

Enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente con obesidad

Diagnostic and treatment approach of obese patient / Enfoque Diagnóstico E Terapêutico Do Paciente Com Obesidade

Alex Ramírez Rincón¹, Paula Andrea Mesa Martínez², Claudia Monsalve Arango³, Natalia Aristizábal Henao⁴

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública, con prevalencia creciente en todo el mundo, que acarrea una importante morbilidad, lo cual ha llevado a su reconocimiento como entidad nosológica independiente. Colombia no escapa a esta situación y reporta una prevalencia de adultos obesos del 51.2% en 2010. Varios elementos influyen en el comportamiento epidemiológico del sobrepeso y la obesidad: aspectos genéticos, étnicos, metabólicos, ambientales, políticos y rasgos socioculturales, entre otros. La asociación de la obesidad con múltiples patologías es cada vez más evidente, no sólo porque aumenta de forma considerable el riesgo cardiovascular, sino, también, porque causa afecciones pulmonares, gastrointestinales y osteoarticulares. A la fecha, el índice de masa corporal es el parámetro que permiten la definición y clasificación del sobrepeso y la obesidad. Medidas alternativas, como la circunferencia abdominal, se han planteado como predictores de morbilidad independientes. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de la obesidad y la imprecisión de los métodos clasificatorios para estimar el riesgo cardiovascular e identificar al paciente candidato a tratamiento, es una decisión clínica importante. El enfoque terapéutico del paciente con obesidad debe dirigirse a la intervención de los factores de riesgo modificables y está basado fundamentalmente en los cambios en el estilo de vida, complementado con la farmacoterapia en algunos pacientes, sin desconocer la opción quirúrgica en pacientes que cumplan ciertos criterios. Sin embargo, sólo será la prevención multidimensional lo que combatirá la conversión de la obesidad en una verdadera pandemia.

Palabras clave: obesidad; sobrepeso; índice de masa corporal; diagnóstico; terapéutica.

ABSTRACT

Obesity is a public health issue with growing prevalence worldwide, which leads to morbi-mortality and has given rise to its recognition as an independent nosological entity. Colombia reports a prevalence of obese adults of 51.2% in 2010. Several elements influence the epidemiology of overweight and obesity including genetic, ethnic, metabolic, environmental, political, and social aspects, amongst many others. The association of obesity with multiple pathologies is more evident as time goes by, not only because it increases the risk of cardiovascular disease, but because it also causes pulmonary, gastrointestinal, and osteoarticular disorders. To date, body mass index is the parameter used to determine and classify overweight and obesity. Alternative measurements, such as waist circumference, have been proposed as independent predictors of morbidity. Considering the high prevalence of obesity and the poor precision of the classification methods to estimate cardiovascular risk, it is an important clinical decision to identify the patient who is candidate for treatment. The therapeutic approach in obese patients should focus on correcting the modifiable risk factors, and is fundamentally based on making changes in life style, which may be complemented with medication and surgery

Fecha de recibido:

2 de agosto de 2013

Fecha de aprobación:

27 de octubre de 2013

1. Médico Internista. Hospital Pablo Tobón Uribe, Programa Obesidad Coomeva Medicina Prepagada. Programa Cirugía Bariátrica Clínica Las Vegas. Medellín, Colombia
2. Médica General. Programa de protección renal EPS Sura. Medellín, Colombia
3. Médica Internista. Clínica Universitaria Bolivariana. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
4. Médica Internista. Clínica Universitaria Bolivariana, Hospital Pablo Tobón Uribe. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana-Universidad CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia: Natalia Aristizábal Henao. Correo electrónico: naty_aristizabal@yahoo.com

in certain patients. However, only multidisciplinary prevention will effectively avert obesity from becoming pandemic.

Key words: obesity; overweight; body mass index; therapeutics; diagnosis.

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública, com prevalência crescente em todo mundo, que arca uma importante morbimortalidade, o qual levou a seu reconhecimento como entidade nosológica independente. A Colômbia não escapa a esta situação e reporta uma prevalência de adultos obesos de 51.2% em 2010. Vários elementos influem no comportamento epidemiológico do sobrepeso e a obesidade: aspectos genéticos, étnicos, metabólicos, ambientais, políticos e rasgos socioculturais, entre outros. A associação da obesidade com múltiplas patologias é cada vez mais evidente, não só porque aumenta de forma considerável o risco cardiovascular, senão, também, porque causa afecções pulmonares, gastrointestinais e osteoarticulares. À data, o índice de massa corporal é o parâmetro que permitem a definição e classificação do sobrepeso e a obesidade. Medidas alternas, como a circunferência abdominal, propuseram-se como preditores de morbidade independentes. Tendo em conta a alta prevalência da obesidade e a imprecisão dos métodos classificatórios para estimar o risco cardiovascular e identificar o paciente candidato a tratamento, é uma decisão clínica importante. O enfoque terapêutico do paciente com obesidade deve dirigir-se à intervenção dos fatores de risco modificáveis e está baseado fundamentalmente nas mudanças no estilo de vida, complementado com a fármaco-terapia em alguns pacientes, sem desconhecer a opção cirúrgica em pacientes que cumpram certos critérios. No entanto, só será a prevenção multidimensional o que combaterá a conversão da obesidade numa verdadeira pandemia.

Palavras chave: obesidade; sobrepeso; índice de massa corporal; terapêutica; diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

El aumento paulatino en la incidencia y prevalencia de la obesidad en el contexto mundial, ha traído consigo múltiples sucesos, entre ellos su reconocimiento como entidad nosológica independiente y su identificación como problema de salud pública. Dicho fenómeno motiva un estudio diagnóstico y terapéutico que, a la vez, es la motivación principal para estructurar un artículo de revisión que permita establecer unas directrices en la identificación, comprensión e intervención útil para los pacientes. Producto de una amplia revisión de la literatura se intentan consolidar varios aspectos con el propósito de que estén a la vanguardia de esta nueva enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, “paradigma nada envidiable en obesidad”, el primer nivel de atención presenta cifras alarmantes. Su

población adulta con sobrepeso y obesidad es mayor al 68%; por su parte, niños y adolescentes logran un 33%¹⁻³. Cerca del 40% de los hombres adultos y el 30% de las mujeres tienen sobrepeso, mientras el 36% del total de la población tiene algún grado de obesidad³. Por su parte, Canadá cuenta con un 44% de sobrepeso en los hombres y un 30% en las mujeres e Inglaterra 42% y 32%, respectivamente. En los niveles de obesidad, Canadá alcanza un 24% e Inglaterra un 26%⁴. Latinoamérica presenta un ascenso paralelo de sus estadísticas, con un incremento del 40% en la última década; muestra de ello es México, segundo en prevalencia en el ámbito mundial, seguido de Estados Unidos y primero en índices de crecimiento poblacional con estas características⁵.

En Colombia se cuenta con estadísticas confiables, derivadas de la Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia, con representatividad urbana y rural⁶. La población entre los 5 y los 17 años presenta una prevalencia de sobrepeso

y obesidad del 17.5%, con un incremento del 25.9% en el último quinquenio. Por su parte, los adultos afectados por esta entidad entre 18 y 64 años, aumentaron de 45.9% en 2005 al 51.2% en 2010; con evidente diferencia de géneros (55.2% mujeres vs 45.6% hombres). La mayor prevalencia del exceso de peso se presenta en el área urbana, 52.5% en el caso de los adultos. Los departamentos con mayor prevalencia son San Andrés y Providencia (65%), Guaviare (62.1%), Guainía (58.9%), Vichada (58.4%) y Caquetá (58.8%)⁶.

En cuanto a Medellín, según el estudio de Caracterización de la seguridad alimentaria y nutricional, se revelan datos que difieren sutilmente con el panorama nacional; éstos permiten un acercamiento a las estadísticas locales. De lo anterior cabe resaltar algunos aspectos puntuales: el 17% de la población en Medellín padece de obesidad. El porcentaje de sobrepeso es mayor en hombres que en mujeres (36.4% vs 33%), mientras que la obesidad, por el contrario, es mayor en mujeres que en hombres (19.9% vs 11.9%). El sobrepeso se incrementa después de los treinta años: entre 31-40 años de 38.5% y en los de 45-69 años de 41.5%⁷.

Son múltiples los elementos que fomentan el comportamiento epidemiológico del sobrepeso y la obesidad en nuestra población: aspectos genéticos y étnicos, influencia ambiental, oscilaciones de la economía mundial y local, cambios políticos, movimientos y desplazamientos, rasgos socioculturales, entre otros.

La asociación de la obesidad con varias patologías toma mayor fuerza. La probabilidad de complicaciones en obesidad es alta, entre las que se destacan la Diabetes mellitus (DM) tipo 2, Hipertensión arterial (HTA), Dislipidemia, eumopatía restrictiva, Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (Sahos) y Colelitiasis. La asociación es menor, pero sigue siendo importante con enfermedad coronaria, falla cardíaca, osteoartritis de rodillas, hiperuricemia y complicaciones asociadas con el embarazo. Se ha determinado un riesgo bajo de padecer cáncer, alteraciones de fertilidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP), lumbalgia crónica, defectos fetales y complicaciones anestésicas solamente por causa de padecer obesidad.

En un estudio colombiano de caracterización de población obesa sometida a cirugía bariátrica, con un total de 525 pacientes, se pudo precisar como comorbilidad más frecuente la HTA con un 56%, seguida por la dislipidemia con un 44.8%, la artropatía de miembros inferiores con 38.3%, el Sahos con 27%, la DM tipo 2 con 17% y el hipotiroidismo con 16.2%; las demás patologías tuvieron una prevalencia menor al 10%⁸; hallazgos que son congruentes con la literatura mundial.

Otros autores correlacionan el sobrepeso y la obesidad con el riesgo específico de mortalidad; sin embargo, las

clasificaciones han generado controversia. Un reciente estudio intenta consolidar la información disponible a través de un meta análisis, con el uso de la clasificación actualmente más aceptada (OMS 1990)⁴. Con un total de 97 artículos analizados (correspondientes a 2.88 millones de pacientes y más de 270.000 fallecimientos), los Hazard Ratio (HR) obtenidos fueron: sobrepeso 0.94; obesidad en cualquier grado 1.18; obesidad I 0.95; obesidad II y III 1.29. De esta manera, se infiere que la evidencia médica apunta cada vez más a la asociación directa e independiente de la obesidad con mortalidad por cualquier causa.

Estos aspectos, discutidos previamente, consolidan evidencia suficiente para destacar la obesidad como uno de los principales tópicos de salud pública para el siglo XXI; a partir de ello, alrededor del mundo surgen estrategias de prevención y tratamiento. En este sentido, en Colombia, el 14 de octubre de 2009, mediante la Ley 1355, se define la obesidad como una prioridad en salud pública, con las consecuentes medidas de control, atención y prevención⁹.

FISIOPATOLOGÍA

Etiología e historia natural de la obesidad

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que brindan una explicación parcial al suceso de la obesidad y su correlación directa o indirecta con procesos mórbidos; los elementos genéticos, metabólicos y ambientales son los de mayor trascendencia.

Los genes identificados en modelos animales y con correlación parcial o total en humanos, son: agouti, el gen de la leptina y su receptor, el gen de la carboxipeptidasa E y el gen tub¹⁰⁻¹²; la interacción de dichos genes ha sido probada en la creación de roedores transgénicos con la consecuente obesidad mórbida. Adicionalmente, se han identificado al menos 24 desórdenes genéticos específicos, de los cuales nueve son autosómicos dominantes, 10 autosómicos recesivos y cinco son ligados al X; los modelos mejor conocidos son los síndromes de Bardet-Biedl y Prader-Willi¹¹.

La concordancia entre gemelos, que puede alcanzar entre el 0.6 al 0.9 y la tendencia fenotípica familiar, son argumentos sólidos en favor de una carga genética importante en obesidad. Otros rasgos hereditarios son: peso basal, tasa metabólica, incremento en la oxidación de carbohidratos, resistencia a la insulina, respuesta térmica a la comida, porcentaje de grasa celular subcutánea, distribución de grasa corporal (efecto de esteroides gonadales), baja actividad simpática y actividad física espontánea^{13,14}.

Sobre el componente metabólico, se encuentra un desbalance entre el consumo y el gasto energético, factores

que, a su vez, se ven influenciados por un conglomerado de elementos, entre los cuales cabe enumerar: determinantes de gasto energético, metabolismo basal, temperatura corporal basal, respuesta térmica, porcentaje de grasa parda, ingesta de alimentos y actividad física¹³; dichos mecanismos, regulados por el sistema nervioso central y periférico, con diversos objetivos de acción en la economía corporal (tracto gastrointestinal, ejes hormonales) y componentes biológicos de acción específica (leptina, grelina, obestatina, monoaminas y neurotransmisores)¹⁴. Así mismo, es posible la homeostasis en el consumo de calorías gracias a la interacción entre estimuladores (neuropéptido Y, grelina, hormona concentradora de melanina, hormona relacionada con la hormona del crecimiento, norepinefrina, orexina A y orexina B), inhibidores (colecistocinina, enterostatina, péptido YY 3-36) y mediadores eferentes del apetito (sistema nervioso simpático por estímulo termogénico, glucocorticoides). El resultado de una alteración multimodal en esta homeostasis metabólica, trae consigo el saldo de exceso de peso.

La obesidad y el sobrepeso, ocasionalmente, cuentan con un sustrato inicial en etapas tempranas de la vida. Desde la etapa prenatal surgen situaciones que se destacan por elevar la probabilidad de aumento de peso infantil, entre ellas cabe enumerar mayor consumo de calorías y el tabaquismo por parte de la madre durante el periodo gestacional, además de Diabetes mellitus. Una baja talla y perímetro cefálico pequeño al nacer tienen relación con mayor riesgo de obesidad central en el tiempo; la lactancia, por su parte, parecía actuar como un elemento protector al sobrepeso; sin embargo, estudios recientes rechazan esta afirmación¹³⁹. Hasta el momento dicho aspecto sigue siendo tema para la controversia. La influencia de la obesidad durante la infancia es dependiente de la edad, en el caso de la infancia tardía y la adolescencia el peso superior al percentil 95 es un claro factor de riesgo para obesidad en la edad adulta¹⁵⁻²¹.

El género y factores asociados tienen relación con la aparición de obesidad; en relación con el género femenino cabe destacar tres de ellos: “efecto legado” del peso después del embarazo (ganancia de peso con respecto al peso basal previo a la gestación), consumo de anticonceptivos orales y menopausia²². En el género masculino tienen mayor efecto los cambios propios del estilo de vida, como es la disminución paulatina de la actividad física, lo que genera un desbalance entre el consumo y el gasto energético. En países como el Reino Unido, se cuenta con estudios que evidencian que la disminución del gasto energético tiene más trascendencia que el mayor consumo de calorías^{23,24}.

La sociedad contemporánea, en su búsqueda por “facilitar la vida”, obtiene una tendencia intrínseca a la promulgación del sedentarismo, sin distinción alguna

de edad o de género. Además, fenómenos propios de vanguardia, como lo son “las redes sociales” apoyan y difunden esta tendencia²⁵, con porcentajes de prevalencia asombrosamente coincidentes entre los individuos que interaccionan en dichos sitios virtuales.

Son múltiples los elementos de asociación entre los hábitos de alimentación y la patogénesis de la obesidad; tanto la subalimentación (por estilos de vida) como la sobrealimentación (por estilos de vida o, inclusive, por disciplinas deportivas) tienen un papel destacado^{26,27}. La menor frecuencia en el número de comidas al día, parece predisponer a sobrepeso; sin embargo, la evidencia en este sentido no es del todo contundente, lo que sí es claro es que el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos se altera con una relación inversa entre los niveles séricos y el número de comidas en un día; su explicación fisiológica radica en los pulsos de insulina que se originan en cada ingesta²⁸. Aspectos más sedimentados en correlación con el sobrepeso y la diabetes, son: dietas con alto contenido de grasas²⁹, alta ingesta de comidas rápidas (más de dos veces por semana), síndrome de “comedores nocturnos” (consumo mayor del 25% de la ingesta diaria, entre la última comida y la mañana siguiente), desorden de alimentación por “atracones”³⁰, entre otros.

Numerosos medicamentos pueden inducir ganancia de peso, entre ellos los grupos farmacológicos más destacados: psicoactivos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidiabéticos y hormonales³¹⁻³³. La Tabla 1 enumera los principales medicamentos relacionados.

Personas con discapacidades, físicas o mentales, también hacen parte de un grupo poblacional con riesgo de sobrepeso. Otros factores que influyen en la etiología y la historia natural son privación de sueño puesto que produce disminución sérica de la leptina y aumento de la grelina³⁴, suspensión del tabaquismo con un Odds Ratio (OR) de 2.4 en hombres y 2.0 en mujeres³⁵, e, inclusive, algunos agentes infecciosos como el adenovirus parecen tener una actuación en la fisiopatología de la obesidad³⁶.

Al retomar el aspecto genético es oportuno anotar que éste puede influir en el desarrollo de obesidad en tres vías y en diferentes épocas de la vida; la primera de ellas en la existencia de factores genéticos primarios que predisponen a la ganancia de peso (v.g déficit de leptina), la segunda en el efecto de genes de susceptibilidad a los factores ambientales que causan obesidad y la tercera en trastornos genéticos identificados que se caracterizan por desórdenes en la alimentación (v.g Síndrome de Prader-Willi)³⁷.

Cuando se hace referencia a etiologías secundarias de obesidad, es un abanico de posibilidades las que allí confluyen, las cuales se deben tener en cuenta cuando se hacen acercamientos iniciales a un paciente; lo anterior permitirá dar secuencia lógica al estudio.

Tabla 1. Medicamentos relacionados con ganancia de peso.

Grupo farmacológico	Medicamento
Antipsicóticos convencionales	Tioridazina
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona
Litio	Carbonato de litio
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, imipramina, nortriptilina
Inhibidores ISRS	Paroxetina
Otros antidepresivos	Mirtazapina
Anticonvulsivantes	Valproato, carbamazepina, gabapentin
Antidiabéticos	Insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas
Antihistamínicos	Ciproheptadina
Beta bloqueadores	Propanolol, metoprolol, atenolol
Hormonas esteroideas	Glucocorticoides
Progestágenos	Megestrol, medroxiprogesterona

La obesidad hipotalámica, por su parte, es resultado de una lesión ventromedial o de la región paraventricular del hipotálamo, o de la amígdala; dichas regiones cerebrales integran la información metabólica y la necesidad de alimentación; de manera específica cuando el hipotálamo ventromedial es afectado, el paciente desarrolla hiperfagia y la consecuente obesidad³⁸. Sus causas pueden ser trauma, tumor, enfermedad inflamatoria, cirugía de fosa posterior o incremento de la presión endocraneana.

El paciente con síndrome de Cushing presenta obesidad centrípeta como signo físico cardinal, en relación con el trastorno hormonal propio de esta entidad³⁹. El hipotiroidismo, dentro de sus manifestaciones clínicas, presenta el aumento de peso como una de ellas; sin embargo, es inusual que el sobrepeso derivado de una descompensación en este nivel, sea mayor al 5%⁴⁰. El síndrome de ovario poliquístico y el déficit de hormona de crecimiento, son otras alteraciones endocrinas que pueden tener correlación con obesidad y sobrepeso. La Tabla 2 consolida los principales factores etiológicos de la obesidad.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La relación establecida entre el peso en kilogramos, y el cuadrado de la talla en metros, es el parámetro que permite la definición y clasificación de obesidad. Dicho resultado es denominado Índice de Masa Corporal (IMC). En la Tabla 3 se encuentra la clasificación más aceptada en el contexto global¹.

Esta clasificación no tiene una correlación directa con el porcentaje de grasa corporal, argumento frecuentemente citado por aquellos detractores de este método.

Dos poblaciones víctimas de este sesgo son los atletas de alto rendimiento con incremento significativo de su tejido muscular y los ancianos, por su distribución de tejido graso. Aunque los métodos de pletismografía y absorbanza dual de energía, ofrecen una medida más confiable del total de la grasa corporal, éstos son poco prácticos y muy costosos.

Los errores frecuentes con el uso del IMC como método de clasificación, se ejemplifican en la denominada “Obesidad paradójica”. Este término alude a la relación inversa entre IMC y la mortalidad en pacientes con falla cardíaca, enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica^{41, 42}; las razones específicas de este fenómeno permanecen sin elucidar. Una de las hipótesis es la escasa utilidad del IMC como medida de baja sensibilidad para la detección de tejido adiposo y magro, la distribución de grasa y el nivel de actividad física.

Medidas alternas como la circunferencia abdominal, se han planteado como factor cardiovascular independiente del IMC, con variaciones significativas, según el grupo étnico y la localización geográfica^{43, 44}, (Tabla 4). Esta medida se fundamenta en la correlación directa de la circunferencia abdominal con el nivel de grasa intraabdominal (visceral) y ésta, a su vez, con el riesgo cardiovascular.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de la obesidad y la imprecisión de métodos como el IMC y la circunferencia abdominal para estimar el riesgo, identificar el paciente que requiere tratamiento es una decisión clínica importante. En países con un precedente histórico mayor de obesidad como Estados Unidos, hasta el 51.3% de los adultos con sobrepeso y el 31.7% de los obesos, son “metabólicamente sanos”, es decir, sin un factor de riesgo

Tabla 2. Etiología del sobrepeso y la obesidad.

Etiología del sobrepeso y la obesidad	
Latrogenia	Estilo de vida sedentario
Medicamentos	Inactividad forzada
Cirugía hipotalámica	Edad
Obesidad por dieta	Factores sociales y ambientales
Prácticas inadecuadas en la infancia	Nivel socioeconómico
Obesidad hiperplásica progresiva	Etnia
Frecuencia en la ingesta	Factores psicológicos
Alto contenido de grasas	Síndrome de comedores contenidos
Sobrealimentación	Síndrome de comedores nocturnos
Obesidad neuroendocrina	Síndrome de comedores por atracones
Obesidad hipotalámica	Obesidad genética
Desorden afectivo estacional	Rasgos autosómicos recesivos
Síndrome de Cushing	Rasgos autosómicos dominantes
Síndrome de ovario poliquístico	Rasgos ligados al X
Hipogonadismo	Anormalidades cromosómicas
Déficit de hormona de crecimiento	
Pseudohipoparatiroidismo	
Otros	
Bajo peso al nacer	

Tabla 3. Clasificación de obesidad y sobrepeso.

Clasificación del peso	IMC (kg/m²)	Riesgo de comorbilidades
Bajo peso	< 18.5	
Peso normal	18.5 – 24.9	
Sobrepeso	≥ 25.0 – 29.9	Incrementado
Obesidad I	30 – 34.9	Alto
Obesidad II	35 – 39.9	Muy alto
Obesidad III	≥ 40.0	Extremadamente alto

Adaptado de Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012; 126(24): 2870-7.

cardiovascular mayor derivado de su IMC^{45, 46}. En este contexto, es válida la búsqueda activa de marcadores clínicos o paraclínicos de resistencia a la insulina o de factores específicos que se beneficien de una pérdida significativa de peso corporal.

Han surgido métodos de clasificación con objetivo de orientación terapéutica. Es el caso de la “Estadificación de Edmonton”, que plantea clasificar los individuos con obesidad en 5 categorías o estadios, basado en sus morbilidades y perfil de riesgo⁴⁷⁻⁴⁹; busca una proyección de mortalidad de origen cardiovascular (Tabla 5).

A pesar de los múltiples debates y aristas de la literatura científica, sigue siendo la clasificación, según el IMC

(Tabla 4), la más aceptada para la toma de decisiones terapéuticas; es posible que en los próximos años la evidencia se consolide y las preferencias se inclinen a otro método de estadificación más integral y de mayor objetividad.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OBESIDAD

La valoración integral del paciente, como es regla general en la buena práctica de la medicina, radica en un conocimiento prolijo de la historia clínica. Aspectos que merecen mención especial son: historia cronológica de la

Tabla 4. Valores de circunferencia abdominal según etnia y género para riesgo cardiovascular.

Valores de circunferencia abdominal según etnia y género		
Circunferencia abdominal en cm		
País / Etnia	Masculino	Femenino
Norteamérica	≥ 102	≥ 88
Europa	≥ 94	≥ 80
Asia del Sur / China	≥ 90	≥ 80
Japón	≥ 85	≥ 90
Centro y Suramérica	"Asia del sur"	"Asia del sur"
África Subsahariana	"Europa"	"Europa"
Oriente Mediterráneo y Medio Oriente	"Europa"	"Europa"
Latinoamérica	≥ 94	≥ 90

Adaptado de Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *DiabetMed*. 2006; 23(5): 469-80. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(2): 243-7.

Tabla 5. Sistema de estadificación de obesidad de Edmonton.

Estadio	Factor de riesgo relacionado con obesidad	Clínica, psicopatología, limitación funcional, deterioro de la calidad de vida
0	Ninguno	Ninguno
1	Subclínicos: Prehipertensión, prediabetes, transaminitis.	Leve
2	Establecidos: HTA, DM tipo 2, Sahos, osteoartrosis, síndrome de ovario poliquístico, trastorno de ansiedad, reflujo gastroesofágico.	Moderado
3	Establecidos con daño de órgano blanco: Infarto agudo al miocardio, falla cardíaca, complicaciones por DM, osteoartrosis incapacitante.	Significativo
4	Severa discapacidad: Potencialmente discapacidades estadio final.	Severo

Adaptado de Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012; 126(24): 2870-7.

ganancia de peso, factores desencadenantes, peso mínimo, peso máximo, medicamentos que pudieran tener un rol etiológico (Tabla 1), hábitos de alimentación, rasgos psicopatológicos, nivel de actividad física, limitaciones o efectos mórbidos del sobrepeso, tratamientos previos recibidos y su efecto, comorbilidades y sus respectivas intervenciones terapéuticas. Adicionalmente, el examen físico y la solicitud de estudios complementarios deben ir orientados hacia la búsqueda activa de comorbilidades de mayor prevalencia en la población con obesidad (ej. HTA, trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, dislipidemias, esteatosis hepática, enfermedad coronaria,

falla cardíaca, Sahos, cáncer). Así mismo, la tamización diagnóstica de etiologías secundarias según sea el caso (Tabla 2).

MANEJO INTERDISCIPLINARIO

Como fue discutido anteriormente en este escrito, la etiología de la obesidad es multifactorial, así mismo debe ser su enfoque terapéutico dirigido a los frentes susceptibles de intervención. Desde el punto de vista orgánico existen dos pilares fundamentales: cambios en

el estilo de vida y farmacoterapia; ello, sin perder de vista la opción quirúrgica en pacientes elegidos en un proceso riguroso y objetivo.

El primero de estos pilares busca la instauración de un plan alimentario balanceado y la disciplina de una actividad física dirigida, con el objetivo de lograr un saldo negativo en el número de kilocalorías (kcal), lo cual sugiere una estrategia simple con la ley de la termodinámica; sin embargo, son décadas de historia tras este objetivo⁵⁰. Cabe anotar que la reducción calórica es el principal factor en la pérdida de peso, a su vez, la actividad física es trascendental en el mantenimiento del mismo⁵¹⁻⁵⁵.

Nutrición

La distribución del plan dietario en los respectivos macronutrientes debe estar orientado hacia las comorbilidades y el perfil metabólico individual, sin dejar de lado aspectos tan relevantes en la motivación del paciente como las preferencias, el estilo de vida y sus rasgos culturales; no tener en cuenta estos factores es responsable de la mayoría de los fracasos en los pacientes que inician un programa dirigido de alimentación. La disposición de macronutrientes actualmente más aceptada es: carbohidratos entre 35 y 50%, grasas entre 25 y 35% y proteínas entre 25 y 30%⁵⁶.

Algunas recomendaciones nutricionales para pacientes con obesidad y un componente metabólico específico son: reducción calórica total en el caso del aumento de la circunferencia abdominal (con base en la referencia poblacional (Tabla 4); dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) cuando existe HTA; control estricto de carbohidratos cuando se documenta un trastorno basal en su metabolismo; y si es dislipidemia la principal morbilidad, posiblemente, la mejor opción sea la dieta mediterránea.

En general, todos los esquemas reducen en 500-1.000 el número de kcal/día⁵⁷, con el objetivo inicial de pérdida de 0.5 kg por semana^{50,57}. Así mismo, los planes de alimentación se clasifican de acuerdo con la reducción de kcal/día: de ingesta muy baja (menos de 800 kcal/día), de baja ingesta (entre 800 – 1500 kcal/día) y de moderada ingesta (500 kcal/día menos que el consumo usual)^{56,58}.

La elección e individualización del plan alimentario debe estar a cargo del personal idóneo (nutriólogo-nutricionista-dietista) para evitar el establecimiento intransigente de un único plan para diferentes poblaciones; de igual forma, la estructuración debe tener una secuencia lógica, calculada y coordinada con las diversas intervenciones como el ejercicio y el tratamiento farmacológico, con el objeto de eludir una consecuencia frecuente de las “dietas de uso ordinario” (“dietas fad” o “dietas relámpago”), como lo es la pérdida y reganancia

de peso oscilante en el tiempo o “efecto yo-yo”. Se convierte la pérdida y el sostenimiento del peso en el tiempo (periodo no menor a dos años), en el verdadero reto de los esquemas de alimentación.

Al respecto de las “dietas comerciales” (Atkins-R restricción de carbohidratos; Zone – Balance de macronutrientes; WeightWatchers – Restricción calórica; Ornish – Restricción de grasa, entre muchas otras) y de restricción específica (baja en grasas, baja en carbohidratos), se puede afirmar que en estudios aleatorizados y meta análisis, éstas no han demostrado diferencia estadísticamente significativa de pérdida de peso al cabo de 12 meses^{56,59-61}. Sólo algunos factores individuales se favorecen con estas dietas, como es el caso del nivel de triglicéridos en pacientes que se someten a la dieta de Atkins⁵⁶ y los niveles de colesterol total/colesterol LDL para aquellos que se vinculan con la dieta de Ornish^{50,62}.

Las dietas con bajo índice glucémico, corresponden a una tendencia vanguardista que se fundamenta en la capacidad que tienen los alimentos para aumentar porcentualmente el área bajo la curva de la glucosa plasmática medida durante dos horas después de la ingesta. Se considera como alto índice glucémico si su potencia es mayor a 70 (ej. pan, papas, hojuelas de maíz) y de bajo índice glucémico si es menor de 50 (ej. pastas, frutas, frijoles)^{50,63}. El efecto fisiológico del macronutriente en cuestión radica en aumento en niveles de insulina, tendencia anabólica, efecto sobre el centro de la saciedad y estímulo crónico sobre los islotes β del páncreas que, adicional a una resistencia manifiesta a la insulina, puede liderar apoptosis y cambios fisiopatológicos incipientes de la DM tipo 2⁶⁴. A pesar de los principios dinámicos sólidos, los estudios aleatorizados de alta calidad continúan ofreciendo resultados diversos, sin clarificar el verdadero rol de este tipo de dieta en la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo.

Adicional a todos los factores asociados con el proceso nutricional que marcan la instauración de pérdida de peso en el tiempo, existen otros de gran influencia: disminución de triyodotironina y leptina (durante un periodo de pérdida de peso), disminución del gasto energético y el aumento en los niveles de grelina (en un periodo de pérdida de peso, que actúa como estimulante del apetito). Otros elementos han merecido mención en el presente escrito (ítem de: aspectos fisiopatológicos y factores que influyen en la etiología e historia natural de la obesidad).

Actividad física y ejercicio

El segundo componente de los cambios en el estilo de vida corresponde a la actividad física como herramienta útil en el mayor gasto de calorías, además de sus beneficios metabólicos ya bien conocidos (con énfasis en grupos

de alto riesgo cardiovascular)^{50, 56, 65, 66} y la prevención de patologías crónicas (cardiopatía, cáncer, obesidad, entre otras)^{67, 68}. Algunos establecen una clara diferencia entre la actividad física y el ejercicio; la primera consiste en cualquier acción que fomente el movimiento y el gasto energético, con la consecuente utilización de uno o más grupos musculares y el aumento de la frecuencia cardíaca (v.g acciones de la vida diaria: caminar, subir escaleras), por su parte, el ejercicio corresponde a un plan estructurado y repetitivo que aumente o mantenga los componentes del buen estado físico^{1, 69}. Desde la perspectiva terapéutica, es posible ver estos dos factores como un *continuum*, lo cual permite una vinculación gradual con mejores resultados en la adherencia.

Los bajos niveles de actividad física predisponen a la ganancia paulatina de peso en ambos sexos; estudios sólidos documentan dicha tendencia después de los 20 años de edad^{70, 71}; así mismo, estudios en pacientes con edad promedio de 25 años, evidencian que la actividad física moderada por 150 minutos a la semana previenen esta situación; por el contrario, en pacientes de edad más avanzada, es necesaria una mayor intensidad en la actividad física (60 minutos cada día) para generar pérdida y mantenimiento del peso⁷². En congruencia con ello, el estilo de vida sedentario se presenta como factor de mortalidad independiente⁷³. En el caso de la población adolescente, existe relación directa entre el sedentarismo y la obesidad, así como entre el IMC y número de horas diarias durante las cuales se ve televisión o se invierte en videojuegos^{74, 75}.

Adicionalmente, no son sólo los beneficios sobre el peso lo que motiva el inicio de actividad física, cabe también enumerar la disminución en la resistencia a la insulina, la prevención de la DM tipo 2, la disminución de eventos tromboticos, mayor equilibrio en lipoproteínas, el control de presión arterial, la disminución de la concentración abdominal de grasa y de la grasa visceral, la disminución del riesgo de mortalidad en enfermedad coronaria, la disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular, la disminución del riesgo cardiovascular (inclusive en pacientes con IMC similares), la disminución en el riesgo de cáncer (colon, y mama), el mantenimiento de masa ósea y tejido muscular y el control de síndromes ansiosos y depresivos⁷⁶⁻⁸². Aunque el ejercicio no es inocuo, dadas las posibles consecuencias deletéreas que pueden suceder (v.g: injuria muscular, arritmias, broncoespasmo); definitivamente la balanza riesgo/beneficio se inclinará hacia el segundo factor si se cuenta con una prescripción idónea y un acondicionamiento previo adecuado.

La actividad física, como intervención aislada, tiene un efecto modesto en la pérdida de peso^{56, 85}, aproximadamente 0.1 kg/semana^{82, 85}, no así sobre la composición corporal y la distribución del tejido adiposo como fue

puntualizado anteriormente (inclusive en poblaciones especiales: mujeres postmenopáusicas)^{56, 83, 84}. Algunos estudios son controversiales en cuanto a los resultados de pérdida de peso con esquemas de manejo exclusivamente nutricionales vs. restricción calórica más ejercicio^{86, 87}, sin embargo, la evidencia se inclina en favorecer una combinación adecuada entre las dos intervenciones como el método de elección, sin perder de vista que factores como el peso inicial, la inactividad física basal y la intensidad y frecuencia del ejercicio, son marcadores de mejores resultados sobre el peso neto. Se hace necesario una prescripción individualizada del ejercicio, por el personal médico con un conocimiento apropiado (médico de la actividad física y el deporte), quien construirá un plan teniendo en cuenta diversos factores como estado físico, comorbilidades, preferencias, aspecto laboral, acceso a espacios deportivos, entre otros.

Sumado a la intensidad del ejercicio, la frecuencia es un fundamento importante. En tal sentido, el rendimiento inicial esperado es de 20 a 30 minutos por día, durante 5 a 7 días de la semana, con un gasto energético adicional de 100 kcal/día (en promedio 700 a 1000 kcal por semana); sin embargo, el peso inicial y la intensidad se pueden asociar con un gasto energético extra⁸⁸. Como fue enunciado en párrafos anteriores, a pesar de ser una configuración individualizada y exigente de la actividad física la que obtiene una respuesta adecuada, los cambios en la dinámica cotidiana (ej. desplazamientos de distancias cortas, subir escaleras, menor uso del ascensor) pueden generar efectos positivos⁸⁸. En cuanto al mantenimiento de la pérdida de peso, es el ejercicio la piedra angular; a este respecto la evidencia es contundente y congruente en todas las poblaciones estudiadas^{85, 89}.

Previo al inicio del plan de ejercicio, algunas guías internacionales sugieren una prueba cardíaca de estrés, con el propósito de descartar enfermedad coronaria; el peso de la evidencia es mayor en población de pacientes con diabetes asintomáticos, que iniciarán un plan intenso de ejercicio⁸⁹; se pudiera contemplar en hombres mayores de 45 y mujeres mayores de 55 años, quienes iniciarán un plan intenso de ejercicio y previamente son catalogados como sedentarios.

Cambios comportamentales

Retomando el concepto de *"diferentes frentes susceptibles de intervención"*, es preciso destacar la importancia de los "cambios en el comportamiento", éstos deben ser vinculados con un programa de metas, automonitoreo, control de estímulos, reestructuración cognitiva, autopercepción y prevención de recaída^{56, 90}. Generalmente, se espera mayor respuesta si se realiza como un trabajo grupal con retroalimentación periódica y por un lapso no menor a

6 meses⁹¹. En caso de identificar una psicopatología, ya sea como factor causal o comorbilidad, es prudente vincular un profesional idóneo en este campo (psiquiatra de enlace) al proceso terapéutico.

Terapia farmacológica

El segundo pilar fundamental, desde el punto de vista orgánico, es la farmacoterapia. Los criterios para el inicio son sobrepeso con IMC ≥ 27 kg/m² en presencia de comorbilidades e IMC ≥ 30 kg/m² (1). Tabla 6.

Si hay algo innegable en el tratamiento de obesidad, es el escaso arsenal terapéutico farmacológico con evidencia suficientemente sólida y aprobación por las sociedades internacionales de salud, principalmente la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency). Con esta condición se pueden enumerar sólo dos categorías: supresores del apetito o “anorexígenos” (simpaticomiméticos) y bloqueadores de la absorción de las grasas¹. Se plantean otros grupos farmacológicos como alternativas pero con menor nivel de evidencia (antidépresivos, antiepilépticos, antidiabéticos, suplementos). Es por eso que la selección de los pacientes debe contar con criterios claros y las metas deben corresponderse con la realidad (Tabla 6). Así mismo, por no contar con una aprobación directa para pérdida de peso, el tratamiento farmacológico de comorbilidades puede ser orientado por efectos colaterales positivos en este sentido (v.g: metformina en DM tipo 2 y fluoxetina en depresión)⁹². Los medicamentos que están aprobados por la FDA para producir pérdida de peso, a corto o largo plazo, son consignados en la Tabla 7.

Sobre las metas del tratamiento, éstas son:

- Pérdida de peso mayor o igual a 2 kg en el primer mes de terapia farmacológica, en promedio 1 libra por semana.
- Pérdida del 5% del peso basal, en un periodo de 3 meses.
- Pérdida del 10% del peso basal, en un periodo de 6 meses.
- Con muy buena respuesta se logra una pérdida de peso entre el 10 al 15%.
- Una excelente respuesta alcanza una pérdida de peso mayor de 15%.

Es necesario tener en cuenta los factores adicionales que inciden de manera directa en los objetivos del tratamiento:

- Aunque alcanzar el peso normal por IMC sería lo ideal, esto no es real para algunos pacientes; por ello es necesario, desde las primeras evaluaciones, determinar dicho contexto.
- La pérdida de peso debe ser congruente con la mejoría en parámetros objetivos como cifras de presión arterial, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina, niveles de glicemia, entre otros.
- El tratamiento farmacológico no cura la obesidad, ésta entra en remisión y la pérdida de peso cesa en algún momento; en caso de discontinuar el manejo y no ser adherente a los cambios en el estilo de vida, el paciente presenta reganancia.

Tabla 6. Orientación terapéutica según IMC.

Tratamiento	Índice de Masa Corporal (kg/m ²)				
	25 – 26.9	27 – 29.9	30 – 34.9	35 – 39.9	≥ 40
Dieta, ejercicio, terapia del comportamiento	Con comorbilidad	Con comorbilidad	+	+	+
Farmacoterapia		Con comorbilidad	+	+	+
Cirugía				Con comorbilidad	+

Prevención de ganancia de peso, con cambios en el estilo de vida, es indicado en todo paciente con IMC ≥ 25 kg/m², con o sin comorbilidad. La pérdida de peso no es necesariamente recomendada en aquellos pacientes con IMC entre 25 – 29.9 kg/m² o circunferencia de cintura mayor al rango normal, a menos que tenga dos o más comorbilidades.

Adaptado de Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012; 126(24): 2870-7. National Heart, Lung, and Blood Institute and North American Association for the Study of Obesity. Practical Guide on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health; October 2000. NIH publication.

Tabla 7. Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Medicamentos aprobados por la FDA que generan disminución de peso			
Grupo farmacológico	Nombre genérico	Duración del tratamiento	Dosis usual
Bloqueadores de la absorción de grasa	Orlistat	12 meses	120 mg 3 veces al día
	Dietilpropion	12 semanas	75 mg cada día
Simpaticomiméticos noradrenérgicos	Fentermina	12 semanas	15 - 30 mg cada día
	Benzfetamina	12 semanas	25 - 150 mg cada día
	Fendimetrazina	12 semanas	105 mg cada día
Simpaticomiméticos serotoninérgicos	Lorcaserina	12 meses	10 mg 2 veces al día
Combinación Noradrenérgico/Anticonvulsivante	Fentermina/Topiramato	12 meses	15/92 mg cada día

En adelante serán expuestos los grupos farmacológicos, con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas más importantes, además de la evidencia disponible en seguridad y efectividad; dicha información permitirá la elección más adecuada para cada paciente en su contexto individual.

Simpaticomiméticos noradrenérgicos:

Estos medicamentos reducen la ingesta por causar saciedad temprana. A este grupo pertenecen los medicamentos que se enumeran a continuación, de los cuales ninguno cuenta con aprobación de la FDA para su uso a largo plazo (periodo mayor a 12 semanas):

- Estimulantes de liberación de norepinefrina o inhibidores de recaptación: fentermina, dietilpropion, benzfetamina y fendimetrazina.
- Bloqueadores de la recaptación de norepinefrina y serotonina: sibutramina.
- Agonistas adrenérgicos: fenilpropanolamina.

Su absorción después de la administración oral es rápida, alcanza concentraciones plasmáticas significativas en 1 a 2 horas; así mismo, las vidas medias son cortas y el metabolismo es hepático. Dinámica similar se presenta en la administración parenteral.

La *sibutramina*, por sus efectos cardiovasculares y en sistema nervioso central, fue retirada del mercado por la EMEA y la FDA en 2010. La *fentermina* y *dietilpropion*^{93, 94} como moléculas independientes, están aprobadas actualmente sólo para tratamientos por corto tiempo (no mayor a 12 semanas)⁹², además, su suministro es parenteral y presentan un potencial de abuso (grado IV). *Benzfetamina* y *fendimetrazina* son medicamentos de uso restringido, dado su potencial de abuso (grado

III), y su administración debe ser por cortos periodos. La *fenilpropanolamina* fue retirada del mercado por su alto riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Simpaticomiméticos serotoninérgicos:

Lorcaserina, único representante de este grupo farmacológico específico, cuenta con aprobación reciente por la FDA para tratamiento a largo plazo de la obesidad. Es un agonista selectivo del receptor 2C de serotonina, que reduce el apetito y el peso corporal en ambos sexos^{95, 96}, sin la presentación de efectos no deseados por estímulo de los receptores 2A y 2B (ej. enfermedad valvular cardiaca).

Su estudio pivote (Bloom) fue publicado en 2010, con una población total de 3.182 pacientes obesos, los cuales fueron aleatorizados y asignados a un grupo con lorcaserina 10 mg dos veces al día y otro grupo con placebo, el suministro del medicamento fue durante un año y el seguimiento total por 24 meses; ambos grupos complementaron el tratamiento con cambios en el estilo de vida (plan nutricional y de ejercicio). Después de un año, la proporción de pacientes con reducción del peso del 5% o más, fue mayor en el grupo de lorcaserina (47.5% vs 20.3%). Al año siguiente, los pacientes del grupo placebo continuaron recibiendo el placebo, entre tanto los pacientes de lorcaserina fueron reasignados a recibir lorcaserina o placebo; aquellos que recibieron lorcaserina por dos años, lograron mantener su pérdida de peso con una diferencia estadísticamente significativa (67.9% vs 50.3%); aquellos del grupo de intervención que fueron reasignados al placebo tuvieron reganancia de peso durante el segundo año⁹⁶.

Adicional al desenlace en peso, lorcaserina se asoció con una serie de marcadores subrogados positivos con presencia menor de riesgo de diabetes, glucemia basal, niveles de insulina, presión arterial sistólica y diastólica,

frecuencia cardiaca, colesterol total, colesterol LDL, proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno. Los efectos adversos de mayor presentación son cefalea, infecciones respiratorias superiores, mareo y náuseas. No correlación específica con valvulopatía asociada con la serotonina ni efectos neuropsiquiátricos^{99, 98}.

La dosis óptima aceptada del medicamento es de 10 mg dos veces al día. Al cabo de 12 semanas los resultados se deben evaluar, en caso de no lograr pérdida de por lo menos 5% del peso basal el medicamento debe ser suspendido⁹⁹. No debe ser utilizado en pacientes con depuración renal menor a 30 ml/minuto, durante la gestación y en conjunto con otros fármacos de efecto serotoninérgico⁹⁷. Su perfil de seguridad y eficacia hacen que esta molécula evidencie un efecto neto similar al orlistat; tras la aprobación de la FDA en 2012 su uso se masificará en el mundo y sólo resta esperar que el producto resista la prueba más difícil de la industria farmacéutica: “la prueba del tiempo”. En Colombia, se espera su aprobación por el Invima y el respectivo lanzamiento comercial.

Antiepilépticos:

Topiramato, es un medicamento que tiene aprobación como antiepiléptico y antimigrañoso. En sus estudios pivote había sido asociado con pérdida de peso, en el mejor de los casos hasta del 8.25%^{100 - 102}; por lo cual se evaluó en eficacia y seguridad como fármaco anti-obesidad en combinación con fentermina (simpaticomimético noradrenérgico previamente descrito) y ofrece resultados estadísticamente significativos.

En total la población del estudio pivote (Conquer) fue de 2.487 pacientes; con un diseño aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, placebo-controlado, los individuos fueron asignados a tres grupos: placebo, dosis de fentermina/topiramato 7.5/46mg y dosis de fentermina/topiramato 15/92mg, durante un periodo de 56 semanas. El desenlace primario estuvo en favor de la intervención y alcanza una reducción de peso mayor o igual al 10% en el 37% de los pacientes con la dosis de 7.5/46 y el 48% con la dosis de 15/92¹⁰³. En una segunda publicación, como extensión a 52 semanas del estudio inicial, la media de pérdida de peso fue significativamente mejor que el placebo, 10.5% de pérdida de peso con dosis altas y 9.3% con dosis bajas. Durante este segundo año, el medicamento fue menos efectivo, pero logró mantenimiento en el peso¹⁰⁴.

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos más observados fueron xerostomía, parestesias, estreñimiento e infecciones del tracto respiratorio superior. Las alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad e irritabilidad), fueron más frecuentes en la primera fase del tratamiento, con tendencia dosis-dependiente y cesaron al suspender el suministro¹⁰³. No es recomendado su

uso en embarazo y en enfermedad cardiovascular (HTA, enfermedad coronaria).

La dosis inicial de fentermina/topiramato es 3.75/23 mg por 14 días, seguido por 7.5/46 mg; si al cabo de 12 semanas no hay una pérdida por lo menos del 3% del peso basal, la dosis puede incrementarse hasta 11.25/69 mg por 14 días y posteriormente 15/92 mg cada día. Si no se logra una pérdida del 5% del peso corporal al cabo de 12 semanas con altas dosis, entonces el medicamento se debe suspender gradualmente¹⁰⁵.

Zonisamida es un antiepiléptico con actividad serotoninérgica y dopaminérgica, en adición a inhibición de canales de sodio y calcio. En estudios en donde el desenlace primario era la pérdida de peso, y planteado el suministro del medicamento adicional a una dieta con restricción calórica, la zonisamida administrada a dosis entre 400 y 600 mg/día logra hasta 6.6% de pérdida¹⁰⁶. Aún hacen falta estudios de mayor contundencia y rigor metodológico.

Bloqueadores de la absorción de las grasas:

Orlistat es actualmente el único medicamento disponible de este grupo y aprobado por la FDA para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad a largo plazo, inhibe la lipasa pancreática, por ende, la hidrólisis grasa no se concreta y los ácidos grasos y el glicerol aumentan su excreción fecal; con dosis entre 50 – 200 mg con cada comida principal, se alcanza la inhibición de absorción grasa hasta del 30%. Su dosis óptima es de 120 mg, tres veces al día.

Su eficacia se fundamenta en ensayos clínicos controlados y meta análisis, uno de ellos de cuatro años de duración^{100, 107, 108}. La mejor respuesta alcanza hasta 10.8% de pérdida de peso. Uno de sus estudios pivote¹⁰⁷, documenta que después de la suspensión del suministro, el medicamento pierde total efectividad, es decir, no cuenta con actividad residual alguna; por el contrario, un suministro continuo puede evitar la reganancia a largo plazo¹⁰⁸. Otros efectos metabólicos benéficos han sido documentados: reducción del colesterol total en 11%, reducción del colesterol LDL en 10%, mejoría en los niveles de HbA1c y tendencia a la disminución en la progresión de prediabetes (del grupo de intolerancia oral a los carbohidratos) a diabetes^{109, 110}.

Como interacción destacada se encuentra la disminución en la absorción de las vitaminas liposolubles y deciclosporina; no altera significativamente la farmacocinética de otras moléculas. Los principales efectos adversos son de índole gastrointestinal como sensación de distensión abdominal, flatulencia, incontinencia fecal y esteatorrea; su presentación oscila entre el 15 y el 30%¹¹¹. No tiene aumento en la incidencia de nefrolitiasis, coledolitiasis, eventos cardiovasculares o en sistema nervioso

central. El compromiso hepático ha sido reportado con el uso de orlistat¹¹², sin embargo, la correlación causal no es clara, el reporte total fue de 13 pacientes, que es muy bajo si se tiene presente que alrededor del mundo su consumo asciende a más de 40 millones de personas por más de una década.

Hormonas:

La *Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)* ha sido planteada como tratamiento para sobrepeso y obesidad; sin embargo, faltan estudios sólidos que soporten dicha hipótesis. A la presentación de cápsulas orales y sublinguales, adjudican efectos similares que al suministro subcutáneo. Entre los presuntos efectos positivos se cuenta con pérdida de uno o dos libras por día, ausencia de sensación de hambre y mantenimiento del tejido muscular. Múltiples estudios aleatorizados evidencian que el tratamiento de HCG más dieta, no es más efectivo que el placebo¹¹³⁻¹¹⁶. Es posible que la pérdida de peso tenga mayor asociación con las dietas estrictas que se realizan en conjunto con el suministro subcutáneo de la HCG, la restricción oscila entre 200 y 800 kcal/día (en promedio 500 kcal) con lo que se obtiene como resultado una pérdida de peso precoz. Adicionalmente, las dietas muy bajas en calorías no han demostrado ser superiores en mantenimiento de pérdida de peso por largo plazo. Por lo anteriormente expuesto, la HCG, no se cataloga como tratamiento de obesidad ni ha tenido el respaldo por las autoridades mundiales competentes.

Antidepresivos:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): fluoxetina y sertralina.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: venlafaxina y desvenlafaxina.
- Bupropion.

Los ISRS son medicamentos aprobados para el tratamiento de la depresión y pueden facilitar la pérdida de peso. En estudios en los que el desenlace primario es la remisión de depresión, la fluoxetina reporta hasta 14.5 kg de pérdida de peso y la sertralina hasta 1kg¹⁰⁰; sin embargo, cuando el objetivo es la pérdida de peso, los resultados no son tan alentadores. Con dosis de 60 mg cada día de fluoxetina se logra una pérdida de 4.8 kg a seis meses y 2.4 kg a 12 meses, con reganancia del 50% en los seis meses siguientes¹¹⁷; es por eso que no cuenta con aprobación como medicamento anti-obesidad.

Bupropion es un medicamento aprobado para el tratamiento de depresión y para uso en prevención de ganancia de peso cuando se intenta suspender el hábito tabáquico¹¹⁸. Éste es similar al dietilpropion, y modula la acción de la norepinefrina. Los estudios documentan

pérdida de peso sostenida hasta por un año, con dosis de 300 a 400 mg cada día¹¹⁹. Su combinación con la naltrexona (agonista del receptor de opioides), ha sido investigada para el tratamiento de la obesidad¹²⁰, a pesar de tener unas pérdidas del 50% en el seguimiento sus resultados parecen prometedores, con pérdida de peso hasta del 6%; sin embargo, los aspectos de seguridad relacionados con cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca no permiten su recomendación como tratamiento anti-obesidad a largo plazo.

Antidiabéticos:

La *Metformina* es un antidiabético del grupo de las biguanidas. En estudios dirigidos al control metabólico, se documentó pérdida de peso hasta del 2.5%; aunque no es contundente como fármaco anti-obesidad tiene utilidad en pacientes con prediabetes y sobrepeso/obesidad^{121,122}.

- *Exenatide* es un análogo de GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1). En sus estudios pivote como anti-diabético, se evidenció pérdida de peso hasta de 4.5 kg después de 18 meses de tratamiento, inclusive sin programa instaurado de dieta y/o ejercicio. La única indicación actual aprobada es el tratamiento de diabetes.
- *Liraglutide* es un análogo de GLP-1 de larga acción. En pacientes con diabetes la pérdida de peso alcanza hasta 2.5 kg. Como aspecto novedoso, cuenta con un estudio en pacientes no diabéticos, en el que se compara con orlistat y alcanza pérdidas hasta de 7.2 kg¹²³. Aún falta evidencia que lo documente como fármaco anti-obesidad.

Antagonistas de los receptores de tipo 1 de canabinoides:

Los receptores tipo 1 de canabinoides, tienen un rol importante en la regulación del apetito y el peso corporal^{124,126}; es por ello que se han convertido en blanco terapéutico importante no sólo para obesidad, sino también para riesgo cardiovascular y suspensión del hábito tabáquico. De este grupo farmacológico, el *rimonabant* fue el prototipo de mayor difusión mundial; sin embargo, sus efectos adversos de índole psiquiátrica (ansiedad y depresión, en algunos casos hasta intento de suicidio) hicieron necesaria la suspensión en su comercialización¹²⁶⁻¹²⁸. La industria continúa estudios en moléculas, en las cuales se pueda depurar su resultado terapéutico de sus efectos colaterales.

Suplementos dietarios:

A este grupo pertenece la gran cantidad de sustancias de "venta libre", que no cuentan con soporte en eficacia ni seguridad e, inclusive en algunos casos, con efectos adversos claramente documentados. Cabe enumerar:

efedra, té verde, cromo, ginseng, glucomannan, ácido hidroxicítrico, L-carnitina, psyllium, piruvato, hierba de San Juan, conjugado de ácido linoléico, chitosan, guargum, hoodia gordonii¹²⁹⁻¹³³.

Estos elementos son los que más preocupación producen en la comunidad médica, dada su venta libre, el uso indiscriminado, el alto riesgo de efectos adversos y la escasa regulación por los entes de salud competentes. Existen, además, las “píldoras compuestas”. A este grupo pertenecen todas aquellas combinaciones de sustancias que, con el aval de “suplementos”, ingresan a diversos sistemas de comercialización alrededor del mundo y ocultan en su contenido moléculas farmacológicamente activas y potencialmente tóxicas (sibutramina, anfetaminas, fluoxetina, hormonas tiroideas humanas, tejido tiroideo y biliar bovino, entre otras)¹³⁴.

Acerca del calcio, su efecto sobre el peso inicialmente fue prometedor, con estudios en favor de poblaciones de mujeres pre y post-menopáusicas^{135,136}, sin embargo, estudios y análisis ulteriores confirmaron la falta de efectividad en este sentido^{135,137}.

Medicamentos experimentales:

Muchos péptidos tienen como resultado la pérdida de peso, por reducción en la ingesta o por aumento en el gasto energético; sin embargo, hasta ahora ninguno ha logrado aprobación por la FDA o la EMEA, sus mecanismos de acción, perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos continúan siendo motivo de exhaustivos estudios que buscan el medicamento “ideal” para el manejo del sobrepeso y la obesidad. Hasta el momento aquellos péptidos que lideran los estudios son: leptina, péptido YY, oxyntomodulin y agonistas de los receptores de melanocortina-4.

Tratamiento quirúrgico:

En el espectro terapéutico de la obesidad, se cuenta con las siguientes indicaciones quirúrgicas avaladas por

sociedades internacionales, con un sustento sólido en la evidencia científica:

- Obesidad II en presencia de comorbilidades.
- Obesidad en estadio mayor o igual a III.

Las demás indicaciones de cirugía bariátrica carecen de estudios consistentes metodológicamente; sin embargo, es posible que a través del tiempo se consoliden algunas otras, sea el caso, quizás, de la cirugía metabólica.

Ampliar este tópico sería objetivo de un escrito independiente, pero vale la pena resaltar que las técnicas quirúrgicas de mayor ejecución en nuestro medio, son: el bypass gástrico y la tubulización o sleeve gástrico. Los pacientes candidatos a estos procedimientos deben tener un seguimiento multidisciplinario estricto, dado que la evidencia y “la prueba en el tiempo” sustenta mejores resultados cuando el tema terapéutico tiene esta orientación^{1,138}.

Finalmente, no se puede dejar pasar la oportunidad para destacar que la mayor intervención en el proceso de la obesidad como entidad nosológica, dista mucho de las numerosas terapias farmacológicas o quirúrgicas que se pudieran consolidar en el tiempo, es definitivamente la prevención multidimensional lo que combatirá el hecho de que la población general, desde la infancia hasta la senectud, se encuentre con la espada de Damocles, en la que, paulatinamente, se está convirtiendo la obesidad en nuestra sociedad contemporánea; sin perder de vista que el manejo temprano y el reconocimiento oportuno de esta patología mejora la calidad de vida de los pacientes y evita las posibles complicaciones derivadas. ■

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012; 126(24): 2870-7.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 483-90.
3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 491-7.
4. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1): 71-82.
5. Cirilo B. Epidemiological aspects about obesity in Latin America: challenges for the future. *Medwave*. 2012 Ene;12(1):e5289.
6. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Bogotá: ICBF; 2011.

7. Álvarez-Castaño LS, Mancilla LP, González-Zapata LI, Arboleda LM, Isaza UA. *Perfil alimentario y nutricional de Medellín: 2010. Medellín: Alcaldía de Medellín; 2010.*
8. Velásquez JD, Tirado F, Ramírez A, Valencia M. Abordaje multidisciplinario en cirugía bariátrica: descripción de un grupo de 525 pacientes. *Rev Perú Epidemiol.* 2012; 16 (2): 02.
9. Ley 1355 de 2009. *Diario Oficial*, no. 47.502, (Octubre 14, 2009).
10. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol.* 2008; 59: 55-92.
11. Rankinen T, Pérusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res.* 2002; 10(3): 196-243.
12. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(13): 4531-6.
13. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(2): 398-404.
14. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res.* 2005; 13(3): 381-490.
15. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(2): 413-9.
16. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000; 49(12): 2208-11.
17. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA.* 2001; 285(19): 2453-60.
18. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA.* 2001; 285(19): 2461-7.
19. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337(13): 869-73.
20. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet.* 1989; 2(8661): 491-3.
21. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA.* 2010; 304(18): 2042-7.
22. Wing RR. Changing diet and exercise behaviors in individuals at risk for weight gain. *Obes Res.* 1995;3 (Suppl 2): 277s-282s.
23. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992; 327(19): 1350-5.
24. Kromhout D. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (the Zutphen study). *Am J Clin Nutr.* 1983; 37(2): 287-94.
25. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med.* 2007; 357(4): 370-9.
26. Lawson OJ, Williamson DA, Champagne CM, DeLany JP, Brooks ER, Howat PM, et al. The association of body weight, dietary intake, and energy expenditure with dietary restraint and disinhibition. *Obes Res.* 1995; 3(2): 153-61.
27. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 1990; 322(21): 1477-82.
28. Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao AV, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *N Engl J Med.* 1989; 321(14): 929-34.
29. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(6): 1157-73.
30. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet.* 2005; 365(9453): 36-42.
31. Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res.* 1995; 3 (Suppl 4): 435S-439S.
32. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM.* 2007; 100(7): 395-404.
33. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156(11): 1686-96.
34. National Sleep Foundation. *Sleep in America Poll.* Washington, DC: National Sleep Foundation; 2002.
35. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczumarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med.* 1995; 333(18): 1165-70.
36. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(3): 281-6.
37. Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, Moncla A, Mattei MG, Malzac P, et al. The human necdin gene, NDN, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. *Nat Genet.* 1997; 17(3): 357-61.

38. Bray GA, Gallagher TF Jr. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975; 54(4): 301-30.
39. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerário AC, et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(9): 2791-4.
40. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 4019-24.
41. Ades PA, Savage PD. The obesity paradox: perception vs knowledge. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(2): 112-4.
42. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368(9536): 666-78.
43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-80.
44. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(2): 243-7.
45. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168(15): 1617-24.
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162(16): 1867-72.
47. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33(3): 289-95.
48. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011; 183(14): E1059-66.
49. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36(4): 570-6.
50. Dubnov-Raz G, Berry EM. The dietary treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 939-52.
51. U.S. Department of Agriculture; U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for americans, 2010. 7. ed. Washington, DC: Government Printing Office; 2010.
52. Jakicic JM. The effect of physical activity on body weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 (Suppl 3): S34-8.
53. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(2): 459-71.
54. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009; 360(9): 859-73.
55. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001; 344(1): 3-10.
56. Eckel RH. Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1941-50.
57. Alberti KG, 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*. 2009; 120(16): 1640-5.
58. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74(5): 579-84.
59. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297(9): 969-77.
60. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(1): 43-53.

61. Truby H, Baic S, deLooy A, Fox KR, Livingstone MB, Logan CM, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ*. 2006; 332(7553): 1309-14.
62. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166(3): 285-93.
63. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(3): 362-6.
64. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(1): 281S-5S.
65. Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005; 99(3): 1220-5.
66. Wilmore JH, Després JP, Stanforth PR, Mandel S, Rice T, Gagnon J, et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the Heritage Family Study. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(3): 346-52.
67. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116(9): 1081-93.
68. Dubnov G, Berry EM. Physical activity and mood: the endocrine connection. En: Warren MP, Constantini NW, editors. *Sports Endocrinology (Contemporary Endocrinology)*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 421-32.
69. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 8. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
70. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993; 17(5): 279-86.
71. Hankinson AL, Daviglius ML, Bouchard C, Carnethon M, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *JAMA*. 2010;304(23): 2603-10.
72. Lee IM, Djoussé L, Sesso HD, Wang L, Buring JE. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA*. 2010; 303(12): 1173-9.
73. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(5): 998-1005.
74. Swinburn B, Shelly A. Effects of TV time and other sedentary pursuits. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32Suppl 7: S132-6.
75. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282(16): 1561-7.
76. Hu G, Rico-Sanz J, Lakka TA, Tuomilehto J. Exercise, genetics and prevention of type 2 diabetes. *Essays Biochem*. 2006; 42: 177-92.
77. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(9): 1836-44.
78. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA*. 2007;298(21): 2507-16.
79. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301(19): 2024-35.
80. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev*. 2010; 11(3): 202-21.
81. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(1): 31-9.
82. Lee L, Kumar S, Leong LC. The impact of five-month basic military training on the body weight and body fat of 197 moderately to severely obese Singaporean males aged 17 to 19 years. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18(2): 105-9.
83. Raatz SK, Torkelson CJ, Redmon JB, Reck KP, Kwong CA, Swanson JE, et al. Reduced glycemic index and glycemic load diets do not increase the effects of energy restriction on weight loss and insulin sensitivity in obese men and women. *J Nutr*. 2005; 135(10): 2387-91.
84. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(3): 323-30.
85. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21(10): 941-7.
86. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290(10): 1323-30.

87. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304(16): 1795-802.
88. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 1999; 281(4): 335-40.
89. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002; 106(14): 1883-92.
90. Poston WS 2nd, Foreyt JP. Successful management of the obese patient. *Am Fam Physician*. 2000; 61(12): 3615-22.
91. Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32(4): 981-1003.
92. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012; 125(13): 1695-703.
93. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J*. 1968; 1(5588): 352-4.
94. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000; 343(25): 1826-32.
95. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(3): 494-503.
96. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 245-56.
97. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(10): 3067-77.
98. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the Bloom-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(7): 1426-36.
99. US Food and Drug Administration. FDA Highlights of Prescribing Information: Belviiq (lorcaserin hydrochloride) tablets, for oral use [monografía en Internet]. Silver Spring, MD : FDA; 2012[citado 2013 Jun 23]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529lbl.pdf.
100. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142(7): 532-46.
101. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res*. 2003; 11(6): 722-33.
102. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res*. 2004; 12(10): 1658-69.
103. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwieters ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9774): 1341-52.
104. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(2): 297-308.
105. Two new drugs for weight loss. *Med Lett Drugs Ther*. 2012; 54(1398): 69-71.
106. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends against the continued use of Meridia (sibutramine) [monografía en Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2010 [citado 2013 Jun 23]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm#Additional_Information_for_Patients.
107. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9123): 167-72.
108. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(23): 2873-83.
109. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281(3): 235-42.

110. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(6): 1033-41.
111. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD004094.
112. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury [monografía en Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2010 [citado 2013 Jun 23]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>.
113. Stein MR, Julis RE, Peck CC, Hinshaw W, Sawicki JE, Deller JJ Jr. Ineffectiveness of human chorionic gonadotropin in weight reduction: a double-blind study. *Am J Clin Nutr*. 1976; 29(9): 940-8.
114. Greenway FL, Bray GA. Human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity: a critical assessment of the Simeons method. *West J Med*. 1977; 127(6): 461-3.
115. Bosch B, Venter I, Stewart RI, Bertram SR. Human chorionic gonadotrophin and weight loss. A double-blind, placebo-controlled trial. *S Afr Med J*. 1990; 77(4): 185-9.
116. Lijesen GK, Theeuwen I, Assendelft WJ, Van Der Wal G. The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 40(3): 237-43.
117. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18(3): 129-35.
118. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res*. 2001; 9(9): 544-51.
119. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res*. 2002; 10(7): 633-41.
120. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9741): 595-605.
121. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
122. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *BIGPRO Study Group. Diabetes Care*. 1996; 19(9): 920-6.
123. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374(9701): 1606-16.
124. Kunos G, Bátkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res*. 2001; 26(8-9): 1015-21.
125. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001; 410(6830): 822-5.
126. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005; 365(9468): 1389-97.
127. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006; 368(9548): 1660-72.
128. Rosenstock J, Hollander P, Chevalier S, Iranmanesh A; Serenade Study Group. SERENADE: the Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-naive Diabetic Patients: effects of monotherapy with rimonabant, the first selective CB1 receptor antagonist, on glycemic control, body weight, and lipid profile in drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(11): 2169-76.
129. Pittler MH, Ernst E. Guar gum for body weight reduction: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2001; 110(9): 724-30.
130. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician*. 2004; 70(9): 1731-8.
131. Mhurchu CN, Poppitt SD, McGill AT, Leahy FE, Bennett DA, Lin RB, et al. The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Sep; 28(9):1149-56.
132. Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobelli A, Greenfield D, Nunez C. Garciniacambogia (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280(18): 1596-600.
133. Rader JJ, Delmonte P, Trucksess MW. Recent studies on selected botanical dietary supplement ingredients. *Anal Bioanal Chem*. 2007; 389(1): 27-35.

134. Cohen PA, McCormick D, Casey C, Dawson GF, Hacker KA. Imported compounded diet pill use among Brazilian women immigrants in the United States. *J Immigr Minor Health*. 2009; 11(3): 229-36.
135. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(12): 4635-8.
136. Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 3824-9.
137. Yanovski JA, Parikh SJ, Yanoff LB, Denkinger BI, Calis KA, Reynolds JC, et al. Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(12): 821-9, W145-6.
138. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 Suppl 1: S1-70.
139. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):446-454.