérica, g/dl	0,0209	0,686	0,498 - 0,944
PTH, pg/ml	0,8260	1,0001	0,999 - 1,0001
Colesterol sérico, mg/dl	0,2256	1,0026	0,998 - 1,006
Triglicéridos, mg/dl	0,5546	1,0006	0,998 - 1,002
Masa Magra, % peso ideal	0,2849	0,989	0,971 - 1,008
Diabetes (0, 1)	0,1472	1,343	0,901 - 2,001

población incidente en diálisis también se observó un efecto beneficioso de la obesidad sobre la supervivencia, los pacientes que en este estudio fallecieron durante los primeros 15 meses en diálisis fueron excluidos de los resultados¹¹.

En el estudio CHOICE⁶, en el que la mortalidad de pacientes incidentes en diálisis fue analizada sin exclusiones, se observó que un IMC reducido era un importante factor de riesgo de mortalidad. Sin embargo los pacientes con un IMC superior a 30 kg/m² también mostraron un riesgo más elevado de mortalidad. Otros estudios europeos recientes basados en poblaciones prevalentes en diálisis no han observado ninguna influencia del IMC sobre la supervivencia de los pacientes^{19,20}. El papel de la obesidad sobre la mortalidad de los pacientes con IRC no parece, por tanto, estar claro.

Se ha propuesto la hipótesis de que el estado global de salud podría condicionar el papel de la obesidad sobre la mortalidad¹². De hecho, los estudios que originalmente describieron la relación entre obesidad y mortalidad estaban basados en poblaciones aparentemente sanas¹⁻³. Así, según empeora el estado de salud de una población, la obesidad podría tener menos influencia sobre la mortalidad. Los re-

sultados del presente estudio concuerdan con esta hipótesis. La obesidad fue una característica clínica especialmente perjudicial para la supervivencia de los pacientes sin comorbilidad, y en cambio, no influyó en la supervivencia de los pacientes más enfermos. En otro estudio basado en población prevalente en diálisis, la obesidad fue beneficiosa en la supervivencia, independientemente del grado de comorbilidad de los pacientes¹². La discrepancia entre estos resultados y los observados en el presente estudio podría deberse a diferencias en el significado pronóstico de la obesidad según los pacientes se encuentren en situación prediálisis, o tras varios años en tratamiento con diálisis. El IMC no es un parámetro constante a lo largo de la evolución de la IRC. Es muy probable que el IMC poco tiempo antes del fallecimiento de un paciente en diálisis difiera sustancialmente del que tenía cuando estaba en estadio prediálisis. La pérdida de peso es una tendencia generalizada en pacientes con enfermedades crónicas que llevan un curso desfavorable. La pérdida de peso no intencionada se asocia con una más alta mortalidad incluso en la población aparentemente sana^{21,22}. Por tanto, una historia previa de obesidad, o los cambios de peso podrían ser parámetros inte-

Tabla IV. Mejor modelo multivariable de mortalidad estratificado por períodos de 18 meses

Variable	Valor p	Relación riesgo	IC 95%
Edad, cada 10 años	0,0001	1,384	1,223 - 1,550
Índice Comorbilidad, (0, 1, 2)	0,0001	2,167	1,629 - 2,883
Filtrado Glomerular, ml/min/1,73 m ²	0,0007	0,911	0,863 - 0,961
Albúmina sérica, g/dl	0,0021	0,623	0,461 - 0,842
IMC ≥ 30 kg/m ² (0, 1)	0,0203	1,508	1,066 - 2,134
Sexo, hombre = 1, mujer = 0	0,0282	1,484	1,043 - 2,112

resantes para incluir como determinantes de la mortalidad en diálisis en futuros estudios transversales. La inclusión de la mortalidad prediálisis y durante los primeros meses en diálisis en el presente estudio también podría explicar las discrepancias con los resultados de otros estudios. La mortalidad entre los pacientes obesos fue más elevada durante los tres primeros años de seguimiento, sugiriendo una relación temporal entre obesidad y mortalidad. Esta mortalidad más precoz en los obesos podría pasar desapercibida en estudios transversales. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se matiza la relación entre IMC y mortalidad en la población de EE.UU.²³. En dicho estudio, se describe que el efecto beneficioso de un IMC elevado sobre la supervivencia de los pacientes con IRC sólo ocurre en aquellos que tienen una excreción elevada de creatinina (expresión de la masa magra). Sin embargo, un IMC elevado con una excreción reducida de creatinina (expresión de masa adiposa elevada) se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad. En el presente estudio, la masa magra fue estimada por las fórmulas de Forbes y Mitch (ver apartado Pacientes y Métodos). Esta estimación se basa en la excreción urinaria y degradación extrarrenal de creatinina. La expresión de este parámetro como porcentaje de peso ideal permite la comparación normalizada entre pacientes con distintas características antropométricas. De este modo se asume que una ganancia de peso por encima del peso ideal es debida a un aumento de masa grasa. Sin embargo, este aumento de masa grasa no debería influir en el porcentaje de masa magra ajustada al peso ideal en pacientes estables con buen estado de nutrición. Por el contrario, una reducción de la masa magra con relación al peso ideal en pacientes obesos podría ser expresión de una situación de desnutrición proteica a pesar del exceso de acúmulo calórico en forma de masa grasa. Cuando los pacientes fueron clasificados según el IMC y la masa magra, se pudo discriminar mejor el papel de la obesidad en la mortalidad. Así, los no obesos con alta masa magra fueron los pacientes que tuvieron las mejores supervivencias. Los obesos con alta masa magra tuvieron mejor supervivencia que los no obesos con baja masa magra. Por último, los obesos con baja masa magra tuvieron la peor evolución. No obstante, la masa magra corregida al peso ideal no entró a formar parte de la mejor ecuación predictiva sobre la mortalidad. Este hecho podría ser atribuido a la gran colinearidad que existe entre la masa magra y otros parámetros como la edad e índices conjuntos de comorbilidad. Estas últimas variables fueron más precisas en la predicción de la mortalidad en el grupo de pacientes estudiados.

Los resultados de este estudio están sujetos a ciertas limitaciones. El número de pacientes incluidos en este estudio es muy inferior al de otros estudios que han abordado el tema previamente. La pérdida de poder estadístico inherente a la inclusión de un número reducido de pacientes hace especialmente difícil la interpretación de las curvas de supervivencia al final de los períodos de seguimiento. La inclusión de la mortalidad antes del inicio de la diálisis podría ser también origen de controversia. La mayoría de los estudios que han analizado la mortalidad en la IRC se han basado en población ya incluida en diálisis. Esta selección, sin embargo, podría infraestimar la verdadera tasa de mortalidad en la IRC avanzada. Debido a las actuales características clínicas de la población con IRC, sería muy útil la realización de estudios centrados en la mortalidad en la IRC antes del inicio de diálisis. Es probable que los factores de riesgo asociados a la mortalidad prediálisis difieran poco de los ya establecidos para la población no urémica. De este forma, los factores de riesgo paradójicos que frecuentemente se observan en la población en diálisis podrían ser entendidos de una manera más racional a través del denominado «sesgo de supervivencia». En este estudio no se incluyeron los pacientes que iniciaron diálisis sin un control previo en la consulta prediálisis. El porcentaje de pacientes que inician diálisis sin control nefrológico previo en nuestra región es de aproximadamente 30-35%. En general, la edad y los índices de comorbilidad en estos pacientes sin control previo son similares a los que tienen los pacientes seguidos en la consulta prediálisis. No obstante, la anemia, desnutrición, y otras secuelas de la IRC no tratada son más prevalentes en pacientes sin control previo. De este modo, no es descartable un sesgo de selección en el presente estudio, aunque la población estudiada sí parece ser representativa de la población con IRC de nuestra región. Todos los pacientes estudiados eran de raza blanca. Debido a que las características antropométricas podrían ser diferentes en poblaciones de raza negra o asiática²⁴, resulta difícil extrapolar los resultados del presente estudio a otros grupos raciales.

El tipo de obesidad (patrón central o periférico de distribución de la grasa corporal) no fue determinado en el presente estudio. Por tanto, no podemos descartar que el tipo de obesidad pudiera discriminar mejor la relación con la supervivencia de nuestros pacientes. En este estudio tampoco se incluyeron otros factores de riesgo relacionados estrechamente con la obesidad, como son la inflamación y la resistencia a la insulina. Nosotros hemos observado que la obesidad es uno de los principales determinantes del incremento de proteína C reactiva en pa-

cientes con insuficiencia renal avanzada (estudio no publicado). La relación entre obesidad, proteína C reactiva y resistencia a la insulina en la insuficiencia renal avanzada es actualmente objeto de estudio en nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

La obesidad no demostró tener ningún efecto favorable en la supervivencia de los pacientes estudiados. Por el contrario, la obesidad tuvo un impacto especialmente negativo en pacientes sin procesos comórbidos conocidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 32: 563-565; 1979.
2. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333: 677-685, 1995.
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW Jr.: Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105, 1999.
4. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31: 103-110, 1982.
5. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 997-1006, 1998.
6. Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Klag MJ, Levey AS: Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41: 149-161, 2003.
7. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1,346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 1560-1567, 1999.
8. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 1136-1148, 1999.
9. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM: Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 1891-1897, 2002.
10. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35: 80-88, 2000.
11. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 1061-1066, 2002.
12. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW: Body mass index and mortality in «healthier» as compared with «sicker» haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 16: 2386-2394, 2001.
13. Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T, Sakao T, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H: Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 50: 44-50, 1998.
14. Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY, Daugirdas JT: Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 55: 2515-2523, 1999.
15. Brookmeyer R, Gail MH: Biases in prevalent cohorts. *Biometrics* 43: 739-749, 1987.
16. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1085-1092, 2002.
17. Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 29: 139-1366, 1976.
18. Mitch WE, Collier VU, Walser M: Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 58: 327-335, 1980.
19. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Leverve X, Aparicio M; French Study Group Nutrition in Dialysis: influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 2): 581-588, 2001.
20. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, Zoccali C: Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 62: 1791-1798, 2002.
21. Williamson DF, Pamuk ER: The association between weight loss and increased longevity. A review of the evidence. *Ann Intern Med* 119: 731-736, 1993.
22. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF: Intentional weight loss and death in overweight and obese US adults 35 years of age and other. *Ann Intern Med* 138: 383-389, 2003.
23. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14: 2366-2372, 2003.
24. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH: The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 789-796, 2002.