

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Revisión de estrategias actualizadas en el tratamiento farmacológico, quirúrgico y demás abordaje multidisciplinario de la obesidad y propuesta de protocolo para manejo estandarizado del paciente obeso

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del
Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de
Especialista en Medicina Interna

Sustentante:
Carolina María Aguilar Mora

Tutor:
Dr. Fernando Morales González

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

Agradecimientos

Al Dr. Fernando Morales, por su apoyo y paciencia como tutor en la elaboración de este trabajo y como coordinador local en el Hospital San Juan de Dios.

Igualmente, a cada uno de los médicos tutores que todos los días colaboran con nuestra formación.

Al sistema de posgrado por hacer posible la formación de especialistas.

Dedicatoria

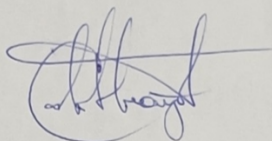
A mi mamá y a mi papá, quienes me han acompañado, educado y motivado no solo durante este posgrado, sino desde el primer día de escuela; sin ustedes, este logro sería impensable. Gracias por su valentía para vencer los más inesperados obstáculos de la vida y estar hoy conmigo. También a mi hermano y a mis abuelos que de igual forma son parte de este logro.

A mis mejores amigas Jazmín y Karen que se han vuelto hermanas, gracias por los incontables días en los que creyeron en mí más que yo misma.

A Pamela, Amanda, Yu Ya, esta residencia las acerco a mi vida, espero que nada nunca las aleje.

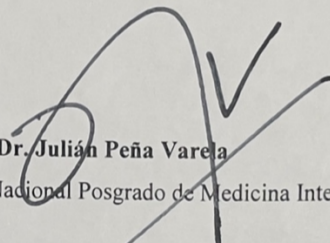
A mis compañeras y compañeros del grupo B, quienes hicieron que incluso las guardias más difíciles estuvieran llenas de risas.

«Este trabajo final de graduación fue aceptado por
la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica,
como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna»



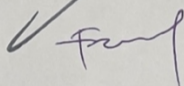
Dr. Carlos Araya Fonseca

Director de Sistema de Estudios de Posgrado



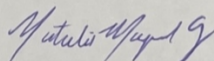
Dr. Julián Peña Varela

Coordinador Nacional Posgrado de Medicina Interna



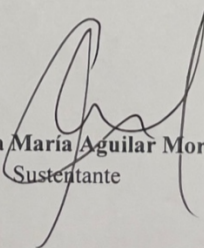
Dr. Fernando Morales González

Tutor de la investigación



Dra Natalie Maynard Gamboa

Lector de la investigación



Carolina María Aguilar Mora
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carolina Aguilar Mora, con cédula de identidad 115970051, en mi condición de autor del TFG titulado Revisión de estrategias actualizadas en el tratamiento farmacológico, quirúrgico y abordaje multidisciplinario de la obesidad y propuesta de protocolo para manejo estanciado de paciente obeso.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

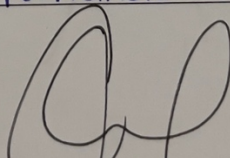
Nombre Completo: Carolina María Aguilar Mora

Número de Carné: 830131 Número de cédula: 115970051

Correo Electrónico: caro.ina07@gmail.com

Fecha: 13/06/2025 Número de teléfono: 83186296

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Fernando Morales Gonzalez


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

San José, 13 de mayo de 2025

Señores(as)
Sistema de Estudios de Posgrado (SEP)
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Universidad de Costa Rica

Estimados(as) señores(as):

La sustentante Carolina Aguilar Mora, cédula de identidad 115970051, me ha presentado, para efectos de corrección de estilo, en mi calidad de profesional graduada de Licenciatura en Filología Española por la Universidad de Costa Rica, el proyecto de investigación *Revisión de estrategias actualizadas en el tratamiento farmacológico, quirúrgico y demás abordaje multidisciplinario de la obesidad y propuesta de protocolo para manejo estandarizado del paciente obeso*, el cual ha elaborado para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

He revisado y corregido, de acuerdo con los lineamientos de corrección y estilo señalados por el Estilo de referencia de Vancouver y el "Manual de la Nueva gramática de la lengua española", de la Real Academia Española, los aspectos de estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación y vicios de dicción que se trasladan al escrito, y he verificado la inclusión en el documento de todas las correcciones indicadas anteriormente.

Por consiguiente, este trabajo se encuentra listo para ser presentado oficialmente a la Universidad de Costa Rica.

Atentamente,



Lic. Mariana Obando Miranda
Cédula de identidad 1-1598-0588

Tabla de Contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 1 |
| Desarrollo del tema | 3 |
| 1. Definición | 3 |
| 2. Epidemiología | 5 |
| 3. Fisiopatología | 6 |
| Regulación del hambre | 6 |
| a. Sistema Nervioso Central | 7 |
| b. Adipocinas | 7 |
| c. Eje intestino-cerebro | 8 |
| d. Hambre hedónica | 10 |
| e. Microbiota | 12 |
| 4. Relación de la obesidad con otras comorbilidades | 12 |
| a. Cardiovascular | 13 |
| b. Diabetes Mellitus | 14 |
| c. Cáncer | 14 |
| d. Hígado graso no alcohólico | 15 |
| e. Neumopatías | 15 |
| f. Enfermedad Renal Crónica | 16 |
| 5. Tamizaje y abordaje del paciente | 18 |
| a. Anormalidades Metabólicas | 18 |
| b. Causas genéticas | 19 |
| c. Causas farmacológicas | 20 |
| 6. Tratamiento de la obesidad | 21 |
| a. Cambios en el estilo de vida | 23 |
| b. Tratamiento farmacológico | 27 |
| i. Orlistat | 28 |
| ii. Topiramato-Fentermina | 29 |
| iii. Naltrexona-Bupropion | 31 |
| iv. Agonistas del receptor de GLP-1 | 32 |
| 1. Liraglutide | 33 |
| 2. Semaglutide | 35 |

| | |
|---|----|
| 3. Tirzepatide | 36 |
| c. Recomendaciones de manejo farmacológico de acuerdo con guías internacionales | 39 |
| d. Tratamiento endoscópico | 40 |
| i. Balones intragástricos | 42 |
| ii. Gastropatía en manga endoscópica | 42 |
| iii. Otros procedimientos | 42 |
| e. Tratamiento quirúrgico | 44 |
| i. Gastrectomía en manga | 45 |
| ii. Cirugía en Y de Roux | 45 |
| iii. Derivación biliopancreática en cruce duodenal | 46 |
| iv. Bloqueo intermitente del nervio vago | 46 |
| v. Banda gástrica | 46 |
| f. Efectos cardiometabólicos de la cirugía bariátrica | 47 |
| g. Complicaciones y cuidados post operatorios | 48 |
| 7. Evidencia de acuerdo con las patologías crónicas ya establecidas | 50 |
| a. Diabetes Mellitus | 50 |
| b. Enfermedad Renal Crónica | 51 |
| c. HTA y Falla Cardíaca | 51 |
| d. Neumopatías | 53 |
| e. Hígado graso no alcohólico | 54 |
| Conclusiones | 56 |
| Recomendaciones | 58 |
| Referencias bibliográficas | 60 |

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica neuroendocrina que se caracteriza por la acumulación de tejido adiposo patológico y ectópico con secreción de citoquinas proinflamatorias, con una elevada prevalencia a nivel mundial y que mantiene una tendencia al alza.

El exceso de grasa se da cuando ocurre, en un contexto dado, una alteración en el balance energético con ingestas que superan el gasto. Este trastorno de la homeostasis ocurre en relación con vías neuronales alteradas en el hipotálamo, centro de control del apetito y la saciedad; además de la disfunción del eje cerebro-intestinal, también se debe tener en cuenta la influencia de alteraciones genéticas, epigenéticas y factores ambientales y socioculturales.

Se trata de una patología compleja y su abordaje debe responder a esta característica. El manejo ideal es multidisciplinario, con un pilar en los cambios del estilo de vida, con especialistas que, respectivamente, confeccionen dietas balanceadas para alcanzar el déficit calórico, prescriban actividad física de forma individualizada y den seguimiento psicológico para corregir conductas maladaptativas y trastornos de imagen corporal.

El tratamiento farmacológico tiene múltiples opciones aprobadas por la FDA, su eficacia y perfil de seguridad ha mejorado con el paso de los años. La familia de los agonistas de GLP-1, sobre todo con el semaglutide y tirzepatide, han demostrado beneficios más allá de la pérdida de peso, mejorando la mortalidad por causas cardiovasculares. Asimismo, hay menor progresión de enfermedad renal, incluso algún grado de mejoría en enfermedad hepática.

Hasta el momento, la alternativa más eficaz para la pérdida de peso es la cirugía; sin embargo, se asocia con procedimientos complejos que pueden provocar complicaciones a corto y largo plazo, por lo que se considera esta como el último escalón. Sin embargo, el avance en terapias farmacológicas es acelerado; el tirzepatide ha documentado resultados competitivos con la cirugía. También están los tratamientos endoscópicos con alternativas en pacientes de alto riesgo quirúrgico o que rehúsan la cirugía.

Abstract

Obesity is a chronic neuroendocrine disease characterized by the accumulation of pathological and ectopic adipose tissue with the secretion of proinflammatory cytokines. It is already highly prevalent worldwide and it continues on a rise.

Excess fat occurs in the context of an alteration in energy balance, with intake exceeding expenditure. This homeostasis disorder occurs in relation to altered neuronal pathways in the hypothalamus, the center that controls appetite and satiety, and also dysfunction of the brain-gut axis. All of this is influenced by genetic and epigenetic alterations, as well as environmental and sociocultural factors.

This is a complex condition, and its approach must respond to it. Ideal management is multidisciplinary, with a pillar of lifestyle changes, with specialists who will respectively create balanced diets to achieve a calorie deficit, prescribe individualized physical activity, and provide psychological follow-up to correct maladaptive behaviors and body image disorders.

There are multiple FDA-approved pharmacological treatment options, and their efficacy and safety profile have improved over the years. The GLP-1 agonist family, especially semaglutide and tirzepatide, has demonstrated benefits beyond weight loss, improving cardiovascular mortality, slowing the progression of kidney disease, and even some improvement in liver disease.

To date, surgery is the most effective alternative for weight loss. However, these procedures are complex and associated with short- and long-term complications, so they are considered the last resort. However, progress in pharmacological therapies is rapid; tirzepatide has documented results that are competitive with surgery. Endoscopic treatments are alternatives for patients at high surgical risk or who refuse surgery.

Abreviaturas

AgRP - Péptido Relacionado con Agouti

a-MSH - Hormona Estimuladora de Melanocitos Alfa

ATP - Trifosfato de Adenosina

CYP - Citocromo P450

DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension

DEXA - Absorciometría dual de rayos X

DM - Diabetes Mellitus

ECG - Electrocardiograma

ECV - Evento Cerebrovascular

EPOC - Enfermedad Obstructiva Crónica

ERC - Enfermedad Renal Crónica

FDA - Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)

FEVI - Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FFQ - Cuestionarios de Frecuencia de Alimentos

GABA - Ácido γ aminobutírico

GIP - Polipéptido Inhibidor Gástrico

GLP - Péptido Similar a Glucagón (Glucagon Like Peptide)

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HDL - Lipoproteína de Alta Densidad

HTA - Hipertensión Arterial

IMC - Índice de Masa Corporal

IHA - Índice Hipoapnea Apnea

INR - Índice Internacional Normalizado

Il - Interleucina

LDL - Low-Density Lipoprotein | Lipoproteína de baja densidad

NASH - Esteatohepatitis No Alcohólica

NPY - Neuropeptido Y

NYHA - New York Heart Association

PAS - Presión Arterial Sistólica

PCR - Proteína C Reactiva

POMC - Producto derivado de la proopiomelanocortina

PYY - Péptido YY

RMN - Resonancia Magnética Nuclear

SAHOS - Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño

SCALE - Safety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence

SGLT - Cotransportadores de Sodio y Glucosa

SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

SNC - Sistema Nervioso Central

STEP - Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity

TARV- Tratamiento Antirretroviral

TC - Tomografía computarizada

TID - Tres veces al día

TNF - Factor de Necrosis Tumoral

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, de etiología multifactorial que ha sido ampliamente descrita como factor de riesgo cardiovascular, además estrechamente vinculada con diabetes mellitus y sus complicaciones, sin embargo, también se relaciona con patología oncológica, renal, pulmonar entre otras. Todo lo anterior se asocia con pérdida en la calidad de vida, alta mortalidad y aumento de los costos en los sistemas de salud.

El aumento en la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial y su alta comorbilidad la convierte en un grave problema de salud pública. Nuestro país no escapa a esta tendencia, alcanzando los primeros lugares en índices de obesidad en el continente.

El manejo de esta patología debe ser multidisciplinario; debe abordar los estilos de vida que son pilar en tratamiento y se deben mantener de por vida; sin embargo por las limitaciones propias de estas estrategias puede ser necesario escalar a tratamiento farmacológico o incluso dependiendo de la respuesta o severidad existen las intervenciones endoscópicas y quirúrgicas, la elección depende de las características del paciente.

Objetivos

Objetivo General

Diseñar una estrategia para una atención integral y estandarizada de los pacientes obesos.

Objetivos específicos

1. Establecer el peso relativo de la obesidad como factor determinante en distintas comorbilidades.
2. Analizar evidencia científica reciente sobre tratamiento farmacológico, endoscópico y quirúrgico.

3. Evaluar los beneficios del abordaje multidisciplinario. Diferenciar las estrategias acordes a comorbilidades en el abordaje del paciente de acuerdo con las patologías ya diagnosticadas.

Metodología

Revisión bibliográfica de estudios longitudinales, metaanálisis y revisiones indexadas en PubMed, en el período 2017 – 2024, con las siguientes palabras clave en la búsqueda: obesidad, manejo de obesidad, tratamiento de obesidad, análogos de GLP-1, obesidad e HTA y riesgo cardiovascular, obesidad y enfermedad pulmonar, obesidad y hepatopatía, obesidad y cáncer, y cirugía bariátrica.

Desarrollo del tema

1. Definición

Actualmente se define obesidad como una enfermedad neuroendocrina que se caracteriza por exceso de tejido graso, el cual se asocia con mayores riesgos adversos en la salud¹⁻³. Hasta no hace mucho tiempo se utilizaba el IMC > 30 como corte para obesidad⁴; sin embargo, en este grupo no todos tienen una misma distribución de la grasa y no tienen las mismas características metabólicas⁵. Otra característica de esta enfermedad crónica es su alta tasa de recurrencia¹.

La grasa visceral, que independientemente del IMC, o cantidad total de tejido adiposo, es un predictor directo de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina y la dislipidemia asociada a esta y finalmente diabetes mellitus tipo 2, además de aumento en la presión arterial y un estado de inflamación crónico⁵.

La circunferencia abdominal como medida indirecta de la grasa visceral es mejor predictor de patología que solamente el IMC^{1,4-6}. El punto de corte de circunferencia abdominal puede variar de acuerdo con la etnia. La Federación Internacional de Diabetes establece el límite para europeos y caucásicos en 94 cm para hombres y 80 cm para mujeres, mientras que para los japoneses es de 85 cm y 90 cm para hombres y mujeres respectivamente; en el caso de centro y suramericanos el valor de referencia es de > 90 cm en hombres y > 80 en mujeres^{7,8}.

Además de la medición de la circunferencia abdominal, otras estimaciones antropométricas como la relación cintura-cadera o cintura-altura, se han planteado como mediciones indirectas de la grasa visceral^{6,9,10}. El análisis de impedancia bioeléctrica ha tomado importancia conforme ha mejorado su precisión, con el beneficio de ser una técnica no invasiva, menos costosa y más accesible que los estudios de imagen⁹⁻¹¹.

El tiempo de exposición a IMC elevados o circunferencia abdominal elevada se asocia más fuertemente a riesgo cardiovascular que solo el IMC o la circunferencia abdominal¹².

Técnicas de imagen como tomografía computarizada (TC), la absorciometría dual de rayos X (DEXA) y la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten una medición más precisa de la grasa visceral y, a su vez, son mejores predictores de riesgo cardiovascular, diabetes, cáncer y mortalidad⁶. El TC y la RMN son técnicas menos accesibles por la disponibilidad del equipo y

costos. Adicionalmente, es problemático por la magnitud de exposición a radiación en el caso del TAC; por el momento su uso en obesidad suele reservarse para investigación^{9,13}.

El DEXA estima la grasa visceral con la diferencia entre la grasa total y la grasa subcutánea; con esta técnica, el punto de corte para obesidad es $> 35\%$ en mujeres y $> 25\%$ en hombres. Con DEXA la precisión es similar a la obtenida por RMN^{7,14,15}.

Con las imágenes obtenidas por TC se estima el área de grasa visceral y los puntos de corte que se asocian con síndrome metabólico son $163,8\text{ cm}^2$ y $80,1\text{ cm}^2$ en mujeres y hombres respectivamente¹⁵.

El síndrome metabólico fue formulado por primera vez por la Organización Mundial de la Salud, en 1998, se caracteriza por la resistencia a la insulina en más dos de los siguientes factores: obesidad, dislipidemia, hipertensión o microalbuminuria. Desde entonces se han planteado diferentes criterios diagnósticos para este síndrome. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes propone que pacientes con aumento de la circunferencia abdominal, de acuerdo con su etnia, más cualquiera de los siguientes criterios se considera con síndrome metabólico^{8,14}:

- Glicemia en ayunas $> 100\text{ mg/dL}$
- Dislipidemia: Triglicéridos $> 150\text{ mg/dL}$ HDL $< 40\text{ mg/dL}$ en hombres y $< 50\text{ mg/dL}$ en mujeres o uso de tratamiento
- Hipertensión: $> 130/84\text{ mmHg}$ o uso de fármacos antihipertensivos

Incluso, existe el concepto del paciente obeso metabólicamente sano, este se refiere a aquel con un $\text{IMC} > 30$, pero sin exceso de grasa visceral ni depósitos ectópicos de grasa y sin datos clínicos ni analíticos de resistencia a la insulina o a un estado crónico inflamatorio¹.

De igual forma, también está descrito el fenotipo del paciente con peso normal no sano metabólicamente, en el que lo más característico es la presencia de gran cantidad de grasa visceral e hígado graso, lo que se asocia a mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas y mayor riesgo de muerte prematura¹⁴.

2. Epidemiología

La obesidad es un problema de salud pública que mantiene una tendencia al alza; se estima que en el mundo afecta a un 19 % de las mujeres y un 14 % de los hombres¹⁵. En 2023 se estimaba un total de 800 millones de personas obesas en el mundo⁴. Particularmente, en Estados Unidos, en 2015, alcanzó una prevalencia del 40 %⁵, mientras que en la Unión Europea, en 2021, se estimó que un 60 % de su población padece de sobrepeso u obesidad². Se proyecta que la obesidad va a afectar a casi uno en dos adultos para 2030¹⁵. De hecho, esta es la enfermedad crónica más prevalente en el mundo¹⁶.

En la mayoría de países, la obesidad es más prevalente en mujeres que en hombres¹⁷, lo mismo que la obesidad severa definida como IMC > 40, también es más prevalente en personas negras no hispánicas⁵.

Con respecto a América Latina, datos del 2013 la ubican como la región con mayor prevalencia de exceso de peso. En el caso específico de Costa Rica, ya para los años 2008-2009 el 68,5 % de las mujeres y el 62,4 % de los hombres entre los 20-65 años documentaron un exceso de peso, lo cual es significativamente superior a lo reportado por la OMS como promedio mundial. La OMS describe exceso de peso en 35 % de la población mayor de 18 años a nivel mundial, mientras que en nuestro país este porcentaje se encuentra alrededor de 68,5 % de las personas entre 20-65 años¹⁸.

Otro patrón epidemiológico importante es que presenta gradiente claro con tendencia a afectar mayormente a personas en condición de pobreza, esta se define como la imposibilidad de satisfacer las necesidades básicas como vivienda, alimentación, vestido, transporte y servicios como educación, agua y electricidad¹⁹. También se ha definido en términos de ingresos por el banco mundial, indicando que se presenta cuando los mismos son menores a \$2,15 al día, esto en 2022²⁰. Lo anterior se ha relacionado con el consumo de alimentos calóricamente densos porque tienen un costo menor, menor provisión de alimentos sanos y mayor cantidad de restaurantes de comida rápida en localidades donde vive esta población; también afecta a este grupo los pocos e inseguros espacios para la actividad física²¹. La obesidad también se ha vinculado con poblaciones poco educadas y grupos minoritarios, por ejemplo, como ya se mencionó, la obesidad es más prevalente en mujeres: en Estados Unidos afecta a 1/3 de mujeres; sin embargo, poblaciones como afroamericanas e hispanas este número asciende a una de cada dos mujeres².

En términos de mortalidad, se estima que en 2015 las muertes relacionadas con un IMC alto a nivel mundial alcanzaron los 4 millones⁵. Es el segundo factor de riesgo prevenible para mortalidad en general, únicamente superado por el tabaquismo²².

3. Fisiopatología

Es una patología compleja de etiología multifactorial, desde predisposición genética, ambientes obesogénicos, trastornos emocionales que guardan una relación bidireccional con esta enfermedad, deprivación de sueño, condiciones socioeconómicas que finalmente confluyen en un desbalance energético con ingestas que superan el gasto calórico⁴.

La homeostasis del peso depende de una intrincada maquinaria metabólica que regula múltiples variables: tasa metabólica basal, cantidad y calidad de los alimentos, efecto térmico de los alimentos, la composición de macronutrientes y la actividad física²³.

El componente genético es significativo con estudios entre gemelos que han estimado una heredabilidad que ronda entre un 40 % a un 70 %^{17,24}. Hay patrones monogénicos y poligénicos, los primeros son casos raros, severos y de inicio temprano, mientras que el grueso se asocia a alteraciones de múltiples genes. Ambas formas se relacionan con alteraciones en vías neuronales en el SNC que controlan aspectos hedónicos de la ingesta alimentaria²⁵.

En niños aumenta hasta tres veces el riesgo de obesidad con solo que uno de sus progenitores sea portador de esta enfermedad y cuando son ambos el riesgo se eleva hasta 10 veces. Se plantean, al menos como una explicación parcial a este fenómeno, cambios epigenéticos, secundarios a factores ambientales o en relación con la microbiota, en los gametos de los padres²⁴.

Regulación del Hambre

a. Sistema Nervioso Central

El hipotálamo se describe como el principal centro de control que regula la ingesta y la homeostasis energética y particularmente en él, uno de los principales actores es el núcleo arcuato que tiene dos grupos neuronales, orexigénicos y anorexígenos^{26,27}.

Las neuronas orexigénicas o neuronas de agouti, reciben este nombre por ser el único sitio donde se expresa el péptido relacionado con agouti (AgRP) y además producen neuropéptido

Y (NPY), se activan por acción de la ghrelina durante el déficit calórico. El NPY se une con receptores en el núcleo paraventricular y otros núcleos hipotalámicos provocando la búsqueda de alimento y una disminución en el gasto energético, mientras que el AgRP bloquea los efectos anorexígenos de la hormona estimuladora de melanocitos alfa (a-MSH)^{26,28}.

Las neuronas anorexigénicas o neuronas POMC, nombre debido a la expresión de a-MSH, es un producto derivado de la proopiomelanocortina (POMC); adicionalmente, también expresa el péptido de transcripción regulado por cocaína y anfetamina (CART). Estas neuronas son activadas en respuesta a la señal de insulina, leptina, glucosa y aminoácidos. El a-MSH actúa también sobre el núcleo paraventricular y otros sitios del hipotálamo inhibiendo la búsqueda de alimentos^{26,28}.

b. Adipocinas

Las adipocinas son proteínas señalizadoras secretadas por los adipocitos, las siguientes son las más ampliamente descritas; sin embargo, no son las únicas²⁹.

i. Leptina

Citocina producida predominantemente en el tejido adiposo blanco, pero también en los enterocitos^{26,28,30}. La leptina inhibe el apetito a nivel del hipotálamo; el estimular las neuronas POMC e inhibir a las neuronas de agouti y en condiciones fisiológicas los niveles de leptina se correlacionan con el volumen de tejido adiposo en el cuerpo³¹.

A nivel periférico tiene acción en el hígado aumentando la gluconeogénesis y, además, favorece la sensibilidad a la insulina^{30,32}.

En modelos animales, se ha documentado que la resistencia de leptina y la hiperleptinemia se asocia con proliferación en la íntima y, por lo tanto, aterogénesis³³.

ii. Adiponectina

Es otra hormona producida directamente en el tejido graso, que favorece la sensibilidad a la insulina, el catabolismo de ácidos grasos, la disminución de la gluconeogénesis y el efecto protector de las células beta pancreáticas; se asocia con niveles más altos de HDL, tiene actividad antiinflamatoria, adicionalmente favorece la producción de óxido nítrico y mejora el tono vascular^{30,32}.

iii. Resistina

Esta adipocina es rica en cisteína que en roedores es producida en el tejido adiposo; no obstante, en humanos son los macrófagos quienes cumplen esta función y el TNF α es el que induce su liberación por lo que aumenta con la inflamación, pero, a su vez, tiene un efecto proinflamatorio y protrombótico, que se vincula con efectos deletéreos, la aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria. En roedores se ha vinculado con resistencia a la insulina; sin embargo, en humanos los estudios han tenido resultados inconsistentes^{30,32,34}.

c. Eje Intestino - Cerebro

i. Ghrelina

Conocida también como la hormona del hambre, es fabricada por las células enteroendocrinas del estómago durante períodos de ayuno, pasa por la circulación sistémica hasta cruzar la barrera hematoencefálica y en el hipotálamo estimula el apetito. Actúa también a nivel periférico provocando enlentecimiento del vaciamiento gástrico y disminuyendo la liberación de insulina de forma que atrasa las señales de saciedad^{30,39}.

En individuos sanos los niveles de ghrelina aumentan previo a las comidas y disminuyen posterior a la ingesta de forma proporcional a la carga calórica y la composición de macronutrientes, de estos la proteína es la que provoca una la mayor disminución en los niveles³⁹. En pacientes obesos se encuentran niveles bajos previo a las comidas; sin embargo, no hay un descenso marcado tras los alimentos por lo que persiste la sensación de hambre^{26,36}.

ii. Insulina

Poco se habla de los efectos de la insulina distintos a la captura de glucosa en las células a nivel periférico; sin embargo, mediante vías de señalización comunes a la leptina, tiene un efecto anorexigénico a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC)²⁷, con la diferencia que la insulina provoca esta señal de saciedad de forma más inmediata ante la presencia de carbohidratos, mientras que la leptina se traduce en una reserva energética en forma de tejido adiposo³⁷.

Adicionalmente, la insulina tiene acción en las vías de recompensa en el sistema mesolímbico, inhibiendo la búsqueda de alimentos altos en grasa o azúcares²⁷.

iii. GLP-1

Esta hormona de tipo incretina de tan solo 30 aminoácidos, se produce en las células L del intestino delgado, favorece el control glucémico al estimular la secreción de insulina e inhibir la secreción de glucagón; además, retrasa el vaciamiento gástrico y en SNC, a nivel del hipotálamo y tallo cerebral, se asocia con la sensación de saciedad³⁸. En pacientes obesos se ha documentado una menor respuesta a los niveles de esta hormona, por lo que plantea que puede estar en relación, tanto con menor expresión como con sensibilidad de los receptores^{26,39}.

iv. Nervio Vago

Además de estas señales hormonales, llega también al SNC información por medio del nervio vago, que cuando el estómago está vacío, estimula la liberación de dopamina lo que refuerza la señal de hambre. Adicionalmente la hipoglucemia tiene efecto directamente en centros hipotalámicos asociados con la búsqueda de alimentos²³.

La sensación de saciedad se integra con información que viaja a través del nervio vago y nervios espinales tras la activación de mecanorreceptores en la pared estomacal, que indican distensión de las fibras tras la ingesta alimentaria. Esta información es reforzada vía estímulos hormonales como previamente descritos y también por estímulo de la glucosa y aminoácidos directamente en el hipotálamo⁴⁰.

En pacientes obesos el eje intestino-cerebro se encuentra desregulado, normalmente recibe señales tanto neuronales como hormonales que terminan por estimular o inhibir a los centros que regulan la saciedad y hambre⁴. A nivel de sistema nervioso central estudios en sujetos diabéticos y obesos documentaron en neuroimágenes una mayor respuesta a nivel de centros de recompensa y apetito como respuesta a imágenes de alimentos, comparado con el grupo control conformado por sujetos delgados^{41,42}.

En estos pacientes se ha documentado en el hipotálamo, similar que en el resto del cuerpo, una menor sensibilidad a la insulina y leptina²⁶. En el caso de la leptina esta resistencia se asocia a un menor paso de esta molécula por la barrera hematoencefálica, interrupción de las vías de señalización luego de que se ha unido a su receptor y, posiblemente, también la degradación de estos receptores. La alteración en las vías de señalización son el mecanismo que más se ha explorado y se vincula con estrés oxidativo sobre el retículo endoplásmico e inflamación que interrumpe las vías de señalización, todo lo anterior secundario a dietas con alto contenido de grasa³¹.

Durante la pérdida de peso y consiguiente reducción de tejido adiposo caen los niveles de leptina lo que resulta en un aumento del impulso de buscar alimento, esto podría explicar la tendencia a recuperar el peso perdido⁴¹.

La cantidad de sueño recomendada para adultos es de 7.5 h, en poblaciones con promedios menores se ha documentado mayor incidencia de obesidad y también se asocia con mejor riesgo de HTA, DM2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Entre los mecanismos vinculados a la privación de sueño y su impacto en el peso se registran menores niveles de leptina y aumento en la ghrelina en sujetos con cantidades insuficientes de sueño^{43,44}. Además, estos sujetos presentan alteraciones en los sistemas de recompensa agregado a disminución en el control cognitivo, lo que lleva a una tendencia a buscar alimentos energéticamente densos y pobres en términos nutricionales²⁶. Lo anterior lleva a que estos pacientes tengan ingestas calóricas de entre 250-400 kcal mayores en comparación a la población con buen sueño⁴⁴.

d. Hambre Hedónica

La estimulación de los circuitos de recompensa cerebral puede generar impulsos que superan la información de los centros hipotalámicos, lo que lleva al sujeto a buscar alimentos que frecuentemente son hipercalóricos con el fin de generar placer sin haber señales fisiológicas de hambre. Esto frecuentemente asociado tanto a emociones negativas como positivas, y, además influenciado por factores ambientales, como se explicará más adelante²³.

e. Microbiota

Hay evidencia que respalda cambios en la microbiota que se relacionan con alteraciones en el peso, metabolismo, inflamación crónica y riesgo de cáncer^{24,45}.

El mecanismo por el que se especula que la microbiota participa en la homeostasis de la glucosa es a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta en la parte distal del tracto digestivo, los cuales participan en la regulación de producción de hormonas con el péptido YY (PYY), GLP-1 y GLP-2. Además, estos ácidos grasos alteran la sensibilidad de la leptina y la capacidad de la misma para cruzar la barrera hematoencefálica^{23,24,26}.

No solo los ácidos grasos están involucrados sino también prebióticos de la microbiota, como inulina y oligofructosa que aumentan niveles de PYY, GLP-1 e inhiben la producción de

ghrelina^{23,46}. La disbiosis también se asocia con mayor resistencia a la insulina. La microbiota también es capaz de producir ácido γ -aminobutírico (GABA) neurotransmisor que tiene acción sobre las neuronas de agouti⁴⁷.

Otra vía por la que la microbiota interviene en el apetito es por la producción de peptidomiméticos como la proteasa caseinolítica B producida por la *Escherichia coli* que en modelos animales se ha asociado con aumentos de GLP-1 y PYY y suprime el apetito en el hipotálamo⁴⁸.

Se ha logrado documentar translocación de microbiota, colonización y acumulación en tejido extraintestinal (hígado, mesenterio, tejido mental y tejido adiposo subcutáneo) desde donde se cree que puede cumplir un rol inmunogénico y altera la homeostasis de la glucosa. Por ejemplo, se registraron menor cantidad de firmicutes, bacteroides y proteobacteria en la grasa mesentérica en pacientes con diabetes tipo 2 en relación con no diabéticos con el mismo IMC⁵.

Son parte de este proceso patológico también componentes ambientales y socioeconómicos como la alta disponibilidad a alimentos ultraprocesados y menor acceso a alimentos frescos; el mercado que promociona, mayoritariamente, alimentos apetecibles, pero de alto contenido calórico que además suelen estar diseñados para estimular los centros de recompensa^{23,24,26,45}.

Existe también el factor cultural, en el que la mayoría de actividades sociales y celebraciones involucran comer, usualmente porciones más grandes a las recomendadas y alimentos más procesados y altamente calóricos que son los que se relacionan con activación de las vías de recompensa a nivel cerebral²⁶.

Esta alteración del balance energético lleva al aumento de peso y consigo la acumulación de tejido graso; sin embargo, no todo el tejido adiposo es patológico. Inicialmente se acumula el tejido adiposo subcutáneo, pero una vez que agota su capacidad y continúa la liberación de ácidos grasos no esterificados en período postprandial y la reducción de la síntesis de triglicéridos en adipocitos hipertrofiados aumenta el flujo de ácidos grasos a tejidos magros, lo que induce lipotoxicidad y aumento del acúmulo de triglicéridos en sitios ectópicos, con acúmulo en hígado, músculo y la grasa visceral, la cual es la que se relaciona más estrechamente con el riesgo de patología metabólica y cardiovascular^{5,49}.

Una de las características de un tejido adiposo patológico es una reducción de su capacidad adipogénica o de hiperplasia y tienden a la hipertrofia con menor recaptura de ácidos grasos libres, menor formación de triglicéridos, resistencia al efecto inhibitorio de la insulina sobre la lipólisis, estimulación de la autofagia con presencia de fibrosis grasa infiltración de células inmunitarias^{5,49}.

El tejido adiposo, particularmente el visceral, infiltrado por células del sistema inmune predominantemente macrófagos, produce citoquinas inflamatorias como las interleucinas (IL), particularmente IL-6, IL-1, beta y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa que, además de sus propiedades proinflamatorias que afectan el endotelio, interfieren con la vía de señalización de la insulina, alteran el metabolismo de lípidos y adicionalmente tienen un papel en el sistema nervioso central en las vías que controlan el apetito⁵⁰. Estas citoquinas además interfieren con los mecanismos normales de regulación del hambre, por ejemplo, el TNF alfa genera resistencia a la insulina a nivel del hipotálamo²⁶.

Otra vía fisiopatología que caracteriza la obesidad es la disfunción mitocondrial, con una disminución en el número y densidad de esta organela con menor capacidad oxidativa y menos producción de trifosfato de adenosina (ATP); estas alteraciones llevan a la acumulación de metabolitos de ácidos grasos a nivel intracelular que interfieren con las vías de señalización de la insulina en músculo e hígado⁴⁹.

4. Relación de la obesidad con otras comorbilidades

La obesidad, en términos generales, está bien descrito que se asocia con mayor morbilidad, mortalidad y con disminución de la calidad de vida. Adicionalmente, se asocia con mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos¹. Se relaciona con al menos 200 complicaciones, entre las más conocidas están diabetes mellitus tipo 2, hígado graso, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular^{4,51}. Dentro de ellas se tienen:

a. Cardiovascular

A nivel periférico el estado de inflamación crónica propiciado por el tejido adiposo patológico provoca daño endotelial e hipertensión arterial, con mayor permeabilidad lo que favorece el proceso de la aterosclerosis y, adicionalmente, disminuye la capacidad de vasodilatación⁵².

El riesgo de falla cardíaca aumenta con el tiempo de evolución de la obesidad severa, con un 90 % de probabilidad de desarrollarla luego de 30 años de mantener un IMC elevado⁵³. En autopsias de pacientes con obesidad severa se describen los siguientes cambios: miocardiocitos hipertróficos, infiltración grasa y fibrosis^{5,54}.

La obesidad causa cambios en el metabolismo miocárdico con aumento en la oxidación de ácidos grasos y disminución de oxidación de la glucosa lo que lleva a un sustrato insuficiente con tejido miocárdico menos eficiente y disminución de la generación de energía^{55,56}.

Se da aumento de las resistencias vasculares pulmonares, con aumento en la postcarga del ventrículo derecho con posterior disfunción ventricular⁵⁷. También es frecuente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con prevalencia de entre 23 a 45 %, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. La grasa visceral se ha asociado con remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo⁵⁸.

El exceso de grasa también se ha asociado con mayor riesgo arritmogénico y de muerte súbita^{5,59,60}.

El riesgo de una fibrilación auricular de novo aumenta un 4 % por cada unidad que aumenta el IMC⁶¹. La obesidad también condiciona un aumento en el riesgo de progresión de FA paroxística a una forma permanente de hasta un 87 % en caso de obesidad severa⁶². Está descrito que el aumento de la grasa epicárdica se asocia con mayor riesgo de recurrencia tras la ablación, se plantea que es debido a la infiltración de grasa y sus efectos proinflamatorios y profibróticos paracrinos, además del estrés oxidativo, alteración en el tono simpático y parasimpático del tejido graso cardíaco contiguo a las venas pulmonares y atrio^{5,63}.

La fibrilación auricular no es la única arritmia relacionada con la obesidad, también está descrito un mayor riesgo de taquicardia y fibrilación ventricular. Los mecanismos propuestos son mayor irritabilidad eléctrica, potenciales tardíos anormales y alteraciones del balance simpático-vagal; todo esto, incluso, en ausencia de falla cardíaca^{5,64,65}.

Adicionalmente, la obesidad se asocia con una repolarización ventricular tardía que se evidencia con prolongación del QT y esto es un predicador independiente de muerte por causa cardiovascular⁶⁶.

b. Diabetes Mellitus

Del casi billón de personas que son portadoras de sobrepeso u obesidad, dos terceras partes padecen de prediabetes³. El aumento de la prevalencia de obesidad se relaciona con un incremento similar en la prevalencia de diabetes, con cada vez pacientes más jóvenes⁷¹.

Hay un traslape importante en términos de mecanismos fisiopatológicos entre la obesidad y la resistencia a la insulina (los cuales fueron descritos previamente). De hecho, se plantea la diabetes como un continuo porque inicia con una serie de alteraciones metabólicas: obesidad que lleva a aumento de la grasa visceral, la cual se comporta de forma patológica con un estado de inflamación de bajo grado sistémico, que interrumpe las vías de señalización de la insulina, lo que genera resistencia a esta y finalmente culmina con un estado de hiperglucemia^{50,68}.

c. Cáncer

De acuerdo con la Agencia Internacional para Investigación sobre Cáncer, hay suficiente evidencia que permite relacionar el exceso de tejido adiposo con al menos los siguientes tipos de cáncer: esofágico, gástrico, colorrectal, hepático, vesícula biliar, pancreático, mama en mujeres posmenopáusicas, endometrio, ovario, riñón, meningioma, tiroides e, incluso, mieloma múltiple⁴⁵.

Los niveles bajos de adiponectina se han asociado con riesgo aumentado de malignidad por alteraciones en vías de señalización relacionadas a la insulina, respuesta inflamatoria y angiogénesis. Por otro lado, niveles altos de leptina y visfatina también se han implicado en la tumorigénesis⁴⁵.

Alteraciones en la maduración del tejido adiposo pueden contribuir a inflamación crónica de bajo grado, además de estimular factores angiogénicos que crean un ambiente favorable para tumores. El tejido adiposo en el microambiente tumoral puede contribuir con moléculas señalizadoras y, además, puede ser fuente de energía para la proliferación tumoral⁴⁵.

Neoplasias de mama, endometrio, ovario, meningiomas e, incluso, tiroides, este con menor grado de evidencia, se han relacionado con estados de hiperestrogenismo secundario y obesidad⁴⁵.

d. Hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico es, actualmente, la principal causa de hepatopatía crónica en Estados Unidos; la prevalencia en este país y en general en Norteamérica es de entre un 21 a 24 %; sin embargo, en sujetos obesos se dispara a un 90 %²².

Se define como el exceso de grasa acumulada en el hígado y se asocia a resistencia a la insulina; su diagnóstico se debe confirmar con estudios de imagen o biopsia⁶⁹. Es un espectro que incluye desde esteatosis leve hasta formas severas como cirrosis e incluso hepatocarcinoma. Se relaciona estrechamente con obesidad y síndrome metabólico; de hecho, se considera la manifestación hepática de este último²².

e. Neumopatías

La obesidad tiene impacto directo en el asma, SAHOS (Síndrome de Apnea Hipoapnea Obstructiva del Sueño) y síndrome de hipoventilación por obesidad^{70,71}.

La fisiopatología de esta relación es múltiple y compleja, incluye factores mecánicos como aumento de masa sobre la caja torácica y también exceso de grasa intraabdominal que afecta el movimiento del diafragma afectando de forma directa la dinámica ventilatoria. Está descrito que a mayor IMC hay menores volúmenes pulmonares lo que se asocia con un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar y estos cambios pueden aparecer, incluso en estadios tempranos como solo el sobrepeso⁷⁰⁻⁷².

Por otro lado, el estado proinflamatorio crónico de bajo grado, consecuencia de la obesidad, aumenta la hiperreactividad bronquial^{70,72}.

El asma en pacientes obesos es de más difícil control, puesto que tienen menor respuesta a esteroides, se asocia a hospitalizaciones más prolongadas y mayor deterioro en la calidad de vida. Como con los factores de riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina, es la grasa visceral más que el IMC el que se asocia con compromiso de la función pulmonar en el paciente asmático^{70,72}.

La prevalencia de SAHOS aumenta de forma paralela conforme aumenta el IMC, en sujetos con $IMC > 40$ el riesgo de desarrollar SAHOS es de entre 55 a 90 %^{71,73}. Se estima que afecta a alrededor de 900 millones de personas a nivel mundial⁷⁴. Este síndrome se caracteriza por el colapso de la vía aérea superior lo que genera períodos de apnea durante el sueño que conlleva consecuencias cardiovasculares y neurológicas^{71,73}.

Hay una relación estrecha entre el SAHOS y el síndrome de hipoventilación por obesidad, el 90 % de las personas que tienen esta situación padecen de apnea obstructiva del sueño. Los criterios diagnósticos de este segundo síndrome incluyen: un $IMC > 30$, hipercapnia > 45 mmHg, bicarbonato sérico > 27 mEq/ L, hipoxemia durante el día, haber descartado otras posibles etiologías y un estudio de sueño que identifique un índice alto de apnea hipopneas o una hipercapnia. De igual forma se relaciona con mayor riesgo cardiovascular⁷⁵.

f. Enfermedad Renal Crónica

El sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo independientes para enfermedad renal crónica e insuficiencia renal. Hasta un tercio de los casos de falla renal en Estados Unidos podrían estar vinculados con obesidad⁸⁰. El IMC, la circunferencia abdominal y el índice cintura-altura son factores de riesgo independientes para el deterioro de la función renal⁷⁷.

Se ha documentado que, en sujetos obesos, aún con función renal aparentemente normal, hasta en un 36 % presenta datos de lesión glomerular por estudios histopatológicos⁷⁷.

Como ya se describió previamente, la obesidad es un factor de riesgo importante para hipertensión y diabetes, estas patologías son dos de las etiologías más frecuentes de glomerulopatías y por tanto de ERC en el mundo. Sin embargo, existe también una entidad particular, la enfermedad renal relacionada con obesidad⁷⁸.

El término enfermedad renal relacionada con la obesidad fue acuñada por primera vez en 1974, por Weisinger; hay quienes documentaron proteinuria asociadas a cambios histológicos en pacientes con obesidad severa⁸⁰.

El hallazgo de glomerulomegalia y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, particularmente el subtipo periportal, son característicos de la enfermedad renal asociada a obesidad. Estrictamente los criterios diagnósticos de esta entidad incluyen⁸⁰:

- IMC > 30 (> 28 en asiáticos)
- Circunferencia abdominal > 90 cm en hombres y > 85 en mujeres
- Proteinuria > 0,3 g /d
- Aumento del volumen glomerular en la microscopía con o sin glomeruloesclerosis focal y segmentaria, asociado a la fusión de los pedicelos de los podocitos.
- Exclusión de otras causas de glomerulopatías

Se ha documentado también daño a nivel de túbulo proximal, con atrofia, apoptosis de células tubulares, fibrosis tubulointersticial e hipertrofia de células epiteliales proximales⁸⁰.

Los mecanismos fisiopatológicos de esta relación son múltiples incluyen: la resistencia a la insulina, una presión glomerular aumentada, lipotoxicidad, hipertensión y la alteración en las adipocinas / inflamación⁸⁰.

La glomerulomegalia responde a las alteraciones hemodinámicas asociado a un aumento de flujo sanguíneo en el glomérulo, con vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente y, por ende, un estado de hiperfiltración; también hay una alteración de los mecanismos de retroalimentación túbulo glomerulares⁷⁷.

La grasa visceral juega un papel en la sobreactivación del eje renina angiotensina aldosterona, esto porque contiene angiotensina, la cual se eleva de forma concomitante con los niveles de leptina y el IMC. La leptina en modelos animales ha evidenciado estimular la secreción de aldosterona y en estudios en humanos se ha documentado que los adipocitos via ácidos grasos poliinsaturados y adipocinas también favorecen el aumento de las concentraciones de aldosterona⁷⁷.

Los niveles bajos de adiponectina, elevación de la leptina, la hipoxia e hipercapnia en pacientes con SAHOS se han relacionado con la activación simpática renal⁷⁷.

La adiponectina, que en pacientes obesos está disminuida, normalmente juega un papel protector en el tejido renal al inhibir el inflamasoma. Por el contrario, la leptina, que está aumentada, se relaciona con efectos proinflamatorios, hipertensivos y profibróticos⁷⁷.

Los depósitos ectópicos de grasa a nivel renal se asocian con lipotoxicidad directa en podocitos, células tubulares y mesangiales⁷⁷.

Otro dato significativo en el impacto de esta patología sobre la enfermedad renal, es que la obesidad es un factor de riesgo independiente para pérdida de injerto renal luego del trasplante⁷⁸.

5. Tamizaje y abordaje del paciente obeso

Es necesario hacer un estudio por causas secundarias de obesidad, que incluyen: patología endocrina como hipotiroidismo o hipercortisolismo, trastornos de la conducta alimentaria, causas medicamentosas y trastornos genéticos raros⁴.

a. Anormalidades metabólicas

i. Hipotiroidismo

Las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el control del balance energético, en el apetito, tasa metabólica basal, termogénesis, oxidación de ácidos grasos libres y el metabolismo de lípidos y glucosa. Dado lo anterior se ha cuestionado su relación con el peso, en el caso del hipotiroidismo dado que induce una disminución del metabolismo basal y termogénesis, acumulación de ácido hialurónico y disminución del flujo renal, todo lo anterior culmina con retención de agua, adicionalmente se asocia con constipación lo que también podría asociarse a un aumento de peso, sin ser en realidad ser un aumento de tejido adiposo. Por el contrario, se ha planteado la posibilidad de que pacientes obesos presentan elevación de la TSH y esto está mediado por lipotoxicidad, inflamación crónica y liberación de adipocinas^{79,80}. De hecho, de acuerdo con las últimas guías de manejo de hipotiroidismo subclínico, no hubo una mejoría significativa en el peso al tratar pacientes obesos con levotiroxina; sin embargo, sí hubo una mejoría en niveles de TSH en pacientes obesos que se sometieron a cirugía bariátrica⁸¹.

ii. Hipercortisolismo

La obesidad central es típica del síndrome de Cushing; sin embargo, esta se caracteriza por una redistribución del tejido adiposo desde las extremidades hacia la región abdominal, cuello, tronco y, además, en cara, razón por la que se espera además la facie de luna llena. Debido a esta redistribución de la grasa, presentan extremidades muy adelgazadas, contrario a la obesidad generalizada, en la que a pesar de grandes circunferencias abdominales también hay cantidades significativas de tejido subcutáneo en brazos y piernas. El tamizaje por hipercortisolismo no está recomendado en pacientes obesos o diabéticos si no asocian otros síntomas o signos característicos como miopatía proximal, estrías violáceas de más de 1 cm de ancho o equimosis sin antecedente de trauma⁸².

b. Causas genéticas

Cuando se hace mención de trastornos genéticos se debe hacer distinción entre obesidad sindrómica y obesidad no sindrómica monogénica. Los primeros presentan obesidad asociada a otros signos sugestivos de trastornos del desarrollo cognitivo, así como malformaciones congénitas; estos son: el síndrome de Prader Willi, el del X frágil y el Bardet-Biedl. La obesidad no sindrómica monogénica está relacionada con variantes genéticas en las vías hipotalámicas de leptina-melanocortina, son solo un par de ejemplos las mutaciones en el gen de la leptina o en el receptor de esta y las mutaciones en el receptor de la melanocortina-4⁸³.

Son características clínicas el inicio en la infancia temprana, dependiendo del síndrome o variante genética; puede presentarse tan temprano como a los 6 meses, en los dos primeros años de vida; otros como en el caso del síndrome del X-frágil se manifiestan entre los 5-10 años y en el caso del síndrome de Angelman y Smith-Magenis pueden presentarse incluso en la pubertad. Además, otra característica es que suelen ser resistentes a modificaciones en el estilo de vida, asocia impulsividad en cuanto a la búsqueda de alimentos⁸³.

No es frecuente, tampoco infrecuente, se da en un rango intermedio, que se asocien otras anomalías endocrinológicas, por ejemplo, hasta un tercio de los pacientes con mutaciones en el gen del receptor de leptina presentan alteración en uno o más de los ejes hormonales⁸³.

c. Causas Farmacológicas

La lista de medicamentos que se relaciona con aumento de peso es grande e incluye grupos que se usan frecuentemente en el manejo de otras enfermedades crónicas⁸⁴:

- Antihiperoglucemiantes: la insulina se asocia con un aumento, que, dependiendo del esquema, particularmente con esquema intensivos, puede rondar entre 2 - 6 kg, que se ganan predominantemente en el primer año de tratamiento. Adicionalmente, se recomienda mantener la metformina de forma concomitante al funcionar como contrapeso en la ganancia de peso^{84,85}.
- Betabloqueo: betabloqueadores no selectivos con acción vasodilatadora como el carvedilol y nebivolol se asocian con menor ganancia de peso y menos alteración en el perfil glucémico y lipídico. Por el contrario, el metoprolol se asocia con ganancia de peso sobre todo en los pacientes ya conocidos obesos. Se proponen como primeras opciones los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de receptores de angiotensina, y los antagonistas de canales de calcio como primera opción de antihipertensivos, por tener un efecto neutro^{84,86}.
- Antidepresivos: Entre los inhibidores de la recaptura de serotonina, la paroxetina es la que se ha vinculado con mayor aumento de peso, mientras que la fluoxetina y la sertralina tienden a causar pérdida de peso en el agudo y tienden a la neutralidad durante la fase mantenimiento. En el caso de los antidepresivos tricíclicos, es la amitriptilina la que se vincula con mayor ganancia de peso. Con la venlafaxina y la duloxetina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se asocian a aumentos leves de peso; sin embargo, los datos son insuficientes. Un antidepresivo atípico, noradrenérgico y serotoninérgico, la mirtazapina es uno de los que se vincula con mayor ganancia de peso⁸⁴.
- Antipsicóticos: Principalmente los de nueva generación y en primer lugar está la olanzapina con un aumento de incluso 16 kg; le siguen en orden descendente la clozapina, la risperidona y el que se asocia con una menor ganancia de peso, 0 a 4,4 kg, es el aripiprazole. Además, se asocian con aumento significativo de los niveles de triglicéridos y mayor incidencia de DM2^{84,87}.
- Antiepilépticos: Se asocia con aumento de peso el ácido valproico con ganancia de >10 % hasta en un 47 % de los pacientes, la gabapentina y la carbamazepina en menor grado. Son neutros con respecto al peso la lamotrigina, la fenitoína y el levetiracetam. Se asocian por el contrario a pérdida de peso el topiramato, felbamato y la zonisamida⁸⁴.
- Terapia Antirretroviral (TARV): Particularmente, la nueva generación, los inhibidores de integrasa se asocian con aumento de peso y alteraciones metabólicas, la combinación de Alafenamida de Tenofovir- Dolutegravir- Bictegravir presenta el riesgo más alto.

Los inhibidores de integrasa son ahora la primera línea de bien tolerados y efectivos^{84,88,89}.

- Esteroides: Entre los múltiples efectos adversos de los esteroides, se incluye el aumento de peso⁸⁴.
- Anticonceptivos orales (ACO) basados en progesterona: En pacientes con IMC > 27 con comorbilidades o IMC > 30 se recomienda ACO sobre opciones inyectables puesto que estas se asocian con mayor aumento de peso. Con respecto a los ACO, es difícil de interpretar dada la variedad de combinaciones de estrógenos y progestágenos en estos y son pocos los estudios aleatorizados randomizados por motivos éticos⁸⁴.
- Antihistamínicos: La evidencia es pobre; sin embargo, se recomienda preferir el uso de antihistamínicos con menor poder sedante⁸⁴.

La efectividad de un programa integral, que incluya acompañamiento en cambios de estilo de vida, atención psicológica, prescripción de ejercicio, tratamiento farmacológico y procedimientos endoscópicos o cirugía de acuerdo con la necesidad del paciente, dependerá de la duración del mismo (idealmente 6-12 meses), número y duración de los contactos, de la preparación del personal y el equipo, el cual debe contar con al menos médico, nutricionista, terapeuta físico y psicólogo. El manejo multidisciplinario es el gold estándar, que es mucho más efectivo que las medidas individuales y sobre todo cuando se aplica la estrategia nutricional de fórmulas como sustitución completa^{1,94}.

6. Tratamiento de la obesidad

Hasta el momento el tratamiento basado en evidencia se divide en cinco categorías: intervenciones conductuales, abordaje nutricional, actividad física, tratamiento farmacológico y el tratamiento intervencionista, incluyendo el abordaje endoscópico y quirúrgico⁴.

Las metas en términos de peso pueden plantearse de acuerdo al IMC inicial¹:

- En el caso de sobrepeso (IMC 25-30) asociado a enfermedades concomitantes y obesidad grado I (IMC 30-35) la meta es una pérdida de peso de entre 5-10%.
- En caso de obesidad grados II y III (IMC > 35) la meta es una pérdida de peso al menos mayor al 10 %; sin embargo, a partir de IMC > 40 la reducción se recomienda de hasta un 30 % y es el rango en que se recomiendan medidas invasivas como la cirugía¹.

También debe estar de acuerdo con las comorbilidades²

- Pacientes obesos con intolerancia a los carbohidratos: pérdidas de peso de entre 5-7 %
- Pacientes con obesidad, más diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2: pérdida de peso de entre 7 a 15 % para mayor remisión de la diabetes, además de disminución de la incidencia de nefropatía, SAHOS y depresión.

Sin embargo, con pérdidas de peso menores que las indicadas se obtienen beneficios en términos de riesgo cardiovascular y salud metabólica. Se ha descrito que la incidencia de síndrome metabólico disminuye con la reducción de tan solo 3,5 kg⁹¹.

Por supuesto que con mayor pérdida de peso el beneficio es mayor⁹². Un grupo significativo de pacientes con una pérdida de peso sostenida de al menos 15 % logran remisión de la enfermedad, lo anterior ilustra el impacto de la reducción de peso en la evolución natural de la diabetes⁶⁸.

Estudios que valoran intervenciones en el estilo de vida han demostrado que individuos que inicialmente tienen exceso de grasa visceral y depósitos ectópicos, tienden a tener una disminución preferencial de la grasa visceral con pérdidas moderadas de peso. En individuos con diabetes tipo 2 con obesidad visceral ocurre el mismo fenómeno solo con actividad física, sin reducción de peso. Esto es particularmente importante en pacientes diabéticos con esteatosis hepática, ya que cambios de peso por sí solos no son tan sensibles para determinar disminución en la grasa visceral⁵.

La calidad de la nutrición y la actividad física son factores protectores de riesgo cardiovascular independientemente de la pérdida de peso. No solo la disminución de peso, sino también una dieta balanceada, mejorar la condición cardiorrespiratoria y disminuir la circunferencia abdominal deben ser metas en los pacientes de alto riesgo⁵.

a. Cambios en el estilo de vida

El pilar del tratamiento de obesidad son las intervenciones en estilo de vida que incluyen el abordaje nutricional, la actividad física y las intervenciones psicológicas / conductuales^{1,4,78,84,93}. A pesar de esto la receta de “moverse más y comer menos” es una

sobresimplificación de la fisiología compleja de obesidad y la interacción con los factores obesogénicos ambientales⁵.

Está descrito que, con solo las intervenciones en estilos de vida, la pérdida de peso se presenta en una meseta alrededor de los 6 meses debido a adaptación metabólica. Incluso en la mayoría de la población hay una recuperación del peso, usualmente de forma paulatina^{4,94,95}. De hecho, solo 2 de cada 10 participantes, en estudios que valoran el impacto de cambios en estilos de vida, logran mantener la pérdida de peso únicamente con estas intervenciones⁶⁸.

El estudio DiRECT fue un estudio randomizado controlado que valora la respuesta a una intervención intensiva de la dieta, evidenció que un 70 % de los pacientes que alcanzaron una pérdida de peso de > 15 % lograron una remisión de la DM2 y los que no lograron remisión, de igual forma tenían mejores valores de HbA1c y menos dosis de medicamentos hipoglicemiantes. Estos hallazgos se reafirman en el estudio AHEAD que igualmente evalúa cambios intensivos en el estilo de vida en pacientes diabéticos que documentó que de los pacientes con una disminución del peso de al menos 10 % en el primer año, asoció un riesgo 21 % menor de eventos cardiovasculares a 10 años⁶⁸.

- **Nutrición**

Para la instrucción en cambios dietéticos es esencial la participación de un profesional en nutrición. Este es quién debe realizar una historia del paciente en donde se indague sobre sus conductas alimentarias, frecuencia de actividad física y, adicionalmente, es importante que se discuta con el paciente los compromisos que este está dispuesto a asumir⁴.

El déficit calórico diario recomendado es de entre 500 a 1000 kcal asociado con actividad física, este puede llevar a una pérdida de peso de entre 0,5 a 1 kg por semana^{1,4}. El déficit no debe ser de una magnitud tan grande que conlleve una ingesta total menor a 1200 kcal¹.

No se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo de alguna composición de los macronutrientes en específico⁹¹. Aunque dietas como la tipo DASH (siglas en inglés de Dietary Approaches to Stop Hypertension) sí han evidenciado disminución de cifras tensionales, mejoría del perfil lipídico y mejor control glucémico². La dieta mediterránea por su parte ha

demostrado disminuir la lipogénesis hepática y una mejoría en la composición de la microbiota, asociado a el aporte de fibra, que a su vez se refleja en una disminución en la inflamación⁹⁶.

Se ha documentado mayor saciedad, al disminuir de forma más efectiva los niveles de ghrelina, con las dietas ricas en proteínas y bajas en carbohidratos. Mientras que la fibra enlentece el vaciamiento gástrico de forma que se mantiene la sensación de saciedad²⁶.

El ayuno intermitente a largo plazo (12 meses) no es superior a la restricción calórica, por el contrario, se plantea que podría asociarse con mayor pérdida de masa muscular, por menor frecuencia y dosis total de proteína¹⁷.

Una estrategia dietética con evidencia de reducción de hasta 15 a 25 % de peso es el uso de fórmulas como reemplazo completo o parcial de las comidas. Es vital que haya asesoría médica. En el caso de un reemplazo total la ingesta calórica diaria es de mínimo 800 kcal y debe acompañarse de una ingesta de líquidos de 2 a 3 l/d por un período máximo de 12 semanas, luego de lo cual se hace una reducción gradual del producto¹.

En adultos diabéticos las dietas hipocalóricas con fórmulas que sustituyan tiempos de comida se considera la forma más efectiva desde el punto de vista nutricional para alcanzar pérdida de peso¹⁷. También está bien descrito que el uso de fórmulas para reemplazar solo uno de los tiempos de comidas tiene un rol en la fase de mantenimiento¹.

El uso de FFQ (cuestionarios de frecuencia de alimentos) y escalas de adherencias deben ser considerados como parte de la consulta nutricional para determinar cuáles son las intervenciones más adecuadas basados en los hábitos actuales del paciente².

Se debe analizar los factores que contribuyen a patrones alimentarios patológicos por ejemplo estrés o trastornos psiquiátricos¹⁷.

- **Actividad física**

El plan debe ser personalizado tomando en cuenta la magnitud del sobrepeso, el perfil de riesgo, comorbilidades y capacidad física⁹⁷.

Actividad aeróbica de moderada intensidad, que se define por alcanzar entre un 50 a 70 % de la frecuencia cardíaca máxima se asocia con disminución de grasa visceral y pérdida modesta de peso de aproximadamente 2 a 3 kg. Mientras que el ejercicio de resistencia ayuda a preservar la relación de masa magra/grasa durante la pérdida de peso⁴.

El aumento en el consumo energético del músculo causado por la actividad física es un pilar en la terapia de pérdida de peso¹. Sin embargo, por sí sola tiene un efecto modesto en pérdida de peso y no se recomienda como monoterapia^{4,98}. Los metaanálisis demuestran que la combinación de actividad física con dieta es más efectiva que solo la dieta; de hecho, esta combinación es el abordaje ideal¹. Esta forma es de utilidad en la fase de mantenimiento del peso, es la mejor manera de mantener el peso perdido^{1,4}.

Un estudio en pacientes con IMC entre 32 y 43, no diabéticos, valoró estrategias de mantenimiento a un año, luego pérdida de peso asociada con restricción calórica por 8 semanas. En él se estudiaron cuatro grupos: con actividad física vigorosa más liraglutide, solo liraglutide, solo la actividad física vigorosa y un grupo control. En el grupo control se documentó un aumento de peso de en promedio de 6,1 kg, aproximadamente un 45 % del peso que habían perdido; el grupo con solo liraglutide logró mantener la pérdida de peso; el grupo de solo ejercicio mantuvo la pérdida de peso; sin embargo, documento también una disminución del porcentaje de grasa. Finalmente, el grupo con mejores resultados fue el grupo con ambas intervenciones, con mayor disminución de masa grasa y de circunferencia abdominal. Los grupos con actividad física intensa registraron mayor sensibilidad a insulina, mejora en condición cardiovascular y calidad de vida¹⁰³.

La actividad física tiene beneficios independientes a la reducción de peso en términos de salud cardiovascular. El consenso con respecto a la actividad física es que se recomienda de 150 a 300 minutos semanales de actividad moderada o 75 a 150 de actividad vigorosa más ejercicio de resistencia 2 a 3 veces por semana^{97,100}.

La actividad física, de 3 a 5 sesiones semanales, se asocia con disminución de grasa visceral, particularmente el ejercicio aeróbico al aire libre. Si bien se logra disminución de grasa visceral con restricción calórica, los estudios hasta el momento han sido más consistentes sobre el beneficio de la actividad física con disminución de hasta 6,1 % de grasa visceral incluso en ausencia de pérdida de peso¹².

Una de las preocupaciones actuales con el tratamiento farmacológico es la pérdida de masa muscular, particularmente en adultos mayores de 65 años. Por lo que es importante la asesoría en actividad física, que debe incluir entrenamiento de resistencia ya que el ejercicio aeróbico por sí solo no es suficiente para preservar la masa muscular¹⁵.

- **Terapia Conductual**

En cuanto a las intervenciones del comportamiento se recomiendan que sean intensivas con al menos 12 sesiones durante el primer año y, además, con un seguimiento durante el mantenimiento por al menos 24 meses⁴.

Entre los objetivos de la terapia conductual están identificar y modificar expectativas poco realistas, puesto que la frustración relacionada con no alcanzar estas metas es la principal causa de abandono de los programas. Adicionalmente, se deben abordar problemas de imagen corporal, recalcar los beneficios cardiometabólicos independientes de la cantidad de peso perdido y también el manejo de comportamientos maladaptativos, de forma que mejoren sus hábitos alimenticios y patrones de actividad física. La terapia cognitivo conductual es una de las estrategias mejor estudiadas para lograr estos objetivos^{1,26,91}.

También hay beneficios descritos con las técnicas de mindfulness, en las que se incita al paciente a poner atención a las sensaciones de hambre y saciedad. Estudios han demostrado disminución en los episodios de atracones e ingesta de alimentos impulsada por emociones²⁶. Tiene un efecto modesto en pérdida de peso, pero su efecto principal es amplificar los beneficios de los cambios a nivel nutricional y actividad física⁹¹.

Es necesario también corregir la deprivación de sueño y trabajar el manejo del estrés crónico¹⁰¹.

En conjunto, las intervenciones en estilo de vida pueden lograr una pérdida de peso de entre 5-10 %, alcanzando su meseta entre los 6 y 12 meses¹⁰².

b. Tratamiento farmacológico

Un punto clave con respecto al manejo farmacológico es que, como el tratamiento de cualquier otra enfermedad crónica, su uso debe mantenerse en el tiempo de lo contrario habrá recuperación del peso perdido^{4,84,103,104}.

Adicionalmente es importante señalar la necesidad de un inicio temprano del tratamiento de forma que se pueda cambiar la evolución natural, puesto que entre más tiempo esté expuesto el organismo al exceso de grasa, mayores serán las complicaciones¹⁰⁵. De hecho, en el caso de la diabetes, se ha documentado una mayor pérdida de peso con tratamientos antiobesidad en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en relación con los pacientes que ya desarrollaron la enfermedad⁶⁸.

En conjunto con el tratamiento farmacológico o cualquier intervención invasiva es esencial mantener los cambios en el estilo de vida, de hecho, todos los estudios mencionados a continuación, ambos grupos estudiados tanto el grupo control como el grupo con el fármaco, mantiene dieta y actividad física^{4,91,106}.

Se proponen los siguientes criterios para el inicio de tratamiento farmacológico⁴:

- IMC > 27 + comorbilidades (diabetes, esteatosis hepática, HTA, dislipidemia)
- IMC > 30

A pesar de la alta prevalencia de obesidad, los fármacos antiobesidad son prescritos mucho menos frecuentemente que los medicamentos contra otras patologías crónicas. Esto podría tener relación con la negativa por parte de organizaciones de salud de reconocer a la obesidad como una enfermedad crónica¹⁰⁵.

Aún no es posible predecir la respuesta de cada paciente a los fármacos, pero resultados preliminares señalan que distintos fenotipos de obesidad podrían, en el futuro, ayudarnos a orientar la elección del medicamento, más aún con la evolución de los perfiles hormonales y genéticos¹⁰⁵.

i. Orlistat

Aprobada por FDA en 1999, esta molécula derivado sintético de la lipstatina, forma un enlace covalente con el sitio activo de las lipasas gástrica y pancreática y así evita la hidrólisis de triglicéridos, con una disminución hasta en 30 % de la absorción de la grasa dietética.

Importante recordar que no compromete la actividad de otras enzimas pancreáticas. Su absorción es despreciable, y prácticamente todo, un 97 %, se excreta en heces^{4,15,107}.

La dosis es de 120 mg TID, como tratamiento para reducción de peso, con un porcentaje promedio de pérdida de peso de entre 9 a 10 %^{105,107,108}. De los pacientes que recibieron este tratamiento, en estudios a 2 años, un 54 % alcanzó una pérdida de al menos un 5 % mientras que un 26 % logró disminuir su peso en más de un 10 % en un año¹⁰⁵.

Se han documentado beneficios en factores de riesgo cardiovascular típicos como una disminución de hasta 6 mmHg en la PAS, disminución del 9 % en LDL (lipoproteína de baja densidad) y 0,5 % en la HbA1c, además de una reducción del 37 % en la incidencia de DM2. Sin embargo, no hay estudios propiamente sobre su impacto en eventos cardiovasculares¹⁵.

Los principales efectos adversos se relacionan con malabsorción, causando heces suaves y grasosas o, en el caso más extremo, esteatorrea; lo anterior suele resolverse o mejorar en el transcurso de 4 semanas^{4,108}. Por lo previamente mencionado, hay una disminución en niveles de vitaminas liposolubles; por ejemplo, se ha documentado una baja de hasta un 8 % en los niveles de vitamina D en pacientes con este fármaco, por lo que se recomienda suplementar con multivitamínicos que incluyan vitaminas A, D, E, K; estos deben ser ingeridos 2 horas antes o después que el orlistat^{4,105}.

La dieta recomendada con este fármaco es una hipocalórica y que menos del 30 % de las mismas provengan de grasas. Una dieta alta en grasas podría asociarse a mayor cantidad de efectos adversos¹⁰⁷.

Por disminución en la absorción de vitamina K se recomienda un monitoreo estricto de INR (Relación Normalizado Internacional) en paciente con anticoagulantes orales¹⁰⁵.

En raras ocasiones se han reportado casos de lesión hepática severa o falla hepática aguda¹⁰⁵.

En relación con sus efectos adversos, está documentada mala adherencia a este tratamiento; en estudios en Canadá se evidenció que luego de un año solo un 6 % de los pacientes continuaba el tratamiento y a los dos años solo un 2 %¹⁰⁵.

La Asociación Americana de Gastroenterología no lo recomienda al tener un impacto pequeño en pérdida de peso en relación con los efectos adversos. La recomendación sobre este medicamento es utilizarlo cuando el paciente tenga contraindicaciones para otros fármacos antiobesidad. Es de hecho un fármaco con poca adherencia de parte de los pacientes¹⁵.

Está contraindicado en pacientes con antecedente de malabsorción y colelitiasis, debe ser usado con precaución en el contexto de historia de nefrolitiasis por oxalato, ya que aumenta los niveles de este compuesto; se debe tener precaución también en contexto de lesión hepática leve-moderada puesto que puede asociarse a colelitiasis^{15,105}.

Tiene interacciones farmacológicas con una amplia variedad de medicamentos, muchos de los cuales son de uso frecuente en la atención médica como: levotiroxina, warfarina, amiodarona, ciclosporina, anticonvulsivantes y antirretrovirales¹⁵. Puede afectar la absorción de levotiroxina, anticonvulsivantes y ciclosporina por lo que se recomienda monitoreo cercano¹⁰⁵.

En Costa Rica se encuentra en el mercado el ADELEX, el precio a las dosis recomendadas para un mes ronda los 80.000 colones.

ii. Topiramato - Fentermina

Desde el 2012, con el visto bueno de la FDA, se utiliza como medicamento para la pérdida de peso⁴. Este fármaco combina el efecto noradrenérgico de la fentermina, una amina simpaticomimética, que aumenta la liberación de principalmente de norepinefrina y en menor grado de serotonina y dopamina en el hipotálamo con el efecto regulador del estado de ánimo en corteza, hipocampo y amígdala, lo que genera el topiramato, un fármaco inicialmente descrito como anticonvulsivante y usado en prevención de migraña, que es un antagonista del glutamato, inhibidor de la anhidrasa carbónica y agonista GABA. Conjuntamente logran una disminución en el apetito^{15,109,110}.

Se ha descrito que dos terceras partes de los pacientes que utilizan este fármaco logran una reducción de peso mayor al 5 %. Estudios a un año registran pérdidas de peso en promedio 10 % con una dosis de 15/92 mg una vez al día^{4,15,105,107,109}. Además, se registró una reducción de 11 cm en circunferencia abdominal, de 3 mmHg de la PAS, 6 % en los valores de LDL y 1,6 % en HbA1c, con menor progresión a diabetes mellitus tipo 2¹⁵.

En revisiones sistemáticas esta combinación se asoció a mayor pérdida de peso comparado con orlistat y naltrexona-bupropion⁴.

Se recomienda iniciar dosis bajas de 3,75/23 mg al día por dos semanas y luego aumentar a 7,6/46 mg, mantener esta dosis y valorar la respuesta y solo aumentar a 15/92 mg si luego de tres meses no hay una pérdida de peso >3 %. En caso de intolerancias, particularmente en individuos con antecedente de convulsiones, se recomienda disminuir la dosis de forma paulatina hasta suspender en el curso de 3 a 5 días, puesto que si se suspende de forma abrupta podrían presentarse convulsiones¹¹¹.

Sin embargo, la adherencia disminuye con el tiempo y se asocia a los siguientes efectos adversos: parestesia, xerostomía, constipación y disgeusia. También está descrito el riesgo de nefrolitiasis y acidosis metabólica secundario a la inhibición de la anhidrasa carbónica causado por el topiramato^{15,107,110,111}.

Interacciona con el alcohol, anticonceptivos orales, amitriptilina, diuréticos no ahorradores de potasio, fármacos anticonvulsivantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica y con los inhibidores de la monoamina oxidasa¹⁵. Se debe tener precaución en pacientes que padecen de insomnio o constipación y está contraindicado en caso de enfermedad cardiovascular, antecedente de abuso de sustancias, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado e hipertensión mal controlada^{15,110}.

Se ha reportado tromboembolismo pulmonar con efecto adverso severo de este fármaco; sin embargo, los datos son pocos y la relación de causalidad no está clara¹⁰⁹.

Este medicamento está contraindicado en el embarazo, debido a que el topiramato se ha asociado con defectos del paladar y de acuerdo con su riesgo teratogénico pertenece a la clase D, según la FDA^{15,109}.

iii. Naltrexona-bupropion

Esta combinación fue aprobada por la FDA como tratamiento de obesidad en 2014⁴. Estas moléculas actúan a nivel del sistema nervioso central, ambas sobre vías mesolímbicas, de forma que disminuyen los antojos y aumenta la capacidad para resistir a los mismos¹⁰⁵. El bupropión

bloquea la recaptura de dopamina y norepinefrina¹⁵ de forma que estimula neuronas hipotalámicas secretoras de proopiomelanocortina y, por su parte, la naltrexona bloquea la retroalimentación negativa mediada por opioides, al bloquear receptores en la vía de la proopiomelanocortina^{4,105}.

Cada tableta tiene 8 mg de naltrexona más 90 mg de bupropión, la titulación es ir agregando una tableta cada semana hasta alcanzar dosis terapéuticas 16/180 BID¹⁰⁵.

Se ha documentado una pérdida de peso de entre 4,1 % a 5 % con este fármaco y siendo mayor cuando se asocia con terapia cognitivo conductual. Desde el punto de vista metabólico está descrita una disminución de HbA1c de 0,6 a los 12 meses. No se ha evidenciado una disminución de eventos cardiovasculares¹⁵. De forma independiente ninguno de los dos se ha vinculado a una pérdida de peso significativa¹⁰⁵.

Entre sus efectos adversos más comunes se describen náuseas, constipación, cefalea, vómito, insomnio, boca seca, mareo y diarrea. Con respecto a las náuseas estas suelen presentarse durante la titulación de la dosis y son transitorias¹⁰⁵.

Es una buena opción en pacientes que además padecen de depresión o están en proceso de cesación de consumo de alcohol o fumado⁴. Sin embargo, está contraindicado en pacientes con una suspensión súbita y reciente de alcohol benzodiazepinas, barbitúricos o anticonvulsivantes¹⁰⁵.

Está contraindicado en pacientes con trastornos convulsivos, anorexia, bulimia y debe administrarse con precaución en caso de pacientes que usen otros medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo¹⁰⁵. También puede ocurrir toxicidad a nivel de SNC en caso de administración concomitante con fármacos dopaminérgicos¹⁰⁵.

La naltrexona-bupropion es metabolizado por la CYP (citocromo P450) 2B6, el cual es inhibido por medicamentos con el clopidogrel, en estos casos la dosis máxima es la mitad. También debe ser evitado en caso de administración de fármacos inductores de esta enzima como ritonavir, lopinavir, efavirenz, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Por otro lado, sus metabolitos inhiben a la CYP2D6, por lo que cualquier medicamento metabolizado en esta enzima debe ser iniciado a la dosis más baja con una titulación muy controlada del mismo,

entre ellos betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos del grupo 1C, inhibidores de la receptora de serotonina y antipsicóticos¹⁰⁵.

La dosis debe ser reducida en enfermedad renal y hepática. Además, debe ser usado con precaución en pacientes con antecedente de trastornos psiquiátricos mayores, cardiopatas isquémicos e hipertensos. Debe ser evitado en pacientes con trastornos de abuso de sustancias, glaucoma de ángulo cerrado, convulsiones, anorexia o bulimia, HTA mal controlada y uso crónico de opioides¹⁵.

De igual forma que con tratamiento antidepresivos, se debe mantener vigilancia por el efecto paradójico de riesgo aumentado de comportamientos suicidas¹⁰⁵.

Si bien es una opción para pacientes diabéticos, así como con obesidad central, se recomienda solo en caso de que no puedan acceder a otros fármacos antiobesidad¹⁵.

Este producto si está disponible en el país, con el nombre de NUBELT y su costo a dosis plenas ronda los 33 a 38.000 colones mensuales.

iv. Agonistas de receptor de GLP-1

La GLP-1, una hormona incretina, es el resultado del procesamiento del gen de preproglucagón y se secreta de las células endocrinas L, ubicadas en la región distal del intestino delgado en respuesta a la presencia de nutrientes. Estimula las células beta del páncreas y favorece un aumento de insulina antes de que esta sea inducida por el aumento en la glucemia, adicionalmente suprime la liberación de glucagón y enlentece el vaciamiento gástrico. Su efecto final es una disminución en los niveles de glucosa^{4,41}.

Adicionalmente se ha documentado en ratones la presencia de receptores de GLP-1 en otros órganos como nervios entéricos, nervio vago, corazón, riñón, tejido adiposo y en el cerebro en regiones asociadas con el control del peso, como el núcleo arcuato, dorsomedial del hipotálamo, parabraquial accumbens y núcleo del tracto solitario y el área postrema⁴¹. En seres humanos, tras la administración de análogos de GLP-1 en pacientes obesos en ayunas, se reportó una sensación de mayor saciedad y se documentó menor actividad en la amígdala, núcleo caudado, accumbens, corteza frontoorbitaria y en el putamen¹¹².

De acuerdo con lo previamente descrito, en humanos el mecanismo de la pérdida de peso de los agonistas de GLP-1 es predominantemente una regulación en la ingesta de alimentos. En animales, particularmente en ratas, se ha descrito también un aumento en la tasa metabólica basal; sin embargo, estudios en humanos han descartado que esto suceda^{41,112}.

Este grupo de medicamentos basados en hormonas estimuladas por nutrientes mejoran el control glicémico por varios mecanismos de forma directa, regulando la liberación de insulina y disminuyendo la resistencia periférica a la misma por medio de la pérdida de peso³.

Los siguientes son los más utilizados:

1. *Liraglutide*

Este análogo comparte en un 97 % la estructura del GLP-1 humano, con la sustitución de un aminoácido y una cadena de ácido graso agregada que le confiere la capacidad de unirse a proteínas y así una vida media más larga de 10-14 horas⁴¹.

En la serie de ensayos clínicos llamada SCALE (Safety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence), el primero de ellos valoró la respuesta de la administración de liraglutide 3 mg diarios en personas con sobrepeso y obesidad, la población estudiada fue mayormente femenina con una edad promedio de 45 años y un IMC promedio de 38,3; se documentó una pérdida de peso promedio de 8,4 kg y que un tercio de los participantes con liraglutide perdieron más de un 10 % de su peso a las 56 semanas^{110,112,113}.

Se debe iniciar con dosis de 0,6 mg/d y aumentar cada semana 0,6 mg hasta alcanzar los 3 mg diarios a la semana 5 si el paciente lo tolera¹⁵.

En promedio en pacientes diabéticos y obesos se registra una reducción del 6 a 8 % del peso total con mayor impacto en el porcentaje de grasa corporal que disminuye hasta en un 15 %^{15,41,112,113}.

En cuanto a los demás factores de riesgo cardiovascular se logra una disminución de 8 cm en la circunferencia abdominal, una baja en 4 mmHg en la PAS (presión arterial sistólica) y de 8 % en LDL¹⁵. Con respecto al control glucémico está descrita una disminución de la glucemia en ayunas y postprandial, mejor funcionamiento de las células beta pancreáticas y mayor

sensibilidad a la insulina. Otro beneficio de este fármaco es que también se reporta una mejoría en la calidad de vida¹¹³.

Uno de los brazos de los ensayos SCALE investigó el efecto del liraglutide como terapia de mantenimiento en pacientes que ya habían logrado una pérdida de peso mayor a 5 % con cambios en estilos de vida. Los sujetos en quienes se administró liraglutide, concomitante con mantener un déficit calórico de 500 kcal, lograron una reducción adicional de 6,2 % de peso^{112,113}.

De forma similar que la mayoría de fármacos antiobesidad, sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales, principalmente náuseas sobre todo al inicio del tratamiento con la titulación de la dosis y también están descritos la diarrea y constipación de leves a moderados. Otro efecto secundario es un aumento discreto de entre 2 a 4 lpm en la frecuencia cardíaca, a pesar de que se ha descrito la presencia de receptores de GLP-1 en nodo sinoatrial, no está claro el mecanismo de este aumento, de igual forma este no se relaciona con mayor riesgo cardiovascular y parece ser un efecto común de esta familia de medicamentos^{15,41,113}.

De hecho, el liraglutide ha demostrado una disminución de eventos cardiovasculares dígame infarto, evento cerebrovascular, muerte por causas cardiovasculares y muerte por todas las causas. Se estima que para prevenir 1 evento cardiovascular hay que tratar a 66 personas con liraglutide por 3 años y a 98 para prevenir muerte por cualquier causa. También disminuye la cantidad de hospitalizaciones en pacientes con falla cardíaca. Y se documentó una menor necesidad de fármacos para el manejo de HTA, dislipidemia¹¹⁴.

En tanto a sus efectos sobre enfermedad renal, se logró documentar una menor progresión a macroalbuminuria sin un impacto significativo en sobre la evolución a insuficiencia renal, esto en un estudio con 9340 pacientes con un seguimiento de casi 4 años²².

En Costa Rica se puede encontrar en farmacias como SAXENDA, su costo, a dosis de 3 mg/d, es de aproximadamente 294 000 colones por mes, puesto que necesitará al menos una caja y media para completar los 30 días.

2. *Semaglutide*

Este es un análogo de GLP-1 acetilado y resistente a la degradación por lo que es acción prolongada¹¹², aprobado por la FDA desde el 2021 para pérdida de peso con dosis de 2,4 mg SC. Para llegar a esta dosis se debe iniciar con una dosis baja de 0,25 mg /sem y se titula mensualmente hasta llegar a la dosis máxima de 2,4 mg /sem. Luego la dosis de mantenimiento recomendada es de 1,7 mg /sem¹⁵.

La serie de estudios dedicados a este fármaco STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), el primero de ellos el STEP 1, con una duración de 68 semanas, que se realizó en pacientes con IMC < 27 con al menos una comorbilidad relacionada a su peso en conjunto con modificación de estilos de vida, se documentó una reducción de peso promedio que alcanzó una pérdida de peso de 16.9 %. Un 86 % de los pacientes perdió más de un 5 % y más de la mitad perdieron más de un 15 % de su peso^{105,110,112}. Con respecto a otras variables cardiometabólicas, se registró una disminución de 14 cm en circunferencia abdominal y 6 mmHg en la PAS¹⁵.

En el estudio del STEP 2 dirigido a una población ya con diagnóstico de DM2, pero sin uso de insulina con sobrepeso u obesidad, compararon la respuesta entre una dosis de 1 mg y 2,4 mg. Se reportó una pérdida de peso promedio de 9,6 % con la dosis de 2,4 con una disminución de 1,6 % en la HbA1c con ambas dosis^{15,68,112}.

En el estudio SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes) se registra una disminución de 20 % de eventos adversos cardiovasculares. En pacientes con falla cardíaca con FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) conservada además la pérdida de peso, evidenció disminución de los síntomas, con una en la caminata de 6 minutos y menores valores séricos de PCR (proteína C reactiva) ¹⁵.

El semaglutide se puede encontrar en Costa Rica como OZEMPIC, ya sea el DUALDOSE 0,25 o 0,5 mg por aplicación o FIXDOSE de 1 mg. El OZEMPIC es presentación pensada para manejo de diabetes, para alcanzar dosis cercanas a la óptima indicada para tratamiento de obesidad, el precio mensual rondaría los 340 000 a 350 000 colones. No está en el país el WEGOVY que es el mismo principio activo; sin embargo, en una presentación pensada para administrar las dosis de semaglutide como tratamiento antiobesidad (mayores a las dosis usadas en el manejo de diabetes).

3. Tirzepatide

El tirzapatide es un péptido sintético agonista dual del receptor de GLP1 y GIP, aprobado desde noviembre de 2023 por FDA^{4,15}. Su acción dual tiene un efecto sinérgico que genera mayor supresión del apetito a nivel central^{15,16}. En modelos animales y humanos han documentado la presencia de los receptores de GIP en neuronas y células gliales, particularmente en hipotálamo y romboencéfalo¹¹².

En el estudio SURMOUNT se documentó que con la administración de tirzepatide en conjunto con cambios en estilo de vida en sujetos con obesidad sin diabetes, se asocia con una pérdida de peso en 72 semanas, de hasta 20,9 % con dosis máximas, mientras que en el grupo control la reducción de peso fue de solo un 3,1 %; cabe mencionar que los pacientes a dosis de 10 y 15 mg al final de las 72 semanas del estudio aún no habían alcanzado la meseta en la pérdida de peso^{4,16}. La población de este estudio era mayormente conformada por mujeres, blancas, con una edad promedio de 45 años, un IMC de 38 y una circunferencia abdominal de 114 cm¹⁶.

Con respecto a la composición corporal con tirzepatide, se alcanzó una reducción de un 33,9 % del total de masa grasa en comparación un 8,2 % en el grupo que únicamente tuvo intervenciones en estilos de vida. La proporción entre disminución de grasa y masa magra fue de 3:1, similar a la descrita en el grupo con intervención únicamente en estilos de vida¹⁶.

En términos cardiometabólicos los resultados dependen de la dosis, logrando una disminución de la circunferencia de 19 cm, de la PAS en 8 mmHg, un 9 % niveles de LDL, 2,1 % en HbA1c y disminución en niveles de transaminasas, además mejoría en la calidad de vida con la administración de 15 mg semanales, es decir la dosis máxima^{3,15}. Esto implica un menor riesgo no solo cardiovascular, sino también de enfermedad renal crónica y de hepatopatía metabólica⁵¹.

Para el final de las 72 semanas en el estudio SURMOUNT un 95 % de los pacientes con prediabetes que recibió tirzepatide había alcanzado normoglicemia en relación con un 61 % de los pacientes del grupo placebo¹⁶.

El SURMOUNT-1 cuyo objetivo fue dar seguimiento por 176 semanas a los pacientes de la mismas características del SURMOUNT para valorar la eficiencia del Tirzepatide y para retrasar la progresión a DM tipo 2 en prediabéticos, con una población inicial de 2539 de la

que solo un 64,1 % completó el período con adherencia al régimen indicado, los resultados documentaron que de los sujetos que recibieron tirzepatide en un 99 % se mantuvo sin diabetes por la extensión total del estudio, un 92 % revirtieron a normogluceemia. Incluso se documentó este beneficio en el control de la glucemia en pacientes que no alcanzaron el 5 % de pérdida de peso, lo que sugiere un beneficio metabólico independiente a la pérdida de peso. En los pacientes prediabéticos se documentó una reducción de la HbA1c de 0,51 %³.

En cuanto a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es el SURMOUNT-2 el estudio que valora la eficacia en la pérdida de peso en esta población con tirzepatide. Se documentó con dosis máximas una reducción de un 15 % en promedio luego de 72 semanas de tratamiento. Reafirma lo que se ha evidenciado con otros fármacos, la reducción de peso es de menor magnitud en sujetos ya diagnosticados con diabetes. A pesar de esto se mantiene los beneficios cardiometabólicos, la mitad de los pacientes en este estudio logra mantener HbA1c menores a 5,7 %, con un promedio de disminución en la misma de 2 %⁵¹.

Se recomienda iniciar con dosis bajas de 2,5 mg cada semana por un mes y se aumenta 2,5 mg cada mes de acuerdo con la tolerancia, hasta llegar a una dosis de 15 mg alrededor de la semana 21¹¹⁵.

El tirzepatide aún no está disponible en el país. El precio en Estados Unidos es de alrededor de 1275 dólares mensuales¹⁵.

Efectos adversos y aspectos comunes de los análogos de GLP-1

Se plantea con riesgo teórico de que con el enlentecimiento del vaciamiento gástrico pueda afectar la absorción de medicamentos tomados vía oral; sin embargo, un estudio farmacodinámico no demostró cambios significativos incluso con dosis máximas¹⁰⁵.

Los efectos adversos son dosis dependientes y ocurren predominantemente al inicio cuando se titula la dosis, la tolerancia mejora con el tiempo, y entre los más frecuentes están los gastrointestinales: náusea, diarrea, constipación y vómito. Ajustes en la dieta y una titulación

lenta de la dosis se recomiendan para mitigar los efectos adversos de agonistas GLP-1^{3,15,16,51,104}.

Inicialmente los agonistas de GLP-1 estaban contraindicados en mujeres embarazadas, incluso se recomendaba su suspensión al menos un par de meses antes de buscar un embarazo¹⁵. Sin embargo, recientemente se han publicado reportes de casos en los que mujeres expuestas durante primer trimestre o incluso durante todo el embarazo a análogos de GLP-1 tuvieron productos sanos sin malformaciones ni complicaciones durante la gestación^{116,117}.

Como familia los agonistas de GLP-1 también están contraindicados en el contexto de antecedente personal o heredofamiliar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2^{15,105,108}. No obstante, en múltiples estudios en humanos no se han observado casos de cáncer de tiroides ni pancreáticos con análogos de GLP-1^{16,41,45}.

A pesar de que los pacientes presentan tasas similares de colelitiasis, sí se ha documentado un aumento en la colelitiasis en pacientes que reciben análogos de GLP-1; se especula que puede tener relación con la magnitud de la pérdida de peso, puesto que ya está descrito este fenómeno en sujetos que por otros mecanismos tienen pérdidas de peso rápidas y significativas^{16,113}.

Otro riesgo teórico de los análogos de GLP-1 es que aumenta la frecuencia de pancreatitis, puesto que induce la proliferación de células beta pancreáticas; sin embargo, en ensayos clínicos que en total incluyen 4500 pacientes se reporta una tasa de pancreatitis similar a la población sin este tratamiento⁴¹.

Similar que con el liraglutide y semaglutide, en los estudios con tirzepatide como el SURMOUNT-4, está bien documentada la reganancia de peso tras el cese de la administración del fármaco, adicional a esto también se pierden los beneficios en el control de la glucemia con un porcentaje significativo de pacientes que regresan al rango de prediabetes y uno menor que evoluciona a diabetes. Adicionalmente, aunque se mantenga algún grado de pérdida de peso, los beneficios en términos cardiovasculares se pierden tras la discontinuación del tratamiento. Lo que respalda que estos medicamentos al igual que los tratamientos de otras patologías crónicas, son de uso a largo plazo y no por un tiempo limitado^{3,104}.

Comparación de análogos de GLP-1

Comparando resultados de los principales análogos de GLP-1, el semaglutide alcanza reducciones promedio de 12,4 %, la pérdida de peso con los demás fármacos previos es de entre un 3 a 8,6 %, mientras que el tirzepatide logró diferencias de hasta un 20 %. Incluso, un 36 % de los pacientes con este medicamento con dosis máximas registró una pérdida de peso de 25 %, lo que es comparable únicamente con cirugía bariátrica^{16,51}. Estudios comparativos entre semaglutide con otros análogos de GLP-1 (dulaglutide, liraglutide y exenatide) evidencian mayor pérdida de peso con el semaglutide y, a su vez, estudios que comparan el semaglutide con los análogos duales, tirzepatide, evidencian que este último se asocia a un porcentaje significativamente mayor de pérdida de peso¹¹⁸⁻¹²⁰.

Tanto el semaglutide como el tirzepatide están indicados en pacientes que ameriten una pérdida de peso de más del 10 % sobre todo si ya asocia comorbilidades secundarias a la obesidad¹⁵.

c. Recomendaciones de manejo farmacológico en guías internacionales

Las guías de 2022 de la Asociación Americana de Gastroenterología sobre el manejo farmacológico de la obesidad, plantean como primera recomendación que el tratamiento con medicamentos antiobesidad sea utilizado de forma crónica, el que sea utilizado depende de las características del paciente. Con respecto al orden de prioridad entre los fármacos, los primeros que se recomiendan son los análogos de GLP-1, particularmente el semaglutide, y en segundo lugar el liraglutide; es importante señalar que para este momento el tirzepatide aún no estaba aprobado como tratamiento de obesidad por la FDA. Si esta familia de fármacos no es una opción, se recomienda la fentermina-topiramato sobre todo en contexto de paciente migrañosos, pero se debe evitar en pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida. El bupropion-naltrexona es una opción en pacientes en proceso de cesación de fumado y aquellos con trastornos de depresión; sin embargo, está contraindicado en pacientes con epilepsia u otros trastornos convulsivos. El orlistat no está recomendado, a menos que el paciente esté de acuerdo con una pérdida pequeña de peso y enterado de los efectos adversos¹⁰³.

Por otra parte, están las guías canadienses, también de 2022, las cuales son mucho más amplias, ya que incluyen recomendaciones sobre cómo manejar el estigma alrededor de la enfermedad; estas hacen mención sobre la epidemiología local, revisa la fisiopatología de recomendación para la prevención de la enfermedad antes de entrar al manejo, el cual está separado en varias secciones enfatizando el abordaje interdisciplinario de la enfermedad con recomendaciones

nutricionales, de salud mental y la actividad física. En cuanto a los lineamientos en el apartado de farmacología, una de las diferencias más significativas es que no incluyen la fenterminatopiramato entre sus fármacos recomendados, por demás igual que en las guías de 2022 de la Asociación Americana de Gastroenterología, como primera opción se propone el semaglutide, seguido del liraglutide, luego la naltrexona-bupropión y como última opción el orlistat; todas siempre acompañadas de modificaciones en el estilo de vida. Las guías canadienses hacen mención del tirzepatide, pero para este momento todavía estaban completando los estudios sobre su uso como terapia antiobesidad¹⁰⁵.

Las últimas guías estadounidenses son viejas, de 2016, todavía incluyen la lorcaserina fármaco que ya no cuenta con la aprobación de la FDA. En cuanto a la familia de análogos de GLP-1 solo incluye al liraglutide que incluso no se recomienda en el caso de pacientes con patología cardiovascular puesto aún estaban en proceso los estudios con respecto a su seguridad^{125,126}.

d. Tratamiento endoscópico

Se recomienda para pacientes con IMC > 40 o > 35 con comorbilidades, pero con contraindicaciones para cirugía, ya sea por alto riesgo por enfermedad cardiovascular u otras comorbilidades; también puede ser utilizado como un puente para cirugía bariátrica¹⁰⁸.

El más conocido y realizado hasta el momento de los procedimientos endoscópicos es la colocación de balones intragástricos, le sigue la gastroplastia endoscópica¹²¹.

i. Balones intragástricos

Se recomienda en pacientes con IMC entre 30 y 40^{108,122}.

Vía endoscópica se coloca en la cavidad gástrica un balón que puede contener líquido o gas de diferentes tamaños y formas, obteniéndose con los primeros mejores resultados. Además de la restricción por la ocupación de volumen, se especula que también causan enlentecimiento del vaciamiento gástrico y disminución de los niveles de ghrelina^{122,123}.

Se han documentado pérdidas de peso de 12 % y 10 % en 6 y 12 meses respectivamente, también se ha descrito remisión de DM2, HTA y dislipidemia^{108,121}. El patrón de pérdida de peso luego de la extracción del balón es variable; sin embargo, se ha reportado que se logra mantener en el tiempo si se asocia con terapia farmacológica^{121,122}.

Las ventajas incluyen reversibilidad y posibilidad de repetir el procedimiento y los resultados. Como efectos adversos se describen mayores tasas de náuseas y vómito comparado con abordajes no invasivos¹⁰⁸. Obstrucción del tracto de salida, ulceración gástrica y perforación son complicaciones descritas, aunque son infrecuentes¹⁰⁶.

Aunado a esto, es el procedimiento que está mejor estudiado como un puente para pacientes que requieran cirugía bariátrica¹²¹. De igual forma, la evidencia es poca, si bien es cierto se logra una reducción significativa de peso y se plantea que esto implica menos dificultad técnica para la cirugía bariátrica, el beneficio en el postoperatorio no es claro; hay estudios que incluso lo asocian, más bien, con más complicaciones¹²⁴.

Son contraindicaciones, para la colocación de este dispositivo, la presencia de masa gástrica, hernia hiatal mayor a 5 cm, datos de inflamación de la mucosa por enfermedad de Crohn o por esofagitis, acalasia, cirrosis, coagulopatía severa e historia de consumo de sustancias¹²².

Una variante del balón gástrico es el shuttle transpilórico, aprobado por FDA, en 2019, para individuos con IMC entre 30 y 40^{106,122}. Se trata de un balón que ocupa el espacio gástrico, pero que, además, posee también un catéter flexible de silicona conectado a una bolsa de menor tamaño que de forma intermitente avanza a través del píloro provocando obstrucción del vaciamiento gástrico. Con este dispositivo se ha documentado una pérdida de peso de 9,8 % en 12 meses, período por el que está aprobado su uso¹²².

ii. Gastroplastia en manga endoscópica

En este procedimiento se realiza una sutura entre las paredes gástricas desde la región prepilórica del antro hasta la unión gastroesofágica sobre la curvatura mayor, creando una estructura tubular y así disminuir el volumen gástrico^{108,122,123,125}.

Algunos estudios registran pérdidas de peso de entre 12 a 10 % luego de 6 a 24 meses respectivamente¹⁰⁸, mientras que otros documentan reducción de entre un 17,4 a 18,6 % en un año, que se mantiene a los 24 meses^{121,122}.

Además de la restricción relacionada al volumen, se han documentado cambios hormonales y fisiológicos, como menores niveles de leptina e insulina; sin embargo, su impacto aún no es claro¹²².

Los efectos adversos esperables son náusea, vómito y dolor epigástrico¹²². Trombosis venosa profunda, sangrado digestivo y colecciones son complicaciones que suceden hasta en un 1 % de los pacientes¹⁰⁶.

En comparación con los balones intragástricos este procedimiento asocia mayores pérdidas de peso, además por las características de la intervención, se mantiene a largo plazo; mientras que, con el balón, luego de la remoción del mismo, está documentada recuperación del peso. Incluso se asocia con menor frecuencia de efectos adversos en relación con los balones intragástricos¹²¹.

Es un procedimiento más complejo que la colocación de balones intragástricos y el tiempo de entrenamiento de los médicos para aprender a realizarlo es mayor¹²¹.

iii. Otros procedimientos endoscópicos

- Terapia de aspiración endoscópica

Se realiza un procedimiento similar a PEG con colocación de tubo A de gastrostomía, vía percutánea, que se conecta a un sistema de aspiración¹⁰⁸. De esta forma, se alcanza una menor ingesta calórica, se aspira un 30 % del bolo alimentario, 20 a 30 minutos luego de cada comida^{122,123,125}.

Con su uso a largo plazo (6-24 meses), se alcanza una pérdida de peso total de entre 14 a 18 %¹⁰⁸.

Dentro de sus beneficios cardiometabólicos está una disminución de cifras arteriales de 7,8mmHg /5,1 mmHg, disminución en triglicéridos de 15,8 y 1,3 % en HbAc1 y, además, un aumento de 3,6 en HDL, esto luego de un año con el dispositivo¹⁰⁸.

Sus efectos adversos incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y presenta complicaciones como infecciones periestomales como sangrado, dolor o infección e incluso el riesgo de formación de una fístula enterocutánea persistente^{108,122}.

- Dispositivos a nivel de intestino delgado

Esta propuesta nace de la observación en estudios de cirugía bariátrica de mayor pérdida de peso y beneficios metabólicos, con procedimientos que comprometen la absorción de nutrientes a nivel intestinal, en relación con aquellos en los que solo hay modificación del volumen gástrico, presuntamente por su rol en cambios hormonales¹²².

- Bypass en manga gastrointestinal

Consiste en colocar una manga/revestimiento de teflón que funciona como barrera que se fija en el bulbo duodenal y se extiende hacia el intestino delgado, de forma que no hay absorción de nutrientes en duodeno y parte proximal del yeyuno. Logran una disminución de 0,7 % en HbA1c en 12 meses y 1,7 % en dos años^{108,125}.

Hasta un 19 % de los pacientes presentan reflujo gastroesofágico, estrechez en la anastomosis, síndrome de dumping, es decir, paso de alimentos aún no digeridos del estómago al intestino, además de hernias hiatal e incisional¹⁰⁸.

Se desconoce el impacto en resultados cardiovasculares¹⁰⁸.

- Renovación de la mucosa duodenal

Utiliza calor sobre el epitelio intestinal con el objetivo de una regeneración de la mucosa con impacto a nivel metabólico, se ha observado una disminución de la resistencia a la insulina. Se ha evidenciado hasta el momento que se alcanza una mejoría en el control glicémico sin cambios significativos en el peso^{122,123}.

e. Tratamiento quirúrgico

Con respecto a las indicaciones para el tratamiento quirúrgico, se recomienda valorar esta posibilidad cuando hay IMC > 40, de igual forma el abordaje no quirúrgico se recomienda como paso inicial, y hasta que se hayan agotado estas opciones valorar el procedimiento quirúrgico^{1,4}.

De hecho, son pocas las circunstancias específicas en las que se podría recomendar la cirugía antes de los cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico¹⁷.

- IMC > 50
- Decisión colegiada por equipo multidisciplinario de que hay potencial en cambios en el estilo de vida.
- Pacientes con enfermedades severas concomitantes que no permiten retrasar la intervención como, por ejemplo, necesidad de trasplante renal.

Por otra parte, como contraindicaciones tenemos¹⁷:

- Trastornos psicológicos / psiquiátricos no controlados como bulimia y consumo de sustancias
- Enfermedades desgastantes de fondo como neoplasias, trastornos endocrinos no controlados, enfermedades crónicas que puedan deteriorar por un estado catabólico postoperatorio
- Embarazo

Se estima que menos de 1 % de los pacientes que califican para procedimientos quirúrgicos se someten a estos^{1,91}.

Como con cualquier procedimiento quirúrgico, estos pacientes necesitan de valoración preoperatoria; sin embargo, igual que todo su manejo, este debe ser multidisciplinario. Idealmente debe incluir un médico especializado en obesidad, el cirujano con expertise en el procedimiento y dependiendo del caso se debe consultar cardiología, neumología o gastroenterología. También es imprescindible la valoración en psicología con el fin de valorar la presencia de trastornos de la conducta alimentaria o del humor, abuso de sustancias, traumas físicos o emocionales. Finalmente debe incluir al nutricionista y en educación sobre el valor complementario y necesario de mantener los cambios en estilos de vida para obtener buenos resultados del procedimiento¹²⁶.

Los dos procedimientos más realizados y con más evidencia que los respalda en eficacia y seguridad son la gastrectomía en manga y la Y en Roux. El que le sigue en frecuencia es la derivación biliopancreática con cruce duodenal, intervención realizada con mayor frecuencia en oriente medio¹⁰⁶.

i. Gastrectomía en manga

Se realiza una resección de estómago, creando una estructura tubular que deja un 25% del volumen original^{108,126}. Está contraindicada en pacientes con antecedente de esófago de Barret o acalasia y en caso de una gastrectomía previa; de hecho, una de sus complicaciones puede empeorar o generar enfermedad por reflujo gastroesofágico¹²⁶.

La pérdida de peso con este procedimiento es de alrededor de 19 %⁶⁸. Se han descrito altas tasas de remisión significativas de HTA, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁸.

Dicho procedimiento presenta un mejor perfil de complicaciones y mortalidad comparada con la Y de Roux o la derivación biliopancreática con cruce duodenal¹⁷. En promedio amerita una hospitalización de 1 a 2 días y un tiempo de recuperación total de 2 a 3 semanas¹²⁶.

ii. Cirugía en Y de Roux

En este procedimiento se realiza una resección de la bolsa gástrica para luego unir el saco estomacal generado al yeyuno, lo que permite el paso de la comida saltando la mayoría del estómago el duodeno y yeyuno proximal. El asa pancreatobiliar, constituida por una parte del estómago, el duodeno y una parte del yeyuno se conecta con una anastomosis yeyuno-yeyunal^{108,126}.

Por las características de la cirugía está contraindicada en enfermedad de Crohn¹²⁶.

Se logran pérdidas de peso de entre 12 a 45 %, según los seguimientos, a los 6 y 3 años¹⁰⁸. La mortalidad es de aproximadamente 0,2 %. Si no hay complicaciones, la estancia hospitalaria promedio es de entre 1 a 4 días y un tiempo de recuperación para el paciente de 3 a 5 semanas^{108,126}.

Complicaciones particulares a este procedimiento incluyen acidosis metabólica, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome de dumping e hipoglicemias reactivas¹²⁶.

iii. Derivación biliopancreática con cruce duodenal

Es un procedimiento que se reserva para pacientes con $IMC > 50$. Se realiza una gastrectomía y luego una anastomosis entre el duodeno proximal e íleo más una anastomosis íleo-ileal, de forma que evita el paso de comida por porciones proximales del intestino delgado^{108,126}.

El tiempo de estancia hospitalaria suele ser de entre 2 a 4 días y un tiempo de recuperación total de entre 2 a 4 semanas¹²⁶.

La pérdida de peso es levemente mayor que con el bypass de Y en Roux, logrando perder un 67 % del peso excesivo a los 10 % y una remisión de DM2 en 70 % de los pacientes a 5 años¹⁰⁸. Sin embargo, tiene la particularidad de que es la intervención más frecuentemente relacionada con deficiencias nutricionales¹²⁶.

Además de las contraindicaciones usuales, esta cirugía está contraindicada en pacientes con enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable y enfermedad por reflujo gastroesofágico severa¹²⁶.

iv. Bloqueo intermitente del nervio vago

Se coloca un dispositivo similar a un marcapaso en el tronco vagal justo por encima del estómago para regular la activación de este nervio, que normalmente envía señales de saciedad. El objetivo de esta intervención es lograr saciedad temprana^{108,126}.

Se describe una pérdida de peso de 24 % en 12 meses versus un 16 % en el grupo placebo¹⁰⁸.

Los efectos adversos más frecuentes son pirosis y dolor abdominal¹⁰⁸.

v. Banda gástrica

Es la colocación de una banda en la región proximal del estómago que es ajustable y conectada con un balón subcutáneo para controlar el vaciamiento gástrico y así permitir saciedad temprana¹⁰⁸.

Está descrita una pérdida de peso de 16 % a los 3 años¹¹².

Como complicaciones está descrito aumento de tamaño de la bolsa gástrica, reflujo gastroesofágico con erosión esofágica¹¹². De hecho, está contraindicado en pacientes con

antecedentes de esófago de Barrett, úlcera gástrica no tratada o reflujo gastroesofágico severo, adicionalmente, también se evita en pacientes con enfermedad autoinmune¹³⁰.

Debido a que otras intervenciones cuentan con mejores resultados tanto a corto como largo plazo y por las complicaciones asociadas, este procedimiento ha caído en desuso^{112,130}.

f. Efectos cardiometabólicos de la cirugía bariátrica

El porcentaje de pérdida de peso con la gastrectomía en manga y la Y en Roux es similar al corto plazo, hasta un 30 % a 12 meses dependiendo de la literatura. Sin embargo, a largo plazo están descritos porcentajes levemente mayores con la Y en Roux¹¹⁰.

Metaanálisis han demostrado de forma consistente beneficios en factores de riesgo cardiovascular tras cirugía bariátrica con disminución de LDL de hasta un 22 %, reducción en triglicéridos de 32 % y un aumento de HDL (lipoproteína de alta densidad) de 19 % en 4 años, con el sesgo que se desconoce el impacto de tratamiento de hipolipemiantes, puesto que no está bien descrita la conducta de los pacientes con respecto a estos fármacos¹¹².

Otro beneficio bien documentado es la disminución en la tasa de hipertensión, con una reducción de hasta 46 % cuando se logra una reducción mayor a 10 en el IMC; sin embargo, este beneficio es temporal y se pierde en el tiempo en relación con el previo engrosamiento de la pared arterial de larga data¹¹².

Con respecto a la diabetes, se logró remisión hasta en un 50 % de los pacientes con tratamiento quirúrgico, definiendo remisión en términos de glicada < 6,5 % y glicemia en ayunas < 100 a los dos años sin uso de tratamiento farmacológico por al menos un año¹¹². La cirugía bariátrica logra remisión de la diabetes mellitus hasta en un 75 % de los pacientes en el corto y mediano plazo mientras que a largo plazo la remisión fue de 37 a 51 %⁷².

La cirugía bariátrica forma parte de los algoritmos de manejo de la Federación Internacional de Diabetes y de la Asociación Americana de Diabetes⁷².

Desde el punto de vista inflamatorio, hay una disminución PCR, VES, IL-6 y aumento de la adiponectina que es una adipocina antiinflamatoria¹¹².

En un seguimiento a los 8 años y medio, entre un 15 y 30 %, dependiendo de la intervención, mantiene la pérdida de peso. Y lo más significativo con una disminución de 52 % de la mortalidad por todas las causas y 54 % de reducción en infartos al miocardio y 51 % menos ECV (evento cerebrovascular) ¹¹².

A pesar de que la pérdida de peso es el mayor predictor para la remisión de diabetes, hay beneficios de estas intervenciones que son independientes a la pérdida de peso; se plantea que hay también cambios en las hormonas relacionadas con el apetito liberadas por el gastrointestinal⁷².

Las cirugías bariátricas se asocian con menor riesgo de cáncer, particularmente en mujeres y parece relacionarse con la disminución en la incidencia de neoplasias dependientes de hormonas en mujeres postmenopáusicas⁴⁹.

Con estos procedimientos también se documentó remisión de enfermedad renal crónica en estadios tempranos y reducción de eventos microvasculares en un 56 % y macrovasculares en un 32 %.

g. Complicaciones y cuidados postquirúrgicos

La mortalidad durante el período perioperatorio es de 0,1 a 0,3 %²¹.

Entre las complicaciones tempranas más comunes se incluyen: fuga que se suelen presentar en las primeras 24 horas, deshidratación, sangrado, obstrucción intestinal, crisis de gota, náuseas, vómitos, arritmias cardíacas, infecciones, atelectasias y aumento del riesgo trombótico^{21,112,130}.

La manga gástrica y el bypass tienen eficacia similar y un perfil de riesgo a largo plazo similar; sin embargo, a corto plazo se documenta una mortalidad más alta en hombres comparado con mujeres en ambos procedimientos quirúrgicos²¹.

Mientras que las complicaciones tardías que son comunes a la mayoría de los procedimientos incluyen: hernia, estrechez en el sitio de anastomosis, formación de fístula, deficiencias nutricionales, particularmente de hierro, cobre, zinc, vitamina B12, tiamina; estas dos se pueden asociar a anemia macrocíticas e incluso neuropatías, malabsorción de calcio y déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo asociado, e incluso osteoporosis secundaria. También

pueden asociarse a litos renales por oxalato y colelitiasis. Adicionalmente, puede relacionarse con depresión^{21,112,130}.

Debido a los déficits anteriormente descritos generalmente se suplementa a los pacientes post cirugía bariátrica con¹³⁰:

- Vitamina B12: 500 microgramos diarios en tabletas sublinguales o inyecciones mensuales de 1000 microgramos
- Hierro elemental al menos 27 mg
- Vitamina C 500 mg (se toma en conjunto con el hierro)
- Citrato de calcio 1200 mg/d + Vitamina D

El seguimiento con un especialista en nutrición es esencial. Las recomendaciones iniciales incluyen:

- De 3 a 5 tiempos de comida, con porciones pequeñas. Conforme aumentan los tamaños de las porciones deben disminuir la frecuencia de los tiempos de alimentación.
- Evitar la ingesta de líquidos durante las comidas, deben esperar 30 min luego de cada comida para ingerir líquidos.
- La cantidad de proteína recomendada es de aproximadamente 60g / d, idealmente 1,2 a 1,5 g/kg/d de masa magra y evitar el exceso de calorías.
- Evitar carbohidratos simples.
- Se recomiendan multivitamínicos.

Luego de 5 años, aproximadamente un 22 % de los pacientes ha recuperado una parte significativa del peso perdido. Para resultados óptimos, es necesario el seguimiento postquirúrgico cercano, se recomienda el siguiente esquema al mes 1, 3, 6, 12, 18 y 24 y luego un seguimiento anual²¹.

Se recomienda en mujeres esperar entre 1 a 2 años desde la cirugía antes de un embarazo, puesto que ante la rápida pérdida de peso podría haber déficits nutricionales que afecten el crecimiento del feto. Como método de planificación no se recomiendan anticonceptivos orales puesto que hay alteraciones en la farmacocinética en estas pacientes secundarias a los cambios en el tracto digestivo²¹.

7. Evidencia de acuerdo con las patologías crónicas ya establecidas

La elección del tratamiento debe ser personalizada, se debe tomar en cuenta el mecanismo de acción, eficacia, efectos adversos, perfil de seguridad y tolerancias de cada tipo de fármaco de ser considerado en el contexto las enfermedades crónicas ya establecidas y los tratamientos instaurados para las mismas¹⁰⁹.

a. Diabetes Mellitus

En cuanto a reducción en la HbA1c los fármacos que se asocian con mayor reducción son los análogos de GLP-1, el liraglutide a dosis máximas documentó un descenso en 1,3 % a las 54 semanas, mientras que el semaglutide la redujo en un 1,6 % a las 68 semanas, logrando que un 68 % de los pacientes tuvieran una glicada menor a 6,5%; finalmente el tirzepatide documentó una disminución de hasta un 2 % en la hemoglobina glicada en pacientes diabéticos^{55,110}. El resto de los fármacos, orlistat, fentermina-topiramato y naltrexona-bupropion tiene una reducción de entre 0,5 a 0,6 % en la hemoglobina glicosilada^{19,110}.

Se asocia con altas tasas de remisión de la enfermedad. Algunos estudios predominantemente de tipo observacionales, reportan remisión de la enfermedad incluso > 60 % de los sujetos intervenidos a los 12 y 24 meses, particularmente con la Y en Roux^{34,110,131}. Un estudio que compara la cirugía bariátrica con el manejo únicamente médico a más largo plazo (7 años), documentó que en pacientes intervenidos quirúrgicamente se documenta remisión de 51 % a un año y de un 18 % a los 7 años, mientras que los pacientes del brazo de manejo conservador la remisión se alcanzó solo en un 6 %¹³².

En estudios observacionales se documenta un 56 % y 32 % menos de complicaciones microvasculares y macrovasculares respectivamente en un seguimiento a 20 años^{71,110}. Está descrito mayor beneficio con la Y en Roux; sin embargo, está asociado a una mayor tasa de complicaciones⁷¹.

b. Enfermedad Renal Crónica

La reducción de peso se traduce en una corrección de las vías de injuria sobre la nefrona, recuperación del equilibrio de las adipocinas, mejoría en la sensibilidad a la insulina, disminución en la actividad del eje renina angiotensina aldosterona. Está documentado una

disminución en la velocidad de progresión de la enfermedad renal asociado a la corrección del peso⁸⁰.

La primera intervención son los cambios en estilo de vida incluyendo dieta y actividad física. Los cambios en la dieta se asocian con disminución de peso, mientras que el ejercicio se relaciona con una disminución en el estrés oxidativo y menor inflamación por lo que ambos son esenciales como manejo⁸⁰.

Dos fármacos antidiabéticos que han demostrado beneficios en la nefropatía son los inhibidores de SGLT (cotransportadores de sodio y glucosa) 2 y los análogos de GLP-1; los primeros a pesar de asociar una disminución de peso, por la magnitud de la misma, entre 2 a 3 kg en total, no son parte de los fármacos aprobados como antiobesidad^{81,82}.

Los análogos de GLP-1, particularmente el semaglutide y el doble agonista tirzepatide, han demostrado disminución en la albuminuria y disminución en la velocidad de progresión de la enfermedad renal ya establecida^{81,133-135}. El liraglutide tuvo un efecto sobre la incidencia de albuminuria sin diferencias significativas en progresión de la enfermedad¹³⁸.

Asociado a la magnitud de la pérdida de peso secundaria a cirugía bariátrica y sus beneficios cardiometabólicos, estos procedimientos: la Y en Roux y la manga gástrica, también se asocian con menor progresión a enfermedad renal crónica^{81,139,140}. Se postula que una de las razones por las cuales el beneficio es independiente a la reducción del peso, es por la regulación en el equilibrio de las adipocinas⁸¹.

c. HTA y Falla cardíaca

En el caso de cualquier patología cardiovascular está contraindicada la fentermina-topiramato, puede ser utilizado en pacientes hipertensos que estén bien controlados y se asocia a una disminución promedio de 2,9 mmHg. Con respecto a la naltrexona-bupropión y el orlistat la reducción promedio de la presión sistólica es de 0,1 y 6 mmHg respectivamente¹⁹.

En la familia de los análogos de GLP-1 se observa una tendencia a una mayor reducción en la presión arterial conforme aumenta su poder de pérdida de peso. Con reducción promedio de 4,2, 6,2 y 7,6 con liraglutide, semaglutide y tirzepatide respectivamente¹⁹.

La manga gástrica y la Y en Roux, por su parte, se asocian con remisión de HTA hasta en 31% de los pacientes en un seguimiento de 36 meses, sin una diferencia significativa entre un procedimiento y otro¹⁴¹.

La falla cardíaca con fracción de eyección preservada representa hasta el 50 % de los pacientes hospitalizados por este síndrome de origen etiológico diverso, que afecta predominantemente a mujeres. La mortalidad de este cuadro es de un 15 % en un año y hasta un 75 % entre los 5 a 10 años luego de la primera hospitalización. El pilar del manejo es abordar las causas cardíacas y no cardíacas primarias. Con respecto a los tratamientos antifalla hasta el momento ninguno tiene evidencia de disminuir mortalidad, pocos medicamentos han logrado mejorar síntomas, disminuir hospitalizaciones y mejorar calidad de vida, entre ellos la finerenona, los inhibidores de SGLT2, particularmente la Dapagliflozina y la Empagliflozina y más recientemente descrito está el beneficio de los agonistas de GLP-1, específicamente el Semaglutide y el Tirzepatide. Con respecto a estos últimos, inicialmente antidiabéticos y ahora también tratamiento antiobesidad, han demostrado en estudios dirigidos a pacientes con falla con FEVI preservada, la pérdida de peso ya descrita, mejoría de los síntomas, calidad de vida y tolerancia a la actividad física, además de menos eventos cardiovasculares^{142,143}.

El SUMMIT, estudio realizado para valorar el efecto del tirzepatide en pacientes obesos con falla cardíaca con FEVI preservada, reporta una disminución en la mortalidad por todas las causas con menos hospitalizaciones, necesidad de tratamiento intravenosos y marcadores inflamatorios, además se reportan mejoras en calidad de vida y tolerancia al ejercicio¹⁴⁴.

Excepto el orlistat, ninguno de los fármacos fuera de la familia de agonistas de GLP-1, tiene estudios en los que se establezca la seguridad de su uso en pacientes con falla cardíaca, de hecho, la fentermina topiramato está contraindicada^{12,19}.

Con respecto a la cirugía bariátrica ha demostrado disminuir la mortalidad por todas las causas, esto en estudios con pacientes sin enfermedad cardiovascular de base; además se reportó una disminución en la incidencia de falla cardíaca y ECV particularmente de tipo isquémico, con una disminución no significativa de incidencia de fibrilación atrial¹⁴⁵. En cuanto a los sujetos ya conocidos con falla cardíaca, se evidenció que aquellos que se sometieron a cirugía bariátrica disminuyeron hasta en un 40 % las hospitalizaciones por descompensación aguda¹⁴⁶. Adicionalmente, también se reporta una mejoría en la FEVI en el caso de falla cardíaca con

FEVI disminuida, y mejoría en la escala NYHA (New York Heart Association) tanto en el caso de falla con FEVI disminuida como en el caso de FEVI preservada, incluso se reporta mejoría en otros hallazgos ecocardiográficos como la masa del ventrículo izquierdo¹⁴⁷.

d. Neumopatías

Se ha demostrado, en estudios pequeños, beneficio significativo a mediano y largo plazo en reducción de síntomas de asma, necesidad de tratamiento, disminución de marcadores inflamatorios tanto de forma sistémica como directamente en la vía aérea en pacientes sometidos a cirugía bariátrica⁷⁴.

Estudios preliminares han demostrado beneficio de la metformina y de agonistas de GLP-1 en términos de control del asma independiente a la pérdida de peso⁷⁴.

Hasta el momento el tratamiento principal para pacientes con SAHOS ha sido el soporte ventilatorio mecánico con presión positiva; sin embargo, este tratamiento no ha demostrado disminuir los eventos cardiovasculares ni mortalidad, funciona más como un tratamiento sintomático. Otras posibilidades en el manejo son la terapia de avance mandibular con poca eficacia y cirugía en caso de anomalías anatómicas corregibles⁷⁸.

La obesidad es un factor de riesgo mayor bien documentado para esta condición y de hecho la pérdida de peso es una de las intervenciones recomendadas para los sujetos que padecen esta condición⁷⁸.

El liraglutide 3 mg en pacientes con SAHOS moderado o severo, que no fueron capaces de utilizar o no querían utilizar presión positiva, demostró una disminución de índice de apnea-hipopnea en 12,2 eventos / h en comparación con una reducción de 6,1/ h en el grupo con solo cambios en el estilo de vida como intervención¹⁰⁹.

En el brazo dedicado al SAHOS de los estudios SURMOUNT de tirzepatide, se documentó una disminución de hasta 58,7 % en el índice de hipopnea apnea, en pacientes con tirzepatide a dosis máximas toleradas, 10 o 15 mg semanales; también se registró una reducción en la carga de hipoxia y mejoría sintomática reflejada en la calidad de vida de los pacientes. El estudio no valoró la relación con eventos cardiovasculares⁷⁸.

La cirugía bariátrica como ya se mencionó es efectiva para la reducción de peso y sí se asocia con disminución en el índice de apnea-hipopnea, sin embargo, el efecto no es uniforme; hay una cantidad considerable de pacientes que luego de la cirugía y la reducción de peso persisten con igual carga de SAHOS, se plantea como explicación a este fenómeno que el exceso de peso no es la única vía etiopatogénica que genera apneas⁷⁷.

e. Hepatopatía

La pérdida de peso es la piedra angular del tratamiento en pacientes con hígado graso y obesidad. De hecho, se ha evidenciado que la disminución de peso lleva a una reducción del contenido de triglicéridos en los hepatocitos y mejora los índices de actividad valorado por biopsias^{26,109}.

El porcentaje de pérdida de peso recomendado para personas en las que se evidencia esteatohepatitis por biopsia es de 10 %²⁶.

De igual forma que en la población general el pilar en el manejo de la obesidad es el déficit calórico asociado a cambios en el estilo de vida^{26,73,148}.

Naltrexona bupropión no tiene estudios propiamente en hepatopatía, si se ha evidenciado una disminución en niveles séricos de enzimas hepáticas; sin embargo, no se ha estudiado su impacto directo con estudios histopatológicos^{26,109}.

Múltiples estudios respaldan la disminución de transaminasas y reducción en el contenido graso del hígado valorado por biopsias²⁶. Por ejemplo, uno de ellos comparó tres grupos, un grupo control con restricción calórica sin una composición nutricional específica, otro grupo con una composición similar a la dieta mediterránea y un último grupo con orlistat; evidenció una disminución mayor del contenido de grasa hepática medido por resonancia magnética, en el grupo con orlistat¹⁰⁰.

En un estudio LEAN que valora al liraglutide, se documentó que 39 % de los pacientes con tratamiento cumplió con criterios histológicos resolución de NASH en comparación con un 9 % en el grupo con placebo^{26,109,116}. Su efecto es independiente del peso¹⁰⁹.

Estudio con dosis diarias de 0.1, 0.2 y 0.4 mg de semaglutide con resolución de NASH (esteatohepatitis no alcohólica) fue de 40 %, 36 % y 59 % respectivamente vs. 17 % en placebo; en este estudio no se documentó beneficios en términos de disminución en el grado de fibrosis^{26,109,149}.

Por lo anterior la evidencia soporta a los agonistas de GLP 1 como el tratamiento farmacológico óptimo para manejo de peso en pacientes con hígado graso o esteatohepatitis¹⁰⁹.

Con respecto a los procedimientos endoscópicos hay resultados alentadores. El balón gástrico tiene estudios que evidencian mejoría en la esteatosis y en índices de actividad de 79 % y 83 % respectivamente. La manga gástrica realizada vía endoscópica también evidenció mejoría de los índices de actividad y riesgos de fibrosis²⁶.

La cirugía bariátrica también tiene altos porcentajes de resolución del hígado graso no alcohólico y regresión de la fibrosis, 84 % y 70 % en un seguimiento a 5 años, cabe mencionar que sin diferencias estadísticamente significativas entre la manga gástrica y la Y en Roux. Sin embargo, sopesan los riesgos quirúrgicos propios de estos procedimientos y, particularmente, en esta población existe el riesgo de falla hepática aguda, asociado a la pérdida súbita de peso con posibilidad de desnutrición proteica y con exceso de lipólisis con aumento en el metabolismo hepático de ácidos grasos de cadena larga²⁶.

Conclusiones

El estado de inflamación crónica de bajo grado es uno de los elementos que vinculan la obesidad con diversas patologías crónicas no transmisibles como la enfermedad cardiovascular, cáncer, hepatopatía, asma de difícil control y diabetes, con la que tiene un traslape significativo en sus vías fisiopatológicas.

La evidencia es contundente en que el pilar son los cambios en estilos de vida, idealmente abordados de forma multidisciplinaria, con un especialista en nutrición que optimice la dieta para alcanzar déficits calóricos de entre 500 a 1000 kcal.

Paralelamente, la prescripción del ejercicio de forma que al menos se realicen 150 minutos de actividad física de moderada intensidad, por semana, y, adicionalmente, ejercicio de resistencia. Finalmente, es esencial en esta triada la participación de psicología con terapia idealmente cognitivo conductual que les ofrezca a los individuos herramientas para modificar su comportamiento y también trabajar frustraciones y trastornos de imagen corporal.

Los cambios intensivos del estilo de vida pueden no alcanzar la magnitud de pérdida de peso necesaria para obtener el óptimo beneficio metabólico y en este punto es donde cobran importancia las terapias farmacológicas y estrategias invasivas. En el entendido que se deben mantener los cambios en estilo de vida en conjunto tanto con fármacos como con intervenciones.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la familia de fármacos con mejor perfil de eficacia, efectos adversos, e, incluso, menor interacción con otros medicamentos son los agonistas de GLP-1. Estas moléculas tienen su actividad principalmente en SNC, suprimiendo el apetito. En orden ascendente de porcentaje de pérdida de peso está el liraglutide, el semaglutide y finalmente el tirzepatide. Su beneficio no se limita a la pérdida de peso, sino que se asocia a mayores disminuciones de hemoglobina glicada, cifras tensionales y en el caso de semaglutide y tirzepatide con evidencia de menor muerte por eventos cardiovasculares y menor progresión de enfermedad renal.

Otros fármacos aprobados por la FDA podrían tener uso en situaciones particulares. La fentermina-topiramato que, entre estos tiene mayor efectividad; sin embargo, <10% podría

utilizarse en pacientes con sobrepeso u obesidad grado 1 sin enfermedad cardiovascular. El orlistat podría ser una opción en pacientes con datos de hígado graso y la naltrexona-bupropion en sujetos con depresión y en proceso de cesación de fumado. No obstante, en todos los casos son segundas opciones frente a los análogos de GLP-1.

A pesar de que el tirzepatide logró pérdidas de peso $> 25\%$ en una cantidad significativa de los sujetos que lo recibieron, hasta el momento la intervención más eficaz sigue siendo la cirugía bariátrica, no solo en términos de pérdida de peso, sino también en remisión de HTA, DM y disminución de riesgo cardiovascular. Los procedimientos endoscopios son un intermedio en términos de eficacia, tienen un papel principalmente como alternativa en pacientes que no son candidatos por su riesgo a una cirugía o que se rehúsan a la misma, o como puente para mejorar el perfil del paciente ante una posible cirugía, aunque la evidencia sobre esto es aún escasa.

Las cirugías bariátricas, o también conocidas como metabólicas, asocian un riesgo de mortalidad perioperatorio de 0,1 a 0,3 %; las complicaciones agudas son por fuga, infección, obstrucción intestinal o eventos trombóticos. A largo plazo hay complicaciones anatómicas como hernias o estrecheces; empero, son de particular importancia los déficits nutricionales y sus consecuencias que pueden ser prevenidos con suplementación y asesoría nutricional, además podrían ser monitorizados en el seguimiento del paciente.

El seguimiento de estos pacientes en todo momento debe ser cercano, en las primeras fases al menos mensual y una vez alcanzada la meseta de la pérdida de peso se puede disminuir la frecuencia y se debe mantener control al menos por 2 años.

Recomendaciones

1. Abordaje multidisciplinario, idealmente en una clínica donde el personal de salud involucrado se enfoque en estos pacientes y esté en formación constante con respecto a esta enfermedad.
2. Deben formar parte de este grupo nutricionistas, terapeutas físicos, psicólogos y médicos internistas o endocrinólogos, cirujanos generales con experiencia en cirugía bariátrica y gastroenterólogos.
3. Son candidatos todos los pacientes con:
 - A. IMC > 30
 - B. IMC > 27 + comorbilidades
 - C. Circunferencia abdominal > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres
4. Se debe descartar comorbilidades asociadas: HTA, DM, esteatosis hepática y enfermedad renal crónica.
5. El pilar del tratamiento en todos los pacientes son los cambios en estilo de vida por lo que todos deben pasar por una fase de 6 meses de seguimiento mensual.
6. En el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad grado 1 que logren una pérdida de peso mayor o igual 5 % pueden continuar con el seguimiento sin necesidad de escalar en las medidas antiobesidad.
7. En el caso de pacientes que no logren una pérdida de peso del 5 % o en pacientes con IMC con pérdida de peso menor al 10 %, se agrega tratamiento farmacológico.
8. La primera opción dentro de los tratamientos farmacológicos es el tirzepatide; sin embargo, al no estar disponible en el país la siguiente opción es el semaglutide en una dosis de 2 mg SC c/ sem (la dosis optima es de 2,4mg sin embargo no se cuenta con esta presentación (wegory) en el país, por lo que lo más cercano sería 2 mg con ozempic). Están disponibles en el país naltrexona-bupropion que podría ser útil en sujetos con depresión o en proceso de cesación de fumado, y el orlistat que podría ser útil en pacientes con datos de hígado graso. Las dosis recomendadas son:
 - A. El semaglutide se empieza con dosis bajas de 0,25 mg /sem que se van titulando de acuerdo con la tolerancia. Se duplica la dosis cada 4 semanas, a la semana 17 si ha tenido buena tolerancia, debería estar con dosis máximas toleradas.
 - B. La naltrexona-bupropion se inicia una tableta (8/90mg) al día por una semana, en la segunda semana pasa a 1 tableta BID y se sube una tableta por semana hasta llegar a 2 tabletas BID.

- C. La dosis de Orlistat es una tableta TID (con cada comida).
9. Son tratamientos crónicos por lo que la dosis máxima tolerada se debe mantener en el tiempo.
 10. En caso de no alcanzar pérdidas de peso indicadas de acuerdo con IMC el siguiente paso es la cirugía bariátrica.
 11. En caso de muy alto riesgo quirúrgico se puede valorar la posibilidad de balón gástrico y/o gastrostomía endoscópica.
 12. La elección de procedimiento quirúrgico depende del entrenamiento de los cirujanos, los procedimientos con mayor evidencia son la gastrectomía en manga y la Y en Roux.
 13. Posterior a la cirugía, se debe mantener un seguimiento cercano, tanto médico como nutricional, para prevenir deficiencias nutricionales.

Referencias bibliográficas

1. Bischoff SC, Schweinlin A. Obesity therapy. *Clin Nutr ESPEN*. Agosto de 2020;38:9-18.
2. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ells L, et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Adults Developed in Collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts*. 2023;16(1):11-28.
3. Jastreboff AM, Le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 6 de marzo de 2025;392(10):958-71.
4. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*. 28 de noviembre de 2023;330(20):2000.
5. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 22 de mayo de 2020;126(11):1477-1500.
6. Staynor JMD, Smith MK, Donnelly CJ, Sallam AE, Ackland TR. DXA reference values and anthropometric screening for visceral obesity in Western Australian adults. *Sci Rep*. 30 de octubre de 2020;10(1):18731.
7. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Septiembre de 2019;7(9):715-725.
8. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-1645.
9. Porterfield F, Shapoval V, Langlet J, Samouda H, Stanford FC. Digital Biometry as an Obesity Diagnosis Tool: A Review of Current Applications and Future Directions. *Life*. 28 de julio de 2024;14(8):947.
10. Chaves LGCDM, Gonçalves TJM, Bitencourt AGV, Rstom RA, Pereira TR, Velludo SF. Assessment of body composition by whole-body densitometry: what radiologists should know. *Radiol Bras*. Octubre de 2022;55(5):305-311.

11. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res.* Noviembre de 2018;148(5):648-658.
12. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25 de mayo de 2021 [citado 9 de marzo de 2025];143(21). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000973>
13. Meredith-Jones K, Taylor R, Brown R, Cooke R, Vlietstra L, Manning P, et al. Age- and sex-specific visceral fat reference cutoffs and their association with cardio-metabolic risk. *Int J Obes.* Abril de 2021;45(4):808-817.
14. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Value of Body Mass Index in the Diagnosis of Obesity According to DEXA in Well-controlled RA Patients. *Reumatol Clínica Engl Ed.* Enero de 2017;13(1):17-20.
15. Neeland IJ, Grundy SM, Li X, Adams-Huet B, Vega GL. Comparison of visceral fat mass measurement by dual-X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in a multiethnic cohort: the Dallas Heart Study. *Nutr Diabetes.* 18 de julio de 2016;6(7):e221-e221.
16. Doyle SL, Bennett AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutr Res.* Marzo de 2013;33(3):171-179.
17. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* Agosto de 2017;11(8):215-225.
18. Seo MW, Kim JY. Metabolically unhealthy phenotype in adults with normal weight: Is cardiometabolic health worse off when compared to adults with obesity? *Obes Res Clin Pract.* Marzo de 2023;17(2):116-121.
19. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. *JAMA.* 20 de agosto de 2024;332(7):571.
20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 21 de julio de 2022;387(3):205-216.
21. Kantowski T, Schulze Zur Wiesch C, Aberle J, Lautenbach A. Obesity management: sex-specific considerations. *Arch Gynecol Obstet.* 8 de febrero de 2024;309(5):1745-1752.

22. Salas GG, Quesada DQ. Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de Costa Rica entre los 20 y 65 años agrupados por sexo: resultados del Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud. *Nutr Hosp*.
23. Short KS. Child Poverty: Definition and Measurement. *Acad Pediatr*. Abril de 2016;16(3):S46-S51.
24. Stehl J, Depenbusch L, Vollmer S. Global poverty and the cost of a healthy diet. *Food Policy*. Abril de 2025;132:102849.
25. Calzada PJ, Anderson-Worts P. The Obesity Epidemic: Are Minority Individuals Equally Affected? *Prim Care Clin Off Pract*. Junio de 2009;36(2):307-317.
26. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. *Semin Liver Dis*. Noviembre de 2021;41(4):435-447.
27. Fasano A. The Physiology of Hunger. Ingelfinger JR, Lee CD, editores. *N Engl J Med*. 23 de enero de 2025;392(4):372-381.
28. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 6 de septiembre de 2021;12:706978.
29. Loos RJJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. Febrero de 2022;23(2):120-133.
30. Azemi AK, Mutalub YB, Abdulwahab M, Rasool AHG, Mustapha S, Suhaimi SQA, et al. Obesity-driven hunger: From pathophysiology to intervention. *Obes Med*. Marzo de 2025;54:100588.
31. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 1 de junio de 2017;10(6):679-689.
32. Cifuentes L, Acosta A. Homeostatic regulation of food intake. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Febrero de 2022;46(2):101794.
33. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 19 de enero de 2017;376(3):254-266.
34. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. Septiembre de 2019;15(9):507-524.
35. Asgari R, Caceres-Valdiviezo M, Wu S, Hamel L, Humber BE, Agarwal SM, et al. Regulation of energy balance by leptin as an adiposity signal and modulator of the reward system. *Mol Metab*. Enero de 2025;91:102078.
36. Kirichenko TV, Markina YV, Bogatyreva AI, Tolstik TV, Varaeva YR, Starodubova AV. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity.
37. Hubert A, Bochenek ML, Schütz E, Gogiraju R, Münzel T, Schäfer K. Selective

- Deletion of Leptin Signaling in Endothelial Cells Enhances Neointima Formation and Phenocopies the Vascular Effects of Diet-Induced Obesity in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Septiembre de 2017;37(9):1683-1697.
38. Park HK, Ahima RS. Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J.* 2013;37(6):404.
 39. Alhabeeb H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsu hail A, AlRajhi S, et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients.* 31 de enero de 2021;13(2):481.
 40. Gupta D, Ogden SB, Shankar K, Varshney S, Zigman JM. "A LEAP 2 conclusions? Targeting the ghrelin system to treat obesity and diabetes". *Mol Metab.* Abril de 2021;46:101128.
 41. Paz-Filho G, Mastronardi C, Wong ML, Licinio J. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(9):549.
 42. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol.* Febrero de 2022;179(4):557-70.
 43. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* Marzo de 2022;57:101351.
 44. Deloos e E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat Rev Endocrinol.* Abril de 2019;15(4):238-50.
 45. Ladenheim E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther.* Marzo de 2015;1867.
 46. Stice E, Yokum S, Burger KS, Epstein LH, Small DM. Youth at Risk for Obesity Show Greater Activation of Striatal and Somatosensory Regions to Food. *J Neurosci.* 23 de marzo de 2011;31(12):4360-4366.
 47. Papatriantafyllou E, Efthymiou D, Zoumbaneas E, Popescu CA, Vassilopoulou E. Sleep Deprivation: Effects on Weight Loss and Weight Loss Maintenance. *Nutrients.* 8 de abril de 2022;14(8):1549.
 48. Chaput JP, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, Da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* Febrero de 2023;19(2):82-97.
 49. Anazco D, Acosta A, Cathcart-Rake EJ, D'Andre SD, Hurtado MD. Weight-centric prevention of cancer. *Obes Pillars.* Junio de 2024;10:100106.
 50. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK,

- et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. Noviembre de 2015;64(11):1744-1754.
51. Auteri M, Zizzo MG, Serio R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation. *Pharmacol Res*. Marzo de 2015;93:11-21.
 52. Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, Pérez-Brocal V, Moya A, Portero-Otin M, et al. Gut bacterial ClpB-like gene function is associated with decreased body weight and a characteristic microbiota profile. *Microbiome*. Diciembre de 2020;8(1):59.
 53. Boutari C, DeMarsilis A, Mantzoros CS. Obesity and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Agosto de 2023;202:110773.
 54. Uti DE, Atangwho IJ, Omang WA, Alum EU, Obeten UN, Udeozor PA, et al. Cytokines as key players in obesity low grade inflammation and related complications. *Obes Med*. Marzo de 2025;54:100585.
 55. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Agosto de 2023;402(10402):613-626.
 56. Uti DE, Atangwho IJ, Omang WA, Alum EU, Obeten UN, Udeozor PA, et al. Cytokines as key players in obesity low grade inflammation and related complications. *Obes Med*. Marzo de 2025;54:100585.
 57. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Massey CV, Fan TM, et al. Cardiac Morphology and Left Ventricular Function in Normotensive Morbidly Obese Patients With and Without Congestive Heart Failure, and Effect of Weight Loss. *Am J Cardiol*. Septiembre de 1997;80(6):736-740.
 58. Warnes CA, Roberts WC. The heart in massive (more than 300 pounds or 136 kilograms) obesity: Analysis of 12 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol*. Noviembre de 1984;54(8):1087-1091.
 59. Lopaschuk GD, Folmes CDL, Stanley WC. Cardiac Energy Metabolism in Obesity. *Circ Res*. 17 de agosto de 2007;101(4):335-347.
 60. Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. Octubre de 2016;1861(10):1555-1568.
 61. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure:

- epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res.* Octubre de 2014;164(4):345-356.
62. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of Regional Fat Distribution to Left Ventricular Structure and Function. *Circ Cardiovasc Imaging.* Septiembre de 2013;6(5):800-807.
 63. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* Mayo de 2010;55(21):2319-2327.
 64. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Septiembre de 2014;12(9):1099-110.
 65. Wang TJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 24 de noviembre de 2004;292(20):2471.
 66. Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 13 de marzo de 2008;29(18):2227-2233.
 67. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* Octubre de 2017;70(16):2022-2035.
 68. Sabbag A, Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Glikson M, Biton Y, et al. Predictors and Risk of Ventricular Tachyarrhythmias or Death in Black and White Cardiac Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* Agosto de 2016;2(4):448-455.
 69. Messerli FH. Overweight and Sudden Death: Increased Ventricular Ectopy in Cardiopathy of Obesity. *Arch Intern Med.* 1 de octubre de 1987;147(10):1725.
 70. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol.* Mayo de 1995;75(14):956-959.
 71. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol.* 21 de abril de 2023;14:1161521.
 72. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, Le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *The Lancet.* Enero de 2022;399(10322):394-405.
 73. Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res.* 7 de agosto de 2023;119(9):1787-1798.
 74. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr*

- Allergy Asthma Rep. Diciembre de 2021;21(12):46.
75. Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med*. Octubre de 2010;335.
 76. Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O, Mazzarella G, et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther*. Abril de 2017;43:20-5.
 77. Messineo L, Bakker JP, Cronin J, Yee J, White DP. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev*. Diciembre de 2024;78:101996.
 78. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2024;391(13):1193-1205.
 79. Ramírez Molina VR, Masa Jiménez JF, Gómez De Terreros Caro FJ, Corral Peñafiel J. Effectiveness of different treatments in obesity hypoventilation syndrome. *Pulmonology*. 30 de noviembre de 2020;26(6):370-377.
 80. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 de enero de 2023;324(1):E24-E41.
 81. Yau K, Kuah R, Cherney DZI, Lam TKT. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances. *Nat Rev Endocrinol*. Junio de 2024;20(6):321-335.
 82. Chen Y, Dabbas W, Gangemi A, Benedetti E, Lash J, Finn PW, et al. Obesity Management and Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. Julio de 2021;41(4):392-402.
 83. Ríos-Prego M, Anibarro L, Sánchez-Sobrino P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med*. Agosto de 2019;12:299-304.
 84. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health*. 7 de septiembre de 2021;18(18):9434.
 85. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin*. 4 de marzo de 2023;39(3):351-365.
 86. Guarnotta V, Giordano C, Reimondo G. Who and how to screen for endogenous hypercortisolism in type 2 diabetes mellitus or obesity. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1 de octubre de 2024 [citado 24 de abril de 2025]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40618-024-02455-7>
 87. Dubern B, Mosbah H, Pigeyre M, Clément K, Poitou C. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*. febrero de 2022;83(1):63-72.

88. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Febrero de 2015;100(2):342-62.
89. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* Noviembre de 2007;9(6):799-812.
90. Messerli FH, Bell DSH, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. Body Weight Changes with β -Blocker Use: Results from GEMINI. *Am J Med.* Julio de 2007;120(7):610-615.
91. Maayan L, Correll CU. Weight Gain and Metabolic Risks Associated with Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Diciembre de 2011;21(6):517-535.
92. Parra-Rodriguez L, O'Halloran JA. HIV and obesity: updates in management strategies. *Curr Opin HIV AIDS.* Marzo de 2023;18(2):68-74.
93. Dupont E, Yombi JC. Antiretroviral therapy and weight gain in antiretroviral treatment-experienced HIV patients: A review. *Aids Rev.* 27 de julio de 2023;25(1):10476.
94. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Löw T, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life—a prospective study. *Int J Obes.* Abril de 2012;36(4):614-624.
95. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-Term Weight Loss Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 de junio de 2021;106(7):1854-1866.
96. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Junio de 2020;8(6):477-489.
97. Singh N, Stewart RAH, Benatar JR. Intensity and duration of lifestyle interventions for long-term weight loss and association with mortality: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* Agosto de 2019;9(8):e029966.
98. Oussaada SM, Van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, Van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* Marzo de 2019;92:26-36.
99. Varkevisser RDM, Van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* Febrero de 2019;20(2):171-211.
100. Feng X, Lin Y, Zhuo S, Dong Z, Shao C, Ye J, et al. Treatment of obesity and

- metabolic-associated fatty liver disease with a diet or orlistat: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* Abril de 2023;117(4):691-700.
101. Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H, et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging.* Julio de 2021;25(7):824-853.
 102. Wu T, Gao X, Chen M, Van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev.* Mayo de 2009;10(3):313-323.
 103. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med.* 6 de mayo de 2021;384(18):1719-1730.
 104. O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, Lennon O, Perrotta C. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. *Obes Rev.* Febrero de 2021;22(2):e13137.
 105. Duan D, Kim LJ, Jun JC, Polotsky VY. Connecting insufficient sleep and insomnia with metabolic dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* Enero de 2023;1519(1):94-117.
 106. Varkevisser RDM, Van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* Febrero de 2019;20(2):171-211.
 107. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology.* Noviembre de 2022;163(5):1198-1225.
 108. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 de enero de 2024;331(1):38-48.
 109. Pedersen SD, Manjoo P. Pharmacotherapy for obesity management.
 110. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *The Lancet.* Abril de 2023;401(10382):1116-1130.
 111. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* Marzo de 2000;20(3):270-279.
 112. Hritani R, Al Rifai M, Mehta A, German C. Obesity management for cardiovascular disease prevention. *Obes Pillars.* Septiembre de 2023;7:100069.

113. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity*. Febrero de 2012;20(2):330-342.
114. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 6 de enero de 2021;10(1):14-30.
115. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. Enero de 2018;1411(1):106-119.
116. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. Marzo de 2022;57:101351.
117. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2 de julio de 2015;373(1):11-22.
118. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016;375(4):311-322.
119. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr*. 30 de marzo de 2023;32(1):25-45.
120. Kuitunen I. Exposure to GLP -1 receptor agonists in early pregnancy did not increase the risk of congenital malformations. *Acta Paediatr*. Diciembre de 2024;113(12):2682-2683.
121. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 1 de febrero de 2024;184(2):144.
122. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11 de enero de 2022;327(2):138-150.
123. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 5 de agosto de 2021;385(6):503-515.
124. Wen J, Nadora D, Bernstein E, How-Volkman C, Truong A, Akhtar M, et al. Semaglutide Versus Other Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus [Internet]*. 9 de septiembre de 2024 [citado 21 de abril de 2025]; Disponible en:

<https://www.cureus.com/articles/278907-semaglutide-versus-other-glucagon-like-peptide-1-agonists-for-weight-loss-in-type-2-diabetes-patients-a-systematic-review-and-meta-analysis>

125. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract.* Julio de 2016;22(7):842-884.
126. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am.* Enero de 2018;102(1):49-63.
127. Singh S, De Moura DTH, Khan A, Bilal M, Chowdhry M, Ryan MB, et al. Intra-gastric Balloon Versus Endoscopic Sleeve Gastroplasty for the Treatment of Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* Agosto de 2020;30(8):3010-3029.
128. Dolan RD, Schulman AR. Endoscopic Approaches to Obesity Management. *Annu Rev Med.* 27 de enero de 2022;73(1):423-438.
129. Král J, Machytka E, Horká V, Selucká J, Doleček F, Špičák J, et al. Endoscopic Treatment of Obesity and Nutritional Aspects of Bariatric Endoscopy. *Nutrients.* 26 de noviembre de 2021;13(12):4268.
130. Loo JH, Lim YH, Seah HL, Chong AZQ, Tay KV. Intra-gastric Balloon as Bridging Therapy Prior to Bariatric Surgery for Patients with Severe Obesity (BMI \geq 50 kg/m²): a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* Febrero de 2022;32(2):489-502.
131. Abdulla M, Mohammed N, AlQamish J. Overview on the endoscopic treatment for obesity: A review. *World J Gastroenterol.* 28 de octubre de 2023;29(40):5526-42.
132. Shetye B, Hamilton FR, Bays HE. Bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars.* Junio de 2022;2:100015.
133. Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, et al. Long-term Outcomes of Bariatric Surgery: A National Institutes of Health Symposium. *JAMA Surg.* 1 de diciembre de 2014;149(12):1323.
134. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, Arterburn DE, Simonson DC, Gourash WF, et al. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 27 de febrero de 2024;331(8):654-664.
135. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* Julio de 2024;30(7):2058-2066.

136. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 11 de julio de 2024;391(2):109-121.
137. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Noviembre de 2022;10(11):774-785.
138. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 31 de agosto de 2017;377(9):839-848.
139. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660-664.
140. Sheetz KH, Gerhardinger L, Dimick JB, Waits SA. Bariatric Surgery and Long-term Survival in Patients With Obesity and End-stage Kidney Disease. *JAMA Surg*. 1 de julio de 2020;155(7):581-588.
141. Ebadinejad A, Shahshahani M, Hosseinpanah F, Ghazy F, Khalaj A, Mahdavi M, et al. Comparison of hypertension remission and relapse after sleeve gastrectomy and one-anastomosis gastric bypass: a prospective cohort study. *Hypertens Res*. Mayo de 2023;46(5):1287-1296.
142. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 18 de abril de 2024;390(15):1394-1407.
143. Cannata A, McDonagh TA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. O'Malley PG, editor. *N Engl J Med*. 9 de enero de 2025;392(2):173-184.
144. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 30 de enero de 2025;392(5):427-437.
145. Van Veldhuisen SL, Gorter TM, Van Woerden G, De Boer RA, Rienstra M, Hazebroek EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 21 de mayo de 2022;43(20):1955-1969.
146. Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DFM, Hasegawa K. Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation. *J Am Coll Cardiol*. Marzo de 2016;67(8):895-903.
147. Esparham A, Mehri A, Hadian H, Taheri M, Anari Moghadam H, Kalantari A, et al.

The Effect of Bariatric Surgery on Patients with Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* Diciembre de 2023;33(12):4125-4136.

148. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol.* 16 de enero de 2023;13:1087260.
149. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 25 de marzo de 2021;384(12):1113-1124.