

# **ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

## **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN PERSONAS ADULTAS**

J.J. Arrizabalaga

A. Calañas-Continente

J. Vidal

L. Masmiquel

M.J. Díaz-Fernández

P.P. García-Luna

S. Monereo

J. Moreiro

B. Moreno

W. Ricart

F. Cordido

# **ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

## **CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS**

J.J. Arrizabalaga

A. Calañas-Continentre

J. Vidal

L. Masmiquel

M.J. Díaz-Fernández

P.P. García-Luna

S. Monereo

J. Moreiro

B. Moreno

W. Ricart

F. Cordido

## **Presentación**

Una de las funciones preferentes de nuestra Revista es la difusión de los documentos elaborados por los diversos Grupos de Trabajo de la SEEN, en su labor de fomentar la investigación, difundir conocimientos, estimular la investigación y promover una asistencia óptima en sus áreas de actividad. En esta línea, es especialmente oportuna la publicación de esta “Guía de práctica clínica para el manejo del sobre peso y la obesidad en personas adultas”, que han elaborado los componentes del Grupo de Trabajo sobre la Obesidad de nuestra Sociedad y que me honro en presentar. La creciente prevalencia en nuestro medio del exceso de peso, el abanico de síndromes metabólicos y comorbilidades que se le asocian, su trascendencia sanitaria y social, la necesidad de dotarnos de algoritmos simples de actuación clínica para su prevención y tratamiento y la conveniencia de un soporte científico sistematizado, que nos ayude, según la evidencia científica, a valorar las prácticas existentes y a clarificar la confusión social que las rodea, hacen muy oportuna su publicación en este momento. Se puede afirmar que para muchos de los componentes del Grupo, ésta es una muestra más de su esfuerzo y compromiso personal en el tema, como agentes activos de la labor de liderazgo, difusión y compromiso social que en este tema ha asumido la SEEN en los últimos años.

Hay que destacar el rigor y la exigente metodología que se ha seguido en la recogida de la extensa información disponible y en el proceso de la elaboración del documento, que contrastan con la aproximación superficial con que en muchas ocasiones es tratado este tema. Es especialmente acertada la introducción de instrumentos que nos pueden ayudar en su prevención, y la visión de que, además de un problema médico, es fundamentalmente un complejo problema social, en relación con una alimentación y un estilo de vida que han experimentado grandes cambios en un corto espacio de tiempo; como muy bien afirman, ello obliga a una actuación pluridisciplinaria, sin la cual jamás tendríamos éxito. Este enfoque no es óbice para que el documento no recoja, de forma muy concreta y práctica, los beneficios que el tratamiento y el control del exceso de peso aportan al paciente obeso, e incluya pautas, guías y tablas que nos van a facilitar su valoración y permitir realizar unas propuestas de tratamiento realistas, farmacológicas o no.

La prevención y tratamiento de las enfermedades ligadas a ciertos cambios perversos, propios del estado de bienestar, deben constituir una de las prioridades de actuación de nuestra Sociedad y los endocrinólogos debemos saber asumir el compromiso sanitario y social que nos corresponde. Esta Guía, fruto del trabajo de los componentes del Grupo de Trabajo sobre la Obesidad, a los que quiero felicitar y agradecer su esfuerzo y disponibilidad, nos puede ayudar a conseguirlo.

JUAN SOLER RAMÓN  
*Presidente de la Sociedad Española  
de Endocrinología  
y Nutrición*

# **Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas**

J.J. ARRIZABALAGA, A. CALAÑAS-CONTINENTE, J. VIDAL,  
L. MASMIQUEL, M.J. DÍAZ-FERNÁNDEZ, P.P. GARCÍA-LUNA,  
S. MONEREO, J. MOREIRO, B. MORENO, W. RICART  
Y F. CORDIDO

*Grupo de Trabajo sobre la Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid. España.*

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial de gran trascendencia sociosanitaria y económica y constituye un problema de salud pública. Causa o empeora un gran número de problemas relacionados con la salud: diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión y determinados tumores. Se asocia con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas, incremento del coste sanitario y disminución de la esperanza de vida. Actualmente en España, la prevalencia de exceso de peso afecta aproximadamente al 50% de la población.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ha elaborado una Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en adultos estructurada en dos partes: 1) Definición y clasificación, epidemiología, etiopatogenia, complicaciones, beneficios de la reducción ponderal y evaluación del enfermo con sobrepeso u obesidad; 2) identificación de enfermos con riesgo de obesidad subsidiarios de tratamiento, objetivos de tratamiento y estrategias terapéuticas disponibles para conseguirlas, indicándose además, el grado de recomendación basado en la evidencia científica sobre cada uno de estos aspectos.

Aun siendo la obesidad una enfermedad que debiera implicar no sólo a personal sanitario, sino también a autoridades políticas, agentes sociales, educadores e industria alimentaria entre otros, la SEEN ha querido desarrollar esta guía dados los evidentes aspectos endocrinológicos y metabólicos de este trastorno. Esta guía establece recomendaciones basadas en la evidencia científica para ayudar a tomar decisiones sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del exceso ponderal en adultos y posibilitar una atención más homogénea y de calidad.

*Palabras clave:* Obesidad. Sobre peso. Guía clínica. Evidencia científica.

## **ABSTRACT**

**Obesity is a chronic, multifactor disease with sizeable socio sanitary and economic consequences and is an issue in public health, mostly in developing countries. It causes or exacerbates a large number of health problems: diabetes, coronary heart disease, hypertension, and the incidence of certain cancers. It has been linked to a greater risk of cardiovascular mortality, a higher prevalence of psychopathology**

**disorders and social maladjustment with a higher health care cost and shorter life-expectancy. In Spain, nowadays, the prevalence of overweight and obesity is nearly 50% of population.**

**SEEN has developed a Clinical Practice Guide on diagnosis, evaluation and treatment of overweight and obesity in adult people with two sections:**

**1) Definition and classification of adult obesity, its epidemiology, etiopathogeny, complications, benefits of weight reduction and clinical evaluation of patients with overweight or obesity, and 2) Identification of patients with obesity risk subsidiary to weight reduction treatment, therapy goals and therapeutical strategies available to achieve them indicating as well the degree of recommendation based upon scientific evidence on each aspect.**

**Although obesity is a disease which is supposed to involve not only medical but also political authorities, social agents, educators and food industry among others, SEEN decided to develop this Guide taking into account the evident endocrinological and metabolical aspects of this disorder. The Guide contains scientific evidence-based recommendations intended to help doctors making decisions on diagnose, evaluations and treatment of adult overweight so that a more homogeneous attendance with settled quality can be achieved.**

*Key words:* Obesity. Overweight. Clinical Practice Guide. Scientific evidence.

## **INTRODUCCIÓN**

La obesidad constituye un problema de salud pública y tiene una especial incidencia en los países desarrollados<sup>1</sup>. En España la prevalencia de exceso de peso está aumentando de forma importante en los últimos años y en la actualidad alcanza aproximadamente al 50% de la población<sup>2</sup>.

La obesidad, en general, supone un incremento importante de morbilidad por su asociación con enfermedades que afectan a la mayoría de los sistemas del organismo<sup>3</sup>. El riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular está aumentado en la obesidad<sup>4</sup> y se ha demostrado que la obesidad grave se relaciona claramente con un acortamiento de la esperanza de vida<sup>5</sup>. Por otra parte, los individuos obesos son objeto de estigmatización social y discriminación; además, probablemente en relación con los anteriores aspectos, presentan una mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas e inadaptación social<sup>6</sup>.

Correspondencia: Dr. F. Cordido.  
Coordinador Grupo de Trabajo sobre Obesidad SEEN.  
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.  
Rodríguez Marín, 88, 2.º E. 28016 Madrid. España.  
Correo electrónico: seen@arrakis.es

Dada su elevada prevalencia y complicaciones asociadas no es de extrañar que los costes sanitarios por la obesidad sean elevados. En España, en 1999, el estudio Delphi cifró el coste de la obesidad y de sus complicaciones en unos 2.049,45 millones de euros (el 6,9% del gasto sanitario)<sup>7</sup>.

Según lo expuesto, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ha creído necesaria la elaboración una guía de práctica clínica (GPC) que sirva de ayuda a endocrinólogos y a otros profesionales sanitarios que se enfrentan al problema de la obesidad. Aunque la obesidad es una enfermedad multifactorial en la que la prevención, el tratamiento y la investigación deberían implicar no sólo al personal sanitario, sino también a las autoridades políticas, los agentes sociales, los educadores y la industria alimentaria, entre otros, la SEEN ha querido desarrollar esta GPC dados los evidentes aspectos endocrinológicos y metabólicos de este trastorno.

La guía está orientada al problema de la obesidad en la edad adulta y sus objetivos concretos son:

- Documentar que la obesidad es y debe abordarse como una enfermedad.
- Ofrecer algoritmos para la correcta evaluación del paciente obeso.
- Revisar el conocimiento actual sobre el tratamiento y la prevención de la obesidad.
- Concienciar sobre la importancia de un enfoque multidisciplinario del tratamiento de la obesidad.

La guía está estructurada en dos partes claramente diferenciadas: en la primera se desarrollan la definición y clasificación de la obesidad en el adulto, su epidemiología y etiopatogenia, las complicaciones ligadas a la obesidad, los beneficios de la reducción ponderal y la evaluación clínica del enfermo con sobrepeso u obesidad.

La segunda parte de esta guía se centra en la identificación de los enfermos con riesgo de padecer obesidad y subsidiarios de tratamiento para reducir el peso, los objetivos de tratamiento así como las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad para conseguir esos objetivos, indicándose, además, el grado de recomendación basado en la evidencia científica disponible sobre cada uno de los aspectos referidos.

El objetivo de esta guía clínica es ser una herramienta útil para favorecer la prevención de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo de su tratamiento.

## METODOLOGÍA

Se ha aceptado la definición de las *guías clínicas* ofrecida por el Instituto de Medicina de Estados Unidos: el conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los médicos y a los pacientes en la toma de decisiones para una atención sanitaria apropiada en unas circunstancias clínicas concretas”<sup>8</sup>.

La publicación de las primeras revisiones sistemáticas sobre la eficacia de diferentes intervenciones para el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad tuvo lugar recientemente, entre 1996 y 1999<sup>9-14</sup>, momento en que también se publicaron en lengua inglesa las dos GPC existentes para el tratamiento clínico del exceso de peso basado en la evidencia<sup>9,12</sup>. La GPC más reciente data de 1998 y consiguió una gran difusión<sup>12</sup>. Desde entonces se ha acumulado gran cantidad de información científica, especialmente en aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico y quirúrgico para la reducción y el mantenimiento del peso corporal, información que posibilita la elaboración de una GPC actualizada sobre el diagnóstico, la valoración clínica y el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en personas adultas.

## Objetivo

El objetivo ha sido elaborar una GPC basada en la evidencia, actualizada, en lengua castellana, sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en personas adultas. La GPC recoge la mejor información y evidencia científica disponibles en esas áreas y establece recomendaciones basadas en dicha evidencia para ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en personas adultas, y hacer posible que los pacientes reciban una atención más homogénea y de calidad contrastada.

## Metodología

Para formular las recomendaciones contenidas en esta GPC se ha procedido a la búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia, de lo científicamente probado, mediante una revisión sistemática de la bibliografía, organizando la información válida y útil disponible sobre el diagnóstico, la valoración y el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en personas adultas. La disponibilidad de revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica elaboradas por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias agrupadas en la International Network of Health Technology Assessment Agencies (INAHTA), de muy reciente publicación, ha facilitado esta tarea. A continuación se exponen la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de la información científica.

Para la búsqueda de información se utilizó la plataforma *OVID Online*, que proporciona acceso a Medline 1966+, Premedline, Clinical Evidence, Evidence Based Medicine Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, ACP Journal Club y CCTR), así como las bases de datos de la Cochrane Library (CDSR, DARE, CENTRAL, CCTR, HTA, NHS EED). También se recurrió a búsquedas en Internet y manuales en las referencias bibliográficas de los estudios identificados electrónicamente y seleccionados. La fecha de la última búsqueda fue diciembre de 2002.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados y controlados (EAC) en personas adultas ( $\geq 18$  años de edad) de ambos性es con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) al inicio de la intervención. Las revisiones sistemáticas comprendieron tanto las revisiones sistemáticas globales sobre el sobrepeso y la obesidad (clasificación, riesgos para la salud, beneficios de la pérdida intencionada de peso, evaluación de los pacientes y tratamiento) como las revisiones sistemáticas sobre tratamientos específicos (como tratamiento farmacológico con orlistat o sibutramina, tratamiento con métodos y agentes alternativos y tratamiento quirúrgico). El criterio seguido para la selección fue cumplir las condiciones metodológicas establecidas por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para las revisiones sistemáticas, metaanálisis y EAC (mediante comprobación con listas de control metodológico *ad hoc*)<sup>15</sup>. También se seleccionaron las GPC sobre obesidad basadas en la evidencia.

Para la redacción de esta GPC, aunque no para establecer las recomendaciones contenidas en ella, también se han utilizado revisiones no sistemáticas globales sobre el sobrepeso y la obesidad, así como sobre tratamientos específicos.

Los resultados de la búsqueda y selección de la bibliografía científica han sido los siguientes:

- Revisiones sistemáticas globales sobre el sobrepeso y la obesidad.
- Revisiones sistemáticas sobre tratamientos específicos:

- Tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida: alimentación planificada hipocalórica, actividad física y modificación de la conducta).
  - Tratamientos farmacológicos.
  - Tratamientos alternativos.
  - Tratamiento quirúrgico.
- GPC globales sobre obesidad basadas en revisiones sistemáticas.

La búsqueda, la selección y la síntesis de la información corrieron a cargo de tres revisores, que fueron supervisados por el resto de los miembros del Grupo de Trabajo de Obesidad de la SEEN. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

Una fuente muy importante de información para la elaboración de esta GPC es la desarrollada por el Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de Estados Unidos con la ayuda del Centro Cochrane de San Antonio. En 1998, tras una revisión sistemática de la bibliografía científica publicada entre 1980 y 1997 con el objeto de evaluarla y determinar las estrategias de tratamiento más apropiadas que pudieran permitir establecer unas guías clínicas basadas en la evidencia, el Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de Estados Unidos publicó la "Iniciativa para la educación en obesidad. Guías clínicas para la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. El informe de la evidencia"<sup>12</sup>. El Panel analizó 394 EAC, recopilando finalmente los datos de 236 de ellos en tablas individuales de evidencia desarrolladas para cada ensayo.

Las recomendaciones propuestas en dicho informe sobre los aspectos referentes a la identificación y valoración de las personas tributarias de tratamiento para reducir peso corporal y al tratamiento no farmacológico de las personas con sobrepeso u obesidad (tratamiento dietético, actividad física y modificaciones del estilo de vida) siguen estando vigentes en la actualidad. En cambio, es obligatoria la actualización de dicho informe en los aspectos referentes al tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad debido a la existencia de abundante información válida y útil publicada en dichas áreas desde 1997. La disponibilidad de revisiones sistemáticas de publicación reciente y de buena calidad metodológica elaboradas por las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, agrupadas en la INAHTA, ha liberado al Grupo de Trabajo de la ingente tarea de sintetizar los datos del considerable número de EAC válidos y útiles en tablas individuales de evidencia para cada uno de ellos.

Para determinar los niveles de evidencia y formular los grados de recomendación de la GPC sobre diagnóstico, valoración y tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en personas adultas se han seguido los criterios de la SIGN<sup>9,15,16</sup>, que se indican a continuación:

#### **Niveles de evidencia**

1++: metaanálisis, revisiones sistemáticas de EAC o EAC de alta calidad y con muy bajo riesgo de sesgo.

1+: metaanálisis, revisiones sistemáticas de EAC o EAC bien desarrollados y con bajo riesgo de sesgo.

1-: metaanálisis, revisiones sistemáticas de EAC o EAC con alto riesgo de sesgo.

2++: revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles o de estudios de cohortes de alta calidad o estudios de casos y controles, y estudios de cohortes con muy bajo riesgo de sesgo y con elevada probabilidad de que la relación sea causal.

2+: estudios de casos y controles y estudios de cohortes bien desarrollados, con bajo riesgo de sesgo y con probabilidad moderada de que la relación sea causal.

2-: estudios de casos y controles, y estudios de cohortes con alto riesgo de sesgo y con riesgo importante de que la relación no sea causal.

3: estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

4: opinión de expertos.

#### **Grados de recomendación**

A: al menos un metaanálisis, una revisión sistemática o un EAC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la GPC, o una revisión sistemática de EAC o un conjunto de evidencia constituido principalmente por estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población diana de la GPC y que muestran coherencia en sus resultados.

B: un conjunto de evidencia constituido por estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población diana de la GPC y que muestran coherencia en sus resultados, o evidencia extrapolada a partir de estudios clasificados como 1++ o 1+.

C: un conjunto de evidencia constituido por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la GPC y que muestran coherencia en sus resultados, o evidencia extrapolada a partir de estudios clasificados como 2++.

D: evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

#### **Puntos de buena práctica**

Mejor práctica recomendada basada en la experiencia clínica de los miembros del grupo que han desarrollado la GPC. Se trata de una opinión de consenso y se aplica cuando los autores de la GPC desean subrayar un punto práctico importante para el que no hay evidencia de investigación, ni se espera que vaya a haberla, pero que es tan sólido que probablemente nadie lo cuestione. Se señalan en la GPC como "puntos de buena práctica" y se indican como ✓. Es preciso insistir en que no constituyen una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia y que solamente se utilizan cuando no existen formas alternativas de destacar la cuestión.

El contenido de esta GPC puede variar en función del grado de evidencia científica disponible, aunque se ha previsto actualizarla cada 3 años.

## **DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL EXCESO DE PESO CORPORAL**

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se define por la existencia de un exceso de grasa corporal que pone al individuo en una situación de riesgo para la salud. En varones se considera un porcentaje normal de grasa corporal entre el 12 y el 20% del peso corporal, mientras que en mujeres es normal un porcentaje entre el 20 y el 30%. En general, se definen como obesos aquellos sujetos varones con un porcentaje de grasa corporal superior al 25%. Las mujeres se consideran obesas si presentan un porcentaje de grasa corporal superior al 33%. Se considera límite un porcentaje entre el 21 y el 25% en varones y entre el 31 y el 33% en mujeres<sup>1</sup>.

Aun cuando se dispone de tecnología precisa para la medición de la cantidad de grasa corporal<sup>17</sup>, esta metodología no está al alcance de la práctica clínica habitual. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Obesity Task Force, el Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in

Adults y las sociedades científicas no recomiendan mediciones directas de la grasa corporal para el diagnóstico y la clasificación de la obesidad, sino que recurren a estimaciones de ésta a partir de datos antropométricos de fácil obtención en la práctica clínica diaria<sup>12</sup>.

El método más aceptado para definir y clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC)<sup>1</sup>, que se define como el cociente entre el peso (en kilogramos) y el cuadrado de la talla (en metros). Múltiples estudios han demostrado una correlación aceptable entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal. Además, el cálculo del IMC es más exacto que la medida aislada del peso en la estimación de la grasa corporal total<sup>18,19</sup>. Es cierto que el IMC presenta limitaciones como la sobreestimación del porcentaje de grasa en individuos musculosos (deportistas) o la infravaloración en sujetos con baja masa magra (ancianos), y que la relación entre IMC y grasa corporal no es la misma en distintas poblaciones<sup>20,21</sup>. Sin embargo, debe señalarse que los estudios epidemiológicos que han demostrado la relación entre obesidad y sus complicaciones han utilizado fundamentalmente el IMC como medida de obesidad.

Aun cuando el punto de corte del IMC para definir obesidad ha ido variando ligeramente, tiende a aceptarse como obesidad un valor de IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, que es precisamente el punto de corte para definir obesidad propuesto por la OMS en su clasificación del peso corporal<sup>1</sup> recogida en la tabla 1. La clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>2</sup> introduce ligeras matizaciones a la clasificación de la OMS (tabla 2). Fundamentalmente, subdivide la categoría de sobrepeso en dos subcategorías (sobrepeso grado I, IMC: 25-26,9 kg/m<sup>2</sup>, y sobrepeso grado 2, IMC: 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y distingue un grado de obesidad 4 para los pacientes con IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup>. El motivo de estas diferencias se basa en matices en la estrategia de tratamiento, tal y como se detalla en otro apartado de esta guía clínica.

Si bien la estimación del exceso de grasa corporal que define la obesidad se basa en el cálculo del IMC, múltiples estudios sugieren que los riesgos para la salud asociados con la obesidad no sólo dependen de la adiposidad total sino también de su distribución. Ya en la década de los cincuenta, Vague<sup>22</sup> describió que el exceso de grasa abdominal o central representaba un mayor riesgo para la salud que la

acumulación en la zona gluteofemoral. Esta observación ha sido corroborada en diversos estudios<sup>23</sup>. Por ello, aunque no forma parte de la definición de obesidad, en la evaluación del paciente obeso se recomienda la valoración de la distribución de la grasa corporal. Las técnicas más precisas para valorar la distribución de la grasa corporal no están al alcance general en la práctica clínica diaria<sup>17</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que puede obtenerse una estimación clínica a partir de medidas antropométricas, como el perímetro de la cintura, la relación entre los perímetros de cintura y cadera o el diámetro sagital<sup>2</sup>. La circunferencia de la cintura (CC) se mide en el plano horizontal (paralelo al suelo) que pasa por el punto más elevado del margen superior de la cresta ilíaca. La medida debe llevarse a cabo al final de una inspiración no forzada, haciendo uso de una cinta métrica, bien ajustada pero sin ejercer compresión y sin ropa. La circunferencia de la cadera se mide a la altura de los trocánteres mayores del fémur<sup>2</sup>. El índice cintura/cadera se calcula dividiendo la CC por la circunferencia de la cadera. El diámetro sagital se valora estimando la distancia entre el ombligo y L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> con el individuo en decúbito supino<sup>24,25</sup>. Los valores indicadores de riesgo para cada una de estas medidas se recogen en la tabla 3.

Estudios epidemiológicos indican que, de las tres medidas antropométricas referidas, la medida de la CC es la más fiable y práctica para estimar el contenido de grasa abdominal<sup>12,25</sup>.

## PREVALENCIA

La prevalencia de obesidad en sociedades como la estadounidense ha alcanzado proporciones epidémicas<sup>26</sup>. En el período 1999-2000 se estimó que el 30,9% de la población adulta estadounidense era obesa (definida como IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>) y un 64,5% presentaba exceso de peso, es decir, sobrepeso (definido como IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad. Estos porcentajes son el resultado de una tendencia al aumento de pacientes con exceso de peso en los últimos años. La proporción de pacientes obesos aumentó en un 8,3% entre los períodos 1976-1980 y 1988-1994, y en un 7,6% adicional entre 1988-1994 y 1999-2000. En este último intervalo de tiempo también se produjo un aumento del 8,6% en el porcentaje de adultos con sobrepeso.

En Europa diversos estudios demuestran que la proporción de pacientes obesos es en general algo menor, si bien las prevalencias son elevadas y siguen la misma tendencia que en Estados Unidos. La prevalencia de obesidad en Europa presenta una gran variabilidad entre países y oscila entre el 30% de la población adulta en Yugoslavia y el 5% aproximadamente en Suiza<sup>27</sup>. Apoyando que la proporción de pacientes obesos también está aumentando en Europa, en Suecia y Bélgica la proporción de pacientes obesos aumentó un 3 y un 5,3%, respectivamente, entre los años 1980 y 1997.

El estudio que suele citarse como referencia para la prevalencia de obesidad en España es el estudio SEEDO'97<sup>28</sup>. Se trata de un metaanálisis de cuatro estudios independientes llevados a cabo en Cataluña, Madrid, País Vasco y Va-

**TABLA 1. Criterios de la OMS para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC)**

	Valores límites del IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado 1	30-34,9
Obesidad grado 2	35-39,9
Obesidad grado 3	≥ 40

**TABLA 2. Criterios de la SEEDO para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC)**

	Valores límites del IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado 1	25-26,9
Sobrepeso grado 2 (preobesidad)	27-29,9
Obesidad grado 1	30-34,9
Obesidad grado 2	35-39,9
Obesidad grado 3 (mórbida)	40-49,9
Obesidad grado 4 (extrema)	≥ 50

**TABLA 3. Datos antropométricos para la evaluación de la distribución de la grasa corporal**

Medida	Límite superior de la normalidad	
	Varones	Mujeres
Índice cintura-cadera	1	0,90
Circunferencia de la cintura (cm)	102	88
Diámetro sagital (cm)	25	25

lencia entre los años 1989 y 1994. En este estudio se estimó una prevalencia de obesidad en España del 13,4% (un 11,5% en varones y un 15,2% en mujeres) y de sobrepeso más obesidad de aproximadamente el 50% en sujetos entre los 25 y los 60 años de edad. Este estudio tiene el valor de basarse en medidas antropométricas directas, si bien tiene la limitación importante de no ser un estudio de la población española en su conjunto. Los únicos estudios que lo han hecho están basados en medidas antropométricas referidas por los pacientes y no en medidas directas<sup>29</sup>. Ello representa una limitación importante dado el bien reconocido sesgo que introduce en la estimación de la prevalencia de obesidad la no medición directa de talla y peso corporal. Aun con esta limitación, los estudios llevados a cabo en los períodos 1987 y 1995-1997 en población española estimaron un claro aumento de la prevalencia de obesidad tanto en varones como en mujeres. En 1987 la proporción de pacientes obesos fue del 5,9 y del 4,5% en varones y en mujeres, respectivamente, para el grupo de edad de 25 a 44 años, y del 10,2 y el 15,2% para el grupo de edad de 45 a 64 años, respectivamente. Estas cifras fueron claramente superiores en los datos de 1995-1997, con una prevalencia de obesidad del 9,3 y el 7% para varones y mujeres de 25 a 44 años de edad y del 16,4 y el 19,8% en varones y mujeres de 45 a 64 años de edad, respectivamente. El único dato publicado sobre la evolución de la obesidad valorada mediante medidas directas en población adulta en España es el correspondiente a la cohorte de sujetos residentes en Cataluña incluidos en el estudio europeo MONICA<sup>27</sup>. Según estos datos la prevalencia de obesidad en esta cohorte aumentó en un 6% (del 10 al 16%) entre los períodos 1979-1989 y 1986-1996.

## ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Para que se produzca un aumento de la grasa corporal es preciso que la ingesta calórica sea superior al gasto energético. Este principio termodinámico que parece tan simple está sujeto a múltiples factores con un efecto modulador y a complejos mecanismos de retroalimentación, lo que viene ilustrado por la observación de que el peso tiende a conservarse dentro de un rango de  $\pm 10\%$  de un valor predefinido, de manera que un cambio de peso en cualquier dirección produce cambios en el gasto energético y la conducta alimentaria que favorecen el retorno al peso inicial<sup>30</sup>. Este fenómeno podría contribuir a la elevada tasa de recidiva que se observa tras un programa de adelgazamiento.

### Balance energético

La revisión exhaustiva de los mecanismos que controlan el balance energético va más allá de los objetivos de esta guía clínica. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de sus bases moleculares, por lo que remitimos al lector a revisiones sobre éstos<sup>31,32</sup>. Sin embargo, hemos creído conveniente en esta introducción incorporar una breve sinopsis sobre alguno de los elementos centrales del balance energético.

Tal y como se muestra en la figura 1, en la actualidad se considera que el control del balance energético se basa en un sistema de retroalimentación, en el que el objetivo es mantener los depósitos energéticos estables. Para ello, señales de tipo hormonal derivadas del tejido adiposo (leptina) o del tracto digestivo (CCK, ghrelina, PYY<sub>3-36</sub>), así como de tipo neuronal (mediadas por el nervio vago), actuarían como señales aferentes del sistema nervioso central. Cada una de estas señales aportaría información a partir de la cual se produciría la finalización de la comida en curso (saciedad) o el control de la ingesta de alimentos a más largo plazo. La inte-

gración de estas señales se produciría fundamentalmente en el hipotálamo y núcleo del tracto solitario situado en el tronco cerebral. En el hipotálamo dos tipos de neuronas situadas en el núcleo arcuato serían fundamentales en la integración de esta información. Por una parte, las neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el Agouti (AgRP) y, por otra, las que expresan la proopiomelanocortina (POMC). A partir de ellas se desencadenaría una respuesta neuronal, que incluye diversos núcleos hipotalámicos y otras áreas cerebrales, con la intervención de distintos neurotransmisores, que finalmente condicionaría los cambios en la respuesta alimentaria y el gasto energético que restablecerían el balance energético. Esquemáticamente, en situaciones de balance energético negativo, la caída en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas NPY/AgRP y a la inhibición de las neuronas POMC del núcleo arcuato. La activación de estas neuronas orexígenas llevaría a una respuesta compleja que incluye aspectos hormonales, de conducta y del sistema nervioso simpático que acabarían resultando en un aumento de la ingesta y una disminución del gasto energético. Por contra, en situaciones de balance energético positivo el aumento en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas POMC y a la inhibición de las neuronas NPY/AgRP del núcleo arcuato, lo que conduciría a una respuesta que se acabaría integrando en una disminución de la ingesta y un aumento del gasto energético. En la tabla 4 se recogen algunos de los principales péptidos conocidos que participan en el control del peso corporal.

El gasto energético total se compone del gasto energético en reposo (energía consumida para el funcionamiento normal de células y órganos en el estado postabsortivo y en reposo), el efecto térmico de la comida (aumento en el gasto energético asociado con la digestión, la absorción y el aumento de la actividad nerviosa simpática tras la ingesta de alimentos) y la energía consumida con la actividad física (gasto energético derivado de la actividad mecánica voluntaria y no voluntaria). El gasto energético basal representa aproximadamente el 70% del total y está enmarcado en el control neuronal y hormonal que controla el balance energético<sup>31</sup>. Tanto el control de la ingesta como el gasto energético total están bajo la influencia tanto de factores genéticos como ambientales.

### Factores genéticos y ambientales

La alteración en el balance energético que lleva a la obesidad es multifactorial y aparece como resultado de la interacción entre la carga genética del individuo y diversos factores ambientales<sup>33,34</sup>, y el mecanismo exacto por el que se

**TABLA 4. Neuromoduladores del sistema de control del peso corporal. Monoaminas y péptidos que intervienen en el control de la ingesta**

Orexígenos	Anorexígenos
Neuropéptido Y	Leptina
Noradrenalina	Colecistocinina
Opiáceos endógenos (diorfina)	Enterostatina
Hormona concentradora de melanina	Serotoninina
GHRH (hormona liberadora de somatotropina)	CRH/urocortina
Ghrelina	$\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos)
	GLP-1 ( <i>glucagon like peptide-1</i> )
	CART ( <i>cocaine and anphetamine-regulated transcript</i> )

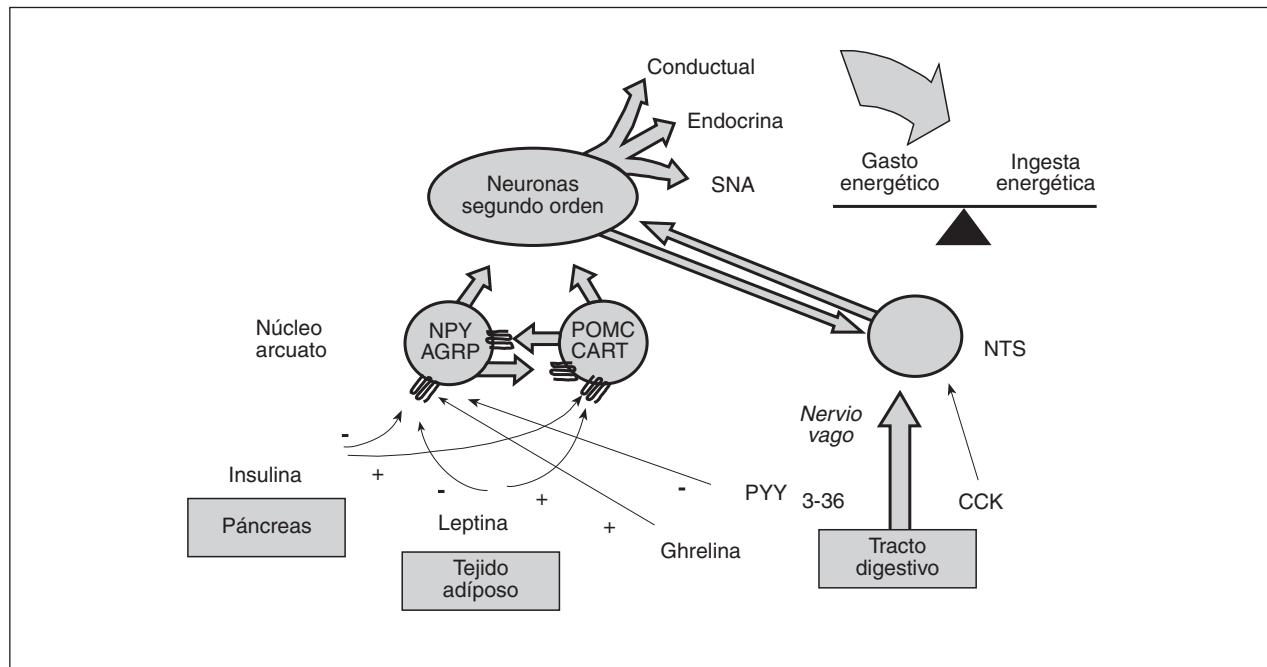


Fig. 1. Representación esquemática de los mecanismos implicados en el control del peso corporal.

produce es, en la mayoría de los casos, mal conocido. Hasta la fecha no se ha podido establecer que en la mayoría de los casos estas alteraciones se deban a cambios en los mecanismos que controlan la ingesta ni tampoco a cambios en el gasto energético. Sin embargo, estas alteraciones en los determinantes del balance energético no tienen que ser necesariamente debidas a grandes diferencias entre individuos obesos y no obesos. Por ejemplo, comer diariamente sólo el 5% más de las calorías necesarias puede llevar a una acumulación de unos 5 kg de peso en un año.

Los factores genéticos podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad en el IMC en humanos<sup>35</sup>. Así, la correlación del IMC entre gemelos es muy elevada (0,6-0,9)<sup>36</sup>, y en los individuos adoptados el IMC se correlaciona más con el de los padres biológicos que con el de los adoptivos<sup>37</sup>. Asimismo, diferentes observaciones indican que algunos factores determinantes del peso corporal como el metabolismo basal, la respuesta térmica a la ingesta y la actividad física espontánea son, en parte, hereditarias<sup>38</sup>.

Existen formas monogénicas de obesidad humana ligadas al gen de la leptina, el receptor de leptina y el receptor tipo 4 de la melanocortina, entre otros<sup>39</sup>. Estas formas monogénicas de la enfermedad, aun siendo poco frecuentes, han ayudado a comprender mejor los mecanismos moleculares que regulan el balance energético. La obesidad es un rasgo característico de unos 24 síndromes de origen genético bien definidos<sup>40</sup>, los más conocidos de los cuales son los síndromes de Prader-Willy y de Bardet-Moon-Biedl. En estos casos, la base fisiopatológica de la obesidad no está bien aclarada. El componente genético de las formas generales de obesidad es complejo, y se han descrito más de 200 marcadores, genes y regiones cromosómicas asociadas con estas formas de obesidad<sup>41</sup>. Se han sugerido que mutaciones en el gen del receptor tipo 4 de la melanocortina podrían estar presentes hasta en un 5% de los obesos<sup>39</sup>. Sin embargo, la relevancia clínica de los múltiples marcadores asociados con las formas generales de obesidad todavía no se ha podido establecer<sup>42</sup>. Sea cual sea la base genética de la obesidad,

parece claro que el gran aumento en la prevalencia de la enfermedad acaecida en los últimos 20 años no se debe a cambios en el sustrato genético de la población, sino más bien a factores ambientales relacionados con el estilo de vida, que han llevado a un aumento del consumo calórico y un descenso en la actividad física<sup>34,43</sup>. La ingesta calórica ha aumentado en los últimos años probablemente tanto en relación con el tipo de comidas que consumimos como con su tamaño. La actividad física ha disminuido probablemente en relación con los avances tecnológicos que han modificado nuestra actividad laboral, social y de tiempo de ocio. Sin embargo, existen otros factores ambientales que resultan menos evidentes y que pueden desempeñar un papel en la aparición de obesidad.

Los siguientes son algunos de estos factores ambientales también relacionados con obesidad:

- Factores ambientales precoces: bajo peso neonatal para la edad gestacional<sup>44</sup>, lactancia artificial<sup>45</sup>.

- Factores ambientales en la infancia: obesidad durante la infancia y/o la adolescencia<sup>46,47</sup>.

- Gestación<sup>48</sup>.

- Menopausia<sup>49</sup>.

- Fármacos<sup>50</sup>: el uso de distintos tipos de fármacos se ha relacionado con la aparición de obesidad. Una lista de ellos puede encontrarse en el apartado de “Evaluación del paciente con exceso de peso corporal”. Entre ellos se incluyen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central, antidiabéticos, esteroides y anticomiciales.

- Deshabituación tabáquica. El abandono del hábito tabáquico se asocia con un aumento medio de peso de unos 5 kg<sup>51</sup>.

- Factores socioeconómicos: el estudio de la SEEDO’97 estableció que en España la prevalencia de obesidad era más elevada en niveles socioeconómicos bajos y especialmente en mujeres<sup>28</sup>. Esta asociación se repite en otras cohortes, si bien presenta algunas variaciones según las poblaciones estudiadas<sup>27</sup>.

Apuntando a una interacción entre los factores genéticos y los ambientales, es posible que estos últimos hayan resultado especialmente perjudiciales cara a crear un balance energético positivo para grupos de individuos con alto riesgo de desarrollar obesidad, lo que podría ayudar a explicar, entre otros aspectos, las diferencias en la prevalencia de obesidad en determinados grupos étnicos<sup>27</sup>. También podría justificar el mayor riesgo de obesidad en la edad adulta en niños obesos cuyos padres también lo son en comparación con aquellos cuyos los padres no son obesos<sup>52</sup>. Sin embargo, parece claro que los factores ambientales son muy comunes dada la prevalencia creciente de la enfermedad a escala mundial.

## COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

El sobrepeso y la obesidad se asocian con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Este incremento depende claramente del grado de sobrepeso u obesidad, y es más elevado para los individuos con mayor IMC. Algunos estudios epidemiológicos observan un aumento progresivo del riesgo relativo de muerte por cualquier causa en relación con el IMC<sup>4</sup>. Así, en individuos con IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, el riesgo relativo puede llegar a 2,5 en comparación con el de individuos con peso normal<sup>4,53,54</sup>. De la misma manera, en los sujetos con sobrepeso u obesidad se detecta un aumento del riesgo de sufrir diversas enfermedades (tabla 5).

Entre estas alteraciones, cabe destacar:

– Diabetes mellitus (DM): el riesgo de DM aumenta en relación con el grado y duración de la obesidad y con la distribución abdominal del tejido graso. Los datos del estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)<sup>55</sup> demostraron que dos tercios de los varones y mujeres con DM tipo 2 (DM2) tenían un IMC superior a 27 kg/m<sup>2</sup>. En este mismo estudio la prevalencia de DM fue del 2, el 8 y el 13%, respectivamente, en los pacientes con IMC, entre 24 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>; 30 y 34,9 kg/m<sup>2</sup>, y > 35 kg/m<sup>2</sup>. El aumento en la grasa abdominal<sup>56</sup>, valorada por la CC o por la relación entre los perímetros de cintura y cadera, también se ha asociado con un aumento del riesgo de DM2 a igual IMC.

– Hiperlipoproteinemia: la obesidad, especialmente la obesidad abdominal, se asocia con un aumento de triglicéridos, una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y con un aumento en la proporción de lipoproteínas (LDL) pequeñas y densas<sup>25,57</sup>. De hecho, la distribución central de la grasa tiene un papel fundamental en estas alteraciones lipídicas. Así, la CC explica la mayor parte de la variación observada en los valores de triglicéridos y de cHDL<sup>25</sup>. Por otro lado, muchos estudios han propuesto que existe una asociación entre la obesidad y los aumentos del colesterol total y colesterol unido a LDL (cLDL). De todos

modos, esta relación no es consistente al analizar a varones y mujeres por separado. En este sentido, el estudio NHANES mostró que la prevalencia de colesterol elevada aumentaba con el IMC en varones, mientras que en mujeres la prevalencia más elevada de hipercolesterolemia correspondió a IMC entre 25 y 27 kg/m<sup>2</sup>, sin que se observaran mayores prevalencias para valores de IMC más elevados<sup>58</sup>.

– Hipertensión arterial (HTA): la presión arterial aumenta en los individuos obesos en relación con el grado de obesidad. Además, de nuevo el riesgo de HTA es mayor en los individuos con obesidad abdominal. Algunas estimaciones sugieren que el control de la obesidad eliminaría cerca de la mitad de los casos de HTA en individuos de raza blanca y alrededor de una cuarta parte en sujetos de raza negra<sup>59,60</sup>. Los datos longitudinales del estudio de Framingham cuantificaron en 6,5 mmHg el aumento de la presión arterial por cada aumento de peso del 10%<sup>61</sup>.

– Hiperuricemia: tanto en estudios transversales como en los longitudinales se ha demostrado que la obesidad se asocia con hiperuricemia y gota<sup>62</sup>. Así, el aumento del ácido úrico se ha asociado con obesidad abdominal y, por algunos autores, con el síndrome metabólico.

– Síndrome metabólico: el síndrome metabólico, o síndrome X, agrupa la distribución central de la grasa y las complicaciones metabólicas anteriormente citadas<sup>63</sup>. El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza cuando en un mismo individuo coexisten tres o más de las alteraciones descritas en la tabla 6, aunque esta clasificación diagnóstica no se ha adoptado definitivamente, ya que no incluye el parámetro de resistencia a la insulina y exige una homologación clínicoepidemiológica. Si bien el síndrome metabólico puede presentarse en pacientes no obesos, está bien establecido que el paciente obeso tiende a presentar un agrupamiento de los factores de riesgo cardiovascular que definen este síndrome<sup>63</sup>.

Se ha postulado que la resistencia a la insulina sería el mecanismo patogénico común para todos los componentes del síndrome metabólico<sup>64</sup>. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la resistencia a la insulina podría no ser el único factor independiente relacionado con el agrupamiento de estas alteraciones metabólicas<sup>65</sup>.

– Cardiopatía isquémica: el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica es tres veces mayor en los individuos obesos respecto a los sujetos con peso normal. Algunas estimaciones indican que por cada incremento de peso de 1 kg, el riesgo de muerte por enfermedad coronaria se incrementa en aproximadamente un 1,5%<sup>53,66</sup>. Gran parte del aumento en el riesgo de enfermedad coronaria en el paciente obeso se explica por el aumento de los factores de riesgo para enfermedad coronaria que ella condiciona (HTA, DM y dislipemias). Sin embargo, a pesar de que su papel como factor de riesgo coronario independiente aún está en discusión, la mayoría de guías terapéuticas incluyen el control de la obe-

**TABLA 5. Principales complicaciones asociadas con la obesidad**

Endocrinometabólicas	Diabetes mellitus, tolerancia defectuosa a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipemia, síndrome metabólico, gota, ovario poliquístico
Cardiovasculares	Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral isquémica, estasis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar
Digestivas	Litiásis biliar, hernia hiatal, esteatohepatitis no alcohólica
Respiratorias	Apnea del sueño, síndrome de hipovenilación
Reumatismos	Artritis, dolor lumbar
Cáncer	Esófago, colon, recto, vesícula biliar, riñón, próstata, útero, mama
Genitourinarias	Incontinencia urinaria, alteraciones menstruales, infertilidad
Neurológicas	Hipertensión endocraneal benigna
Cutáneas	Celulitis, intertrigo, folliculitis, estrías, acantosis nigricans

**TABLA 6. Parámetros diagnósticos del síndrome metabólico**

Parámetro	Valor
Obesidad abdominal (circunferencia cintura)	
Varones	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos cHDL	≥ 150 mg/dl
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

sidad como una estrategia en la prevención de la enfermedad coronaria<sup>67</sup>.

– Cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca: además de las alteraciones en las arterias coronarias, la obesidad se asocia con cambios en la geometría cardíaca. En los individuos obesos se observa, de forma característica, una hipertrofia ventricular excéntrica con disfunción diastólica. En fases más avanzadas se produce disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca congestiva<sup>68</sup>. Se ha sugerido que el riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta un 5% en varones y un 7% en mujeres por cada aumento en una unidad del IMC<sup>69</sup>. Comparados con individuos con un IMC normal, los pacientes obesos tendrían prácticamente el doble de riesgo de presentar insuficiencia cardíaca.

– Enfermedad cerebrovascular: el riesgo de ictus isquémico, pero no el de hemorrágico, se incrementa en relación con el IMC. El riesgo de ictus isquémico fatal y no fatal es prácticamente el doble en los individuos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los pacientes con peso normal<sup>70</sup>.

– Enfermedades digestivas: la obesidad se asocia con diversas complicaciones digestivas. El riesgo de litiasis biliar aumenta de forma muy marcada cuando el IMC supera los 30 kg/m<sup>2</sup>. Se ha estimado que la incidencia anual de litiasis biliar asintomática es del 1% en mujeres con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y del 2% en aquellas con un IMC<sup>71</sup> superior a 45 kg/m<sup>2</sup>. Aunque parecería lógico que los individuos obesos tuvieran un riesgo aumentado de pancreatitis aguda de origen biliar, lo cierto es que hay pocos estudios que hayan evaluado este aspecto. Sin embargo, a partir de diversos estudios prospectivos y retrospectivos, sí se ha demostrado que la obesidad es un factor de mal pronóstico en la pancreatitis aguda<sup>72</sup>. La mayoría de los estudios<sup>73</sup>, aunque no todos<sup>74</sup>, han demostrado que los individuos obesos tienen una mayor prevalencia de hernia de hiato. De todos modos no está bien establecido si la obesidad es causa de hernia de hiato o se trata de una simple asociación. Finalmente, la obesidad se ha asociado con una constelación de alteraciones hepáticas, como hepatomegalia, aumento de las enzimas hepáticas y alteraciones histológicas (esteatosis macrovesicular, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis)<sup>75</sup>. Estas alteraciones forman la esteatohepatitis no alcohólica<sup>76</sup>, cuya prevalencia exacta no se conoce. Las elevaciones de transaminasas no suelen ser superiores a dos veces el límite superior de la normalidad. Por lo general se trata de una alteración asintomática, si bien algunos pacientes pueden presentar sintomatología inespecífica. En estudios en que se ha seguido a estos pacientes durante un plazo entre 1 y 7 años, se ha demostrado que la enfermedad progresó hasta en un 40% de los casos, con aparición de cirrosis en aproximadamente el 10% de los pacientes. A pesar de que este porcentaje es pequeño, lo cierto es que la alta prevalencia de la

obesidad hace de la esteatohepatitis no alcohólica del hígado una causa importante de cirrosis hepática en países como Estados Unidos.

– Alteraciones respiratorias: las alteraciones respiratorias asociadas con obesidad son el síndrome de hipoventilación y la apnea del sueño<sup>77</sup>, que se caracteriza por un exceso de episodios de apnea o hipopnea durante el sueño y se asocia con hipersomnia diurna y disfunción cardiopulmonar. La mayor parte de los pacientes con apnea del sueño son obesos con distribución abdominal de la grasa. Sin embargo, esta alteración no es exclusiva de los pacientes obesos. Los pacientes con síndrome de hipoventilación asociado con obesidad suelen presentar una pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg debido a una alteración en la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y/o hipoxia e incapacidad muscular.

– Artrosis: el riesgo de artrosis aumenta en los individuos obesos y representa una parte muy importante de los costes atribuidos a la obesidad. Las articulaciones más afectadas son la femorotibial y la coxofemoral<sup>78,79</sup>.

– Cáncer: ciertas neoplasias se observan con mayor frecuencia en los sujetos obesos<sup>80,81</sup>. En los varones cabe destacar las neoplasias de próstata, recto y colon, mientras que en las mujeres se observa una mayor incidencia de cáncer de mama (sólo en mujeres posmenopáusicas)<sup>82</sup>, endometrio y vesícula biliar. El efecto del IMC sobre el riesgo de cáncer de colon es mayor sobre los cánceres de colon distal y en los individuos con historia familiar de neoplasia de colon<sup>83</sup>. De la misma manera, existen indicios que hacen pensar que las mujeres obesas se someten con menor frecuencia a programas de prevención y cribado de cáncer de mama y cérvix<sup>84</sup>.

– Alteraciones psicosociales: aproximadamente del 20 al 30% de los individuos obesos que consultan para perder peso presentan depresión y otras alteraciones psicológicas<sup>85</sup>. De todos modos hay pocos estudios que apoyen que los pacientes obesos presenten una prevalencia de alteraciones psiquiátricas superior a la de la población no obesa<sup>86</sup>. Con independencia del estatus económico de base y de los resultados de los tests de aptitud, los sujetos obesos tienen menor probabilidad de completar los estudios, menores ingresos, mayores índices de pobreza y menos probabilidad de contraer matrimonio<sup>87</sup>. La obesidad se ha asociado con efectos negativos sobre los ocho dominios evaluados en el test de calidad de vida SF-36.

– Otras alteraciones endocrinas: además de la hiperlipoproteinemia, la DM y la HTA, las mujeres obesas presentan una elevada prevalencia de alteraciones menstruales, ciclos anovulatorios, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad<sup>88,89</sup>. Igualmente, la obesidad se caracteriza por una marcada disminución de la secreción de hormona de crecimiento (GH) espontánea y estimulada<sup>90,91</sup>.

– Otras comorbilidades: entre otras complicaciones médicas relacionadas con la obesidad cabe destacar también la insuficiencia venosa de extremidades inferiores, la incontinencia urinaria, la hipertensión endocraneal benigna, alteraciones cutáneas (estrías, acantosis *nigricans*, hirsutismo, folliculitis, intertrigo) y complicaciones obstétricas, como toxemia, HTA, parto distóxico y mayor número de cesáreas<sup>92</sup>.

En resumen, la obesidad se relaciona con un aumento de la incidencia de numerosas enfermedades. En la tabla 7 se expone un compendio de los riesgos relativos para el desarrollo de estas afecciones<sup>93</sup>. Por su prevalencia y gravedad estas complicaciones convierten a la obesidad en un problema de gran trascendencia sociosanitaria y económica. Entre estas complicaciones cabe destacar la DM y la enfermedad cardiovascular, que son responsables de aproximadamente el 80% del coste de la obesidad<sup>94</sup>. En España, el coste global de la obesidad se calcula en 2.049,40 millones de euros<sup>7</sup>, y algunas

**TABLA 7. Riesgo relativo atribuido a la obesidad en el desarrollo de algunas de sus principales complicaciones asociadas**

Riesgo relativo > 3	Riesgo relativo 2-3	Riesgo relativo 1-2
Diabetes mellitus	Enfermedad coronaria	Cáncer
Hipertensión	Artrosis	Mama
Hiperlipemia	Gota	Colon
Colelitiasis		Endometriosis
Apnea del sueño		Lumbalgia

estimaciones indican que el coste sanitario anual medio para individuos con IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> es un 25% superior al de los sujetos con IMC < 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Este porcentaje supera el 44% de aquellos individuos con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.

### BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Las múltiples complicaciones de la obesidad revisadas en el apartado anterior demuestran que tiene importantes repercusiones para la salud y, por tanto, debe ser considerada una enfermedad susceptible de tratamiento. Si bien hoy por hoy no se dispone de un tratamiento curativo para la obesidad, existe fuerte evidencia científica de que las reducciones de peso, incluso moderadas, se asocian con importantes beneficios en términos de salud y de calidad de vida, y pueden ayudar no solamente a controlar las enfermedades que empeoran con la obesidad sino también a disminuir la probabilidad de desarrollo de esas enfermedades en los individuos con sobrepeso u obesidad. Estos trabajos justifican los esfuerzos terapéuticos en el paciente obeso y, además, han ayudado a definir los objetivos del tratamiento de la obesidad que se comentan en la sección correspondiente.

A continuación se resumen los beneficios de la pérdida de peso en relación con las principales complicaciones de la obesidad:

– *Diabetes mellitus*. La disminución de peso produce una disminución de los valores de glucosa en obesos no diabéticos y una disminución de la glucemia y de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en pacientes con DM; de la misma manera, mejora la sensibilidad a la insulina. Estos efectos se observan incluso con reducciones moderadas de peso de alrededor del 5 a 10% del peso corporal previo al inicio del tratamiento<sup>95</sup>. Estudios llevados a cabo en Finlandia<sup>96</sup> y Estados Unidos<sup>97</sup> han demostrado que las intervenciones destinadas a cambiar el estilo de vida, en las que se producen pérdidas de peso en estos porcentajes, se asocian con reducciones en la incidencia de DM en aproximadamente un 58% en pacientes con intolerancia a la glucosa. Por otra parte, el estudio sueco SOS (Scandinavian Obesity Study) ha demostrado que una pérdida de peso media del 16% en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica se asocia con una reducción de cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes respecto a un grupo control en un período de 8 años de seguimiento<sup>98</sup>.

– *Hiperlipoproteinemia*. La mayoría de estudios ha demostrado que la pérdida de peso se asocia con una reducción en los valores de triglicéridos, colesterol total, cLDL y un aumento en las concentraciones de cHDL. El metaanálisis de aproximadamente 70 trabajos llevado a cabo por Dattilo et al sobre la relación entre la pérdida de peso y el metabolismo lipídico concluyó que por cada kilogramo de peso perdido se producía una reducción de un 1% del colesterol total y el cLDL, un aumento del 1% del cHDL y una reducción del 3% de los valores plasmáticos de triglicéridos<sup>99</sup>. Los cambios en los parámetros lipídicos no serían únicamente cuantitativos sino también cualitativos. Las pérdidas de peso de entre 6 y 11 kg se han asociado con una reducción significativa en la oxidación de lipoproteínas<sup>100</sup>. El patrón temporal de estos cambios depende de las lipoproteínas analizadas. Así, mientras los triglicéridos, colesterol total y cLDL se reducen, sobre todo, durante las fases iniciales de la pérdida de peso, el cHDL tiende a reducirse en ese período y sólo empieza a aumentar cuando el peso se estabiliza.

– *Hipertensión arterial*. En la mayoría de estudios relevantes se demuestra que la pérdida de peso inducida por el tratamiento se asocia con una disminución de las cifras de presión arterial y/o a una disminución de las necesidades de medicación antihipertensiva en los pacientes hipertensos<sup>101,102</sup>. La presión arterial también disminuye en sujetos normotensos. En este sentido, el estudio Trials of Hypertension Prevention Phase II (THOPII) demostró que, en pacientes con presión arterial en el límite alto de la normalidad, la reducción de la presión arterial es proporcional a la reducción ponderal<sup>103</sup>. En general se estima que aproximadamente por cada kilogramo perdido la presión arterial media se reduce de 0,3 a 1 mmHg<sup>104</sup>. Algunos estudios también han indicado que la disminución de la grasa abdominal se asocia con una disminución de la presión arterial<sup>105</sup>. La influencia de la pérdida de peso sobre la aparición de nuevos casos de HTA sigue siendo un tema algo controvertido. Así, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso de la pérdida de peso en la incidencia de HTA. Entre ellos cabe destacar el estudio THOPII, al que nos acabamos de referir. Sin embargo, en el estudio SOS, la incidencia de nuevos casos de HTA tras cirugía de la obesidad en pacientes obesos graves fue inferior a la del grupo control a los 2 años de seguimiento pero no ocurrió así a los ocho, en relación con un grupo control con un IMC comparable pero sin intervención quirúrgica<sup>98</sup>.

La reducción ponderal ayuda al control de la HTA en pacientes con sobrepeso u obesidad (45 EAC) y además es de enorme rentabilidad metabólica (22 EAC sobre lípidos séricos/plasmáticos y 17 EAC sobre intolerancia a la glucosa/DM2)<sup>12,13</sup>:

- En personas que tienen sobrepeso u obesidad y son hipertensas se recomienda adelgazar para reducir la presión arterial elevada (A).
- En personas con sobrepeso u obesidad y presentan dislipemia se recomienda adelgazar para reducir los valores elevados de colesterol total, cLDL y triglicéridos y para elevar los valores descendidos de cHDL (A).
- En personas que tienen sobrepeso u obesidad y padecen DM2 se recomienda adelgazar para reducir los valores elevados de glucemia (A).

– *Enfermedad cardiovascular*. Se ha demostrado que una pérdida moderada de peso puede reducir simultáneamente diversos de los factores de riesgo vascular así como su agrupamiento. Datos del Framingham Offspring Study demuestran que una pérdida de tan sólo 2,25 kg, mantenida durante 16 años, se asocia con una reducción de la suma de factores de riesgo cardiovascular de un 48 y un 40% en varones y mujeres, respectivamente<sup>106</sup>. Igualmente, pérdidas de peso moderadas se han asociado con una mejoría en los marcadores inflamatorios y de coagulabilidad (fibrinógeno y PAI-1) en pacientes obesos<sup>104</sup>. Sin embargo, debe destacarse que más allá de cambios en el riesgo cardiovascular, hoy por hoy no existen estudios que demuestren de manera concluyente una reducción de la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes obesos tras la pérdida de peso.

– *Alteraciones digestivas*. El riesgo de litiasis biliar aumenta durante la fase de pérdida de peso debido a una so-

bresaturación de colesterol en la bilis, una mayor nucleación del colesterol y una menor contractilidad de la vesícula biliar<sup>107</sup>. La incidencia de nuevos casos de litiasis biliar se ha estimado en un 25 a un 35% en los pacientes obesos que pierden peso de manera muy rápida<sup>108,109</sup>. Algunos autores han sugerido el uso profiláctico de ácido ursodesoxicólico para prevenir la formación de litiasis biliar en pacientes en los que se esperan pérdidas de peso importantes en períodos cortos<sup>110</sup>. Por otra parte, a pesar de que se recomienda la pérdida de peso en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, no se sabe si ello cambia la historia natural de la enfermedad. Típicamente se ha comprobado que una pérdida de peso de aproximadamente un 10% se asocia con una mejoría en los parámetros bioquímicos, el tamaño del hígado y su contenido graso<sup>111</sup>. Sin embargo, la pérdida rápida de peso tras la cirugía bariátrica, aunque se asocia con una reducción en el contenido graso del hígado, podría inducir inflamación y por tanto exacerbar la esteatohepatitis<sup>112</sup>.

– *Alteraciones respiratorias.* Pérdidas moderadas de peso (alrededor del 10%) se han asociado con una mejoría en los parámetros respiratorios, en el patrón de sueño y en la hipersomnia diurna. Pérdidas de peso de aproximadamente el 30% en pacientes con IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> se han asociado con una resolución completa de la apnea del sueño<sup>113</sup>. Estas alteraciones mejoran mientras se mantiene el peso corporal, pero tienden a aparecer de nuevo en pacientes que recuperan el peso perdido. A pesar de lo expuesto, no está bien establecido cuál es el dintel de pérdida de peso que permite una mejoría significativa de las alteraciones respiratorias en pacientes obesos. Tampoco se ha demostrado con exactitud si todos los pacientes se benefician de ello.

– *Mortalidad.* Si bien se ha demostrado que la obesidad se asocia con un acortamiento de la esperanza de vida, no se dispone de estudios prospectivos que demuestren de manera concluyente que la pérdida de peso disminuye la mortalidad en individuos obesos. Aunque es cierto que algunos estudios observacionales<sup>114-116</sup> sugieren que la pérdida intencionada de peso sí se asocia con una reducción en la mortalidad global, los estudios de intervención diseñados para demostrar esta hipótesis están todavía en marcha.

En definitiva, la obesidad se asocia con una morbilidad y una mortalidad aumentadas. Diversos estudios han demostrado los beneficios del tratamiento de la obesidad sobre las morbilidades asociadas a esta. Cabe destacar que estos beneficios dependerán, en parte, de las características propias de cada individuo, del grado de obesidad, de la distribución de la grasa corporal y de la existencia o no de comorbilidades. Por tanto, la actitud terapéutica deberá adaptarse a las circunstancias individuales de cada paciente<sup>1,2,117</sup>.

## EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EXCESO DE PESO CORPORAL

### Historia clínica

En la evaluación del paciente obeso, la realización de una historia clínica estructurada es de capital importancia<sup>1,2,9,117-119</sup>, y en ella debe buscarse la siguiente información:

– Cronología del peso corporal: edad de inicio, evolución del peso, elementos desencadenantes del aumento de peso (ingesta de fármacos, depresión, embarazo, menopausia, cambios laborales, deshabituación tabáquica, etc.).

– Si bien la mayoría de los casos de obesidad están relacionados con cambios en la alimentación y en el estilo de vida, debe pensarse en la posibilidad de que la obesidad sea

secundaria a otra entidad que precise de estudios adicionales o bien tenga un tratamiento específico (tabla 8).

– Respuesta a tratamientos previos: es importante recoger información sobre los intentos previos de disminución ponderal, su duración, características, respuesta, causa del fracaso según el paciente y tipo de supervisión profesional.

– Conceptos del propio paciente sobre los mecanismos de regulación del peso corporal: conocer la percepción que el paciente tiene del problema es importante para ofrecerle consejo.

– Percepción del paciente sobre el efecto que tiene el exceso de peso en la salud: para obtener modificaciones conductuales es importante pensar que se obtendrán beneficios en términos de salud.

– Expectativas del tratamiento: es importante conocer y reconducir las expectativas del individuo, ya que las expectativas no realistas conducen a frustración.

– Estilo de vida: es importante conocer el patrón dietético del individuo. El objetivo es conocer el número de comidas al día, el lugar donde se realizan, con quién, el tiempo que se les dedica, la costumbre de picar, el tipo de alimentos, las cantidades que se ingieren, si existe un hábito compulsivo o no, los desencadenantes de la necesidad de comer, las preferencias alimentarias, etc. También es fundamental conocer la actividad física del paciente, tanto la no programada (caminar, subir escaleras, etc.) como la programada. Asimismo, es importante conocer las posibles limitaciones para iniciar un cambio en el estilo de vida (económicas, físicas, temporales, etc.).

– Hábitos tóxicos: ya se ha citado anteriormente que el cese del hábito tabáquico se ha asociado con ganancias ponderales de peso. También el consumo excesivo de alcohol puede representar una cantidad significativa de calorías en el aporte energético diario de un individuo. Finalmente, la presencia de un hábito tabáquico activo nos permitirá valorar el riesgo cardiovascular del individuo.

– Historia social: el tratamiento de la obesidad debe configurarse en el contexto del propio paciente. Por ello es importante conocer la atmósfera que rodea al individuo, tanto en el trabajo como en su propio domicilio, identificando los posibles aliados y enemigos (presiones para la ingesta, flexibilidad temporal, conflictos personales, etc.).

– Historia familiar: es importante conocer la historia familiar de obesidad para iniciar estrategias preventivas en los otros miembros de riesgo y para identificar la existencia de enfermedades como diabetes, cardiopatía, etc., que nos hagan pensar en la aparición de posibles complicaciones.

– Historia psiquiátrica: deben descartarse trastornos tanto de la conducta alimentaria como otros afectivos y obsesivo-compulsivos que puedan predisponer a la obesidad, así como otras enfermedades psiquiátricas que comprometan el tratamiento integral de la obesidad.

– Historia farmacológica: es básico disponer de la historia farmacológica para identificar la toma de fármacos que favorecen un aumento de peso (tabla 9) y evitar interacciones en caso de decidir iniciar un tratamiento farmacológico de la obesidad.

**TABLA 8. Enfermedades más comúnmente asociadas con la obesidad**

Endocrinas	Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, lesiones hipotalámicas, déficit de somatotropina, hipogonadismo
Alteraciones de la conducta alimentaria	Bulimia, trastorno por atracón
Síndromes genéticos	Lawrence-Moon-Biedl, Prader Willy, Alstrom, Cohen, Carpenter

**TABLA 9. Fármacos comúnmente asociados con el incremento ponderal**

Antipsicóticos	Clorpromazina Tioridazina Trifluoperazina Amitriptilina Imipramina Doxepina bloqueadores alfa bloqueadores beta Sulfonilureas Metiglimidas Tiazolidindionas	Mesoridazina Promazina Mepazina Fenelzina Amoxapina Desipramina	Perfenazina Proclorperazina Haloperidol Trazodona Tranilcipromina Litio	Loxapina
Antidepresivos				
Antagonistas adrenérgicos				
Antidiabéticos orales				
Insulina Esteroides	Glucocorticoides Megestrol Estrógenos Valproato Carbamazepina Ciproheptadina			
Anticomiciales				
Antiserotoninérgicos				

– Comorbilidad: debe interrogarse sobre síntomas o antecedentes de enfermedades asociadas con la obesidad (tabla 10). La evaluación de la posible historia de cardiopatía isquémica, de otras manifestaciones de enfermedad aterosclerótica, DM2 y apnea del sueño nos permitirá identificar a los individuos con mayor riesgo.

– El grado de motivación y disposición para iniciar un programa de pérdida de peso es otro aspecto que se debe investigar durante la anamnesis, aunque para ello no existan tests validados. Se ha sugerido que este aspecto podría ser clave para el éxito del tratamiento (D).

### Exploración física

La exploración física del individuo obeso debe ser similar a la de cualquier adulto, con la excepción de las medidas destinadas a evaluar el grado de obesidad y de las adaptaciones precisas derivadas del exceso de peso<sup>1,2,9,117-119</sup>. Debe determinarse:

– Peso: la báscula debe tener intervalos mínimos de 100 g, el sujeto debe pesarse sin zapatos y en ropa interior, preferiblemente a la misma hora.

– Talla: la talla debe realizarse en las mismas condiciones que la pesada.

– Debe calcularse el IMC. De acuerdo con el valor del IMC el paciente podrá catalogarse según la clasificación de la OMS recogida en la tabla 1. Se acepta que se utilicen los

mismos puntos de corte de IMC para clasificar el sobrepeso o la obesidad en varones y mujeres no embarazadas y de distintos grupos étnicos.

– Medición de la CC: es el método de elección para la estimación de la grasa abdominal. Las instrucciones para medir la circunferencia abdominal según el protocolo de los National Institutes of Health<sup>117</sup> se han detallado en el apartado “Definición y clasificación del exceso de peso corporal” de esta guía. Los puntos de corte que definen el aumento de grasa abdominal se han referido en la tabla 3. Estos valores de corte pueden aplicarse a adultos de cualquier grupo étnico. Sin embargo, en pacientes con talla muy baja (< 150 cm) o si el IMC es superior a 34,9 kg/m<sup>2</sup>, estos valores pueden no ser aplicables.

– Durante el examen físico no deben perderse de vista los posibles signos de las complicaciones asociadas con la obesidad, así como las posibles entidades causantes de obesidad.

– Presión arterial: debe medirse con un manguito adaptado especialmente a los pacientes obesos. La anchura recomendada del brazal para adultos con obesidades moderadas es de 14 a 15 cm y para individuos muy obesos, de 16-18 cm (estas medidas son aproximadas). Es importante que la bolsa interior de goma sea lo bastante ancha para cubrir dos tercios de la longitud del brazo y lo bastante larga para envolver dos tercios de su circunferencia. El manguito debe abarcar de 1,5 a dos veces la anchura del brazo. Si el manguito es demasiado pequeño, se sobreestimarán la presión arterial.

**TABLA 10. Síntomas y enfermedades comúnmente asociadas con la obesidad**

Endocrinas	Resistencia a la insulina Intolerancia a glucosa Diabetes mellitus	Hiperlipemia Síndrome metabólico Gota <i>Cor pulmonale</i> Venas varicosas	Síndrome de ovario poliquístico Hipogonadismo
Cardiovasculares	Hipertensión arterial Enfermedad coronaria Trombosis venosa Reflujo gastroesofágico Esteatosis hepática Apnea del sueño Seudotumor <i>cerebri</i> Dolor lumbar Incontinencia urinaria Trastornos menstruales	Litiasis biliar Cáncer colorrectal Disnea esfuerzo Meralgia parestésica Artralgias Cáncer de mama Cáncer de endometrio	Embolia pulmonar Insuficiencia cardíaca
Digestivas			Carcinoma vesícula biliar Hernia
Respiratorias Neurológicas Reumatismos Genitourinarias			Accidente cerebrovascular isquémico Disminución movilidad
Infertilidad Psicosociales	Depresión	Incapacidad laboral	Discriminación social
Tejidos blandos	Estasis venosa Hirsutismo	Foliculitis Intertrigo	Celulitis

Además de permitir la clasificación del grado de obesidad y la estimación de la grasa abdominal, se acepta que la medición del IMC y de la CC pueden ayudar a estimar el riesgo de enfermedad (DM2, HTA y enfermedad cardiovascular) de un individuo en comparación con sujetos con peso normal. Esta estimación de riesgo se presenta en la tabla 11. Obsérvese que para pacientes con  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , la CC no añade poder predictivo para el riesgo de enfermedad más allá del que confiere el IMC. Por ello, no se considera necesario medir este parámetro antropométrico en pacientes con  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ .

### Exploraciones complementarias

La solicitud de pruebas de laboratorio debe individualizarse. En general, la práctica de un hemograma y la determinación de glucemia, perfil lipídico, perfil hepático, ácido úrico, electrolitos y función renal está justificada en todos los pacientes para descartar las alteraciones más frecuentemente asociadas con la obesidad<sup>1,2,9,117-119</sup>.

En general, la anamnesis y la exploración física dirigirán la solicitud del resto de exploraciones según el siguiente esquema aproximado<sup>1,2,9,93,117,119-124</sup>:

- Sospecha de DM: sobrecarga oral de glucosa con 75 g.
- DM: vigilancia de complicaciones crónicas de la diabetes, y de la HbA<sub>1c</sub>.
- HTA: electrocardiograma.
- Apnea del sueño: polisomnografía, valoración otorrinolaringológica para descartar obstrucción de vías altas.
- Hipovenitalación: pruebas de función respiratoria, electrocardiograma, gasometría.
- Síndrome de Cushing: cortisoluria en orina de 24 h.
- Hipotiroidismo: TSH.
- Colelitiasis: ecografía abdominal.
- Esteatosis hepática: ecografía abdominal, GOT, GPT.
- Hiperandrogenismo, oligomenorrea: testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, prolactina.

En resumen, la obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que con frecuencia se asocia con otras complicaciones potencialmente graves y precisa un enfoque multidisciplinario. Es importante que la evaluación inicial del paciente obeso se lleve a cabo por un médico con conocimientos, capacidad y aptitudes necesarias para realizar una historia clínica, una exploración física y una solicitud de exploraciones complementarias adecuadas a cada caso. Ello podrá ayudar a valorar de forma adecuada el riesgo asociado con la enfermedad, así como orientar aspectos de su tratamiento.

Para finalizar esta sección, en la tabla 12 se recogen los datos básicos de la evaluación del paciente obeso, que debe-

rían constar en la historia clínica. Las complicaciones y posibles enfermedades causantes de obesidad que es preciso investigar en el interrogatorio se detallan en las tablas 8 y 10. Para las recomendaciones específicas para llevar a cabo el seguimiento de las complicaciones asociadas con la obesidad se refiere al lector a lo establecido por las sociedades correspondientes.

### IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN DE LOS PACIENTES TRIBUTARIOS DE TRATAMIENTO PARA REDUCIR PESO CORPORAL. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

A continuación se indican las recomendaciones sobre la identificación y la valoración de los pacientes tributarios de tratamiento para reducir peso corporal, así como las recomendaciones sobre los objetivos de dicho tratamiento. Estas recomendaciones se han formulado tras aplicar los criterios de la SIGN<sup>15</sup> a las recomendaciones propuestas por el Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de Estados Unidos sobre la identificación y la valoración de las personas tributarias de tratamiento para reducir peso corporal y los objetivos del tratamiento<sup>12,13,126</sup>, que siguen siendo vigentes en la actualidad. Debido a su interés desde el punto de vista del tratamiento, se ha incluido la subdivisión propuesta por la SEEDO para el sobrepeso<sup>2</sup>.

#### Identificación de pacientes tributarios de tratamiento para la reducción de peso corporal

Toda persona adulta ( $\geq 18$  años de edad) con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25-29,9 \text{ kg/m}^2$  e  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente) está en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la obesidad (HTA, hipercolesterolemia, DM2, enfermedad cardíaca coronaria y otras). Se trata de un riesgo relativo en comparación con el normopeso.

Por otra parte, la acumulación excesiva de grasa en el abdomen es un predictor independiente de factores de riesgo y morbilidad. Las técnicas más precisas para medir la grasa abdominal son la resonancia magnética nuclear y la tomografía computarizada, pero estos procedimientos son impracticables en la rutina clínica. La CC se correlaciona positivamente con el contenido graso abdominal y constituye un mejor indicador del contenido graso abdominal que la relación cintura/cadera. La CC es un parámetro clínico aceptable para evaluar el contenido graso abdominal de un paciente e identificar la existencia de riesgo relativo aumentado para el desarrollo de factores de riesgo asociados con la obesidad.

Los siguientes puntos de corte, específicos de sexo, de la CC permiten identificar la existencia de riesgo relativo aumentado para el desarrollo de factores de riesgo asociados

**TABLA 11. Estimación del riesgo relativo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular a partir del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura en comparación con sujetos normales**

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grado obesidad	Riesgo relativo	
			Circunferencia cintura Varón $\leq 102 \text{ cm}$ Mujer $\leq 88 \text{ cm}$	Circunferencia cintura Varón $\geq 102 \text{ cm}$ Mujer $\geq 88 \text{ cm}$
Normopeso	18,5-24,9		–	–
Sobrepeso	25-29,9		Aumentado	Alto
Obesidad	30-34,9	I	Alto	Muy alto
	35-39,9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	> 40	III	Extremo	Extremo

Adaptado de National Institutes of Health<sup>12</sup>, The National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults<sup>13</sup> y Alvarez et al<sup>91</sup>.

**TABLA 12. Resumen de los datos de exploración física, clínicos y de laboratorio básicos en la evaluación del paciente obeso**

Historia familiar	Talla (cm)
Tiempo de evolución de la obesidad (años)	Peso (kg)
Historia de obesidad en la infancia	IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
Ganancia de peso desde los 18 años (kg)	Presión arterial (mmHg)
Factor etiológico y/o asociado	Circunferencia de la cintura (cm)
Medicaciones concomitantes	Triglicéridos (mg/dl)
Hábitos tóxicos	Colesterol total (mg/dl)
Enfermedades o complicaciones asociadas	cHDL (mg/dl)
	cLDL (mg/dl)
	Glucemia basal (mg/dl)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

con la acumulación excesiva de grasa abdominal en la mayoría de los adultos con un IMC de 25-34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ :

- Alto riesgo relativo si la circunferencia de la cintura es:
- > 102 cm en el varón.
- > 88 cm en la mujer.

Además, el aumento de la CC (> 88 cm en la mujer y > 102 cm en el varón) también puede ser un marcador de riesgo aumentado en las personas con normopeso (IMC, 18,5-24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Un estudio realizado en los 14.924 adultos de la cohorte del NHANES III ha puesto de manifiesto que, con pocas excepciones, las personas con IMC entre 18,5 y 34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  que presentaban aumento de la CC (> 88 cm en la mujer y > 102 cm en el varón) eran más propensos a padecer HTA, DM2, dislipemia y síndrome metabólico que los que presentaban CC inferior a dichos puntos de corte<sup>125</sup>. Los puntos de corte citados pierden su poder predictivo creciente en pacientes con IMC ≥ 35  $\text{kg}/\text{m}^2$ , cuya CC los suele superar.

En la tabla 11 se muestra una clasificación de las categorías de peso corporal en adultos, basada en el IMC, el riesgo relativo de enfermedad asociada para cada categoría de peso corporal excesivo comparado con el normopeso, y el riesgo relativo de enfermedad asociada añadido en cada categoría de peso corporal excesivo por el exceso de grasa de localización abdominal.

Cada categoría de IMC excesivo (sobrepeso y obesidad grados I, II y III) y el aumento de la CC (> 102 cm en el varón y > 88 cm en la mujer) indican riesgo relativo (esto es, relativo comparado con el peso normal y la CC normal). Se relacionan con la necesidad de iniciar tratamiento para reducir peso y no definen directamente la intensidad requerida de modificación de factores de riesgo asociados con la obesidad.

Para la identificación de pacientes tributarios de tratamiento para la reducción de peso corporal se deben seguir los siguientes pasos:

- Cálculo del IMC (para el diagnóstico y la clasificación del exceso de peso, así como para identificar el grado de riesgo relativo en comparación con el normopeso).

- Medición de la CC (para identificar la existencia de riesgo relativo en comparación con el perímetro normal de la cintura).

- Si el IMC es ≥ 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  o la CC > 102 cm en el varón y > 88 cm en la mujer, se debe proceder a lo siguiente:

- Detección de factores de riesgo o enfermedades asociadas y de su repercusión orgánica para determinar la situación de riesgo absoluto (suma de factores de riesgo).

- Evaluación de la motivación del paciente para su inclusión en el tratamiento para reducir peso corporal.

Para la determinación del riesgo absoluto (suma de factores de riesgo) se deben detectar los factores de riesgo o enfermedades asociadas y su repercusión orgánica:

- Identificación de pacientes con riesgo absoluto muy elevado por presentar alguna de las siguientes enfermedades que tienen un riesgo muy elevado de complicaciones y de mortalidad:

- Enfermedad cardíaca coronaria establecida (angina de pecho, infarto de miocardio, cirugía arterial coronaria, angioplastia).

- Otras enfermedades arterioscleróticas (enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad carotídea sintomática).

- DM2.
- Apnea del sueño.

- Presencia de otras enfermedades asociadas con la obesidad: trastornos ginecológicos (menorragia, amenorrea), artrosis, cálculos biliares y sus complicaciones e incontinencia urinaria de esfuerzo.

- Presencia de factores de riesgo cardiovascular:

- Tabaquismo.

- HTA (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg o paciente tratado con fármacos antihipertensivos).

- Valores límitrofes de elevado riesgo de cLDL (130-159 mg/dl) más dos o más de otros factores de riesgo cardiovascular o valores de cLDL de elevado riesgo (≥ 160 mg/dl).

- Valores bajos de cHDL (≤ 35 mg/dl).

- Disminución de la tolerancia a la glucosa en ayunas (glucosa plasmática en ayunas de 110 a 125 mg/dl).

- Historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura (infarto de miocardio o muerte súbita del padre u otro familiar de sexo masculino de primer grado antes de los 55 años de edad o de la madre u otro familiar de sexo femenino de primer grado antes de los 65 años de edad).

- Edad ≥ 45 años en el caso del varón y ≥ 55 años o situación de menopausia en el caso de la mujer.

- Los pacientes con tres o más de los factores de riesgo cardiovascular mencionados tienen un elevado riesgo absoluto y necesitan, además del tratamiento para reducir peso, tratamiento clínico de los factores de riesgo. En los pacientes con peso excesivo, el control de los factores de riesgo cardiovascular precisa la misma intensidad que el tratamiento de la reducción de peso corporal. La reducción de los factores de riesgo suele disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto si los esfuerzos para la reducción de peso tienen éxito como si no lo tienen.

- Otros factores de riesgo: inactividad física e hipertrigliceridemia (triglicéridos séricos > 200 mg/dl). Cuando están presentes se considera a los pacientes en situación de riesgo absoluto superior al determinado a partir de los factores de riesgo precedentes. Su presencia aumenta la necesidad de reducción de peso en las personas obesas.

#### Indicaciones del tratamiento para la reducción de peso corporal

La pérdida de peso corporal está indicada en:

- Pacientes con IMC ≥ 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

- Pacientes con IMC de 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  o CC > 88 cm si es mujer y > 102 cm si es varón, así como presencia de dos o más factores de riesgo.

Sin embargo, es importante preguntar al paciente si desea o no perder peso porque su aceptación y compromiso son cruciales para el éxito.

Los pacientes con sobrepeso y uno o ningún factor de riesgo cardiovascular (y, por tanto, con riesgo sólo moderadamente aumentado para su salud en comparación con las personas con  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ) que no desean perder peso deberían ser aconsejados en cuanto a la necesidad de esforzarse en mantener o reducir su peso actual. Si desean perder peso, se les incluye en el programa para la reducción y mantenimiento de peso corporal.

Se reconoce que la decisión de perder peso debe hacerse en el contexto de otros factores de riesgo (p. ej., dejar de fumar es más importante que perder peso) y preferencias del paciente<sup>12,13</sup>.

### Beneficios de la reducción de peso corporal

La obesidad se asocia con morbilidad y mortalidad aumentadas. No se han llevado a cabo estudios prospectivos para demostrar cambios en la mortalidad con la reducción de peso en pacientes obesos. En cambio, existe fuerte evidencia de que la pérdida de peso puede ayudar no solamente a controlar las enfermedades que empeoran con la obesidad, sino también a disminuir la probabilidad de desarrollo de esas enfermedades en los individuos con sobrepeso y obesidad.

La reducción de peso ayuda al control de la HTA en los pacientes con sobrepeso y obesidad (45 EAC) y además es de enorme rentabilidad metabólica (22 EAC sobre lípidos séricos/plasmáticos y 17 EAC sobre intolerancia a la glucosa/DM2)<sup>12,13,126</sup>.

### Objetivos del tratamiento para la reducción de peso corporal

#### Objetivos generales

- Reducir el peso corporal.
- Mantener un peso corporal más bajo a largo plazo.
- Como mínimo, prevenir la ganancia de peso.

Es posible mantener una pérdida moderada de peso si el tratamiento es continuado. Es preferible mantener a largo plazo una reducción moderada de peso que la recuperación del peso corporal tras una pérdida intensa de peso.

#### Objetivo inicial

El objetivo inicial será la reducción de aproximadamente el 10% del peso corporal basal. Si hay éxito se puede intentar una pérdida adicional si, tras una nueva evaluación, estuviera indicada.

La recomendación deriva del hecho de que en los ensayos con dietas hipocalóricas se produce una pérdida media del 8% del peso corporal basal; como en este resultado se incluye a las personas que no pierden peso, se considera razonable establecer un objetivo individualizado de pérdida del 10% del peso corporal.

Los mejores resultados de pérdida de peso con el tratamiento dietético se consiguen cuando la duración de la intervención es de al menos 6 meses. Los ensayos aleatorizados sugieren que con déficit energéticos de 500 a 1.000 kcal al día se producen pérdidas de 450 a 900 g de peso semanales durante 6 meses. En los pacientes con IMC en el rango típico de 27 a 35  $\text{kg/m}^2$  suele necesitarse para ello una reducción diaria de 300 a 500 kcal, mientras que en los pacientes más intensamente obesos, con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , se precisan reducciones diarias de 500 a 1.000 kcal. La pérdida de peso suele declinar después de los 6 meses, entrando en una fase

de meseta, como consecuencia del menor gasto energético por un peso más bajo. Si se precisa perder más peso, se puede realizar otro intento, lo que requiere un ajuste adicional de la dieta y prescribir un mayor grado de actividad física.

#### Mantenimiento del peso

En el pasado, la consecución del objetivo de pérdida de peso suponía el final del tratamiento para el control del peso corporal. Pero es difícil mantener la pérdida de peso a largo plazo (3-5 años), produciéndose normalmente su recuperación, a no ser que se continúe indefinidamente un programa de mantenimiento de peso.

#### Prevención de la ganancia de peso

La prevención de la ganancia de peso es un objetivo importante para los pacientes que no consiguen una reducción significativa de peso; estos pacientes también necesitan participar en un programa de tratamiento de peso.

Recomendaciones para el diagnóstico del exceso de peso corporal (sobrepeso y obesidad):

- Se recomienda utilizar el IMC para el diagnóstico de exceso de peso corporal (sobrepeso u obesidad) en las personas adultas ( $\geq 18$  años de edad) de ambos性 (C).

Recomendaciones para la valoración clínica de los pacientes con exceso de peso corporal:

- Se recomienda utilizar el IMC para establecer el grado de exceso de peso corporal y para calcular el riesgo relativo de desarrollar enfermedades asociadas en comparación con el normopeso (C).

– Se recomienda la medición de la CC para valorar el contenido graso abdominal y para identificar el riesgo relativo de desarrollar enfermedades asociadas en comparación con el perímetro normal de la cintura (C).

– Las personas adultas con IMC de 18,5-34,9  $\text{kg/m}^2$  que tienen una CC  $> 88$  cm en caso de ser mujer y  $> 102$  cm en caso de ser varón son más propensas a padecer HTA, DM2, dislipemia y síndrome metabólico (C).

– En personas adultas con IMC comprendido entre 25 y 34,9  $\text{kg/m}^2$ , la existencia de una CC  $> 88$  cm en la mujer y  $> 102$  cm en el varón indica alto riesgo relativo de desarrollar enfermedades asociadas con el exceso de peso corporal y con la acumulación excesiva de grasa abdominal (C).

– Cuando el IMC es  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , las personas obesas suelen superar los citados puntos de corte de la CC, y ésta pierde su poder predictivo creciente de riesgo de desarrollo de enfermedades asociadas con la acumulación excesiva de grasa abdominal (C).

– Cuando una persona adulta presenta un IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  o tiene una CC  $> 88$  cm si es mujer o  $> 102$  cm si es varón, se debe proceder a la detección de factores de riesgo o enfermedades asociadas, valorando en este caso su repercusión orgánica, para determinar la situación de riesgo absoluto mediante la suma de los factores de riesgo (✓).

Recomendaciones para la identificación de pacientes tributarios de reducción de peso corporal:

- La reducción de peso corporal está indicada en las personas adultas que tienen obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (A).

– La reducción de peso corporal está indicada también en las personas adultas que tienen sobrepeso ( $IMC$  de 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ ) o CC  $> 88$  cm si es mujer y  $> 102$  cm si es varón y presentan  $\geq 2$  factores de riesgo (A).

– Es necesario preguntar al enfermo si desea adelgazar o no, porque la aceptación y el compromiso son cruciales para el éxito (✓).

– A las personas que tienen sobrepeso u obesidad y son hipertensas se les recomendará adelgazar para reducir la presión arterial elevada (A).

– A las personas que tienen sobrepeso u obesidad y presentan dislipemia se les recomendará adelgazar para reducir los valores elevados de colesterol total, cLDL y triglicéridos y para elevar los valores descendidos de cHDL (A).

– A las personas con sobrepeso u obesidad y DM2 se les recomendará adelgazar para reducir los valores elevados de glucemia (A).

– A los pacientes con sobrepeso y uno o ningún factor de riesgo cardiovascular que deseen perder peso se les incluirá en un programa para la reducción y mantenimiento de peso corporal. A los que no deseen perder peso se les debería aconsejar que se esforzaren en no aumentar su peso actual (D).

### **RECOMENDACIONES SOBRE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL EXCESO DE PESO CORPORAL**

Se proponen las siguientes recomendaciones sobre objetivos de tratamiento para la reducción del peso corporal indicando su grado de evidencia correspondiente<sup>12,13</sup>:

#### **Objetivos generales**

El objetivo general del tratamiento médico de la sobrecarga ponderal será la reducción razonable de peso corporal y el mantenimiento de un peso corporal más bajo a largo plazo. El objetivo general mínimo será prevenir la ganancia de peso (V).

#### **Reducción razonable de peso corporal**

– El objetivo inicial del tratamiento médico del sobrepeso y de la obesidad será la reducción de aproximadamente el 10% del peso corporal, y si hay éxito, se podrá intentar una reducción adicional si, tras una nueva valoración, estuviera indicada (A).

– Con un balance energético negativo de 500 a 1.000 kcal diarias la reducción de peso podrá ser de 0,5-1 kg semanales durante un período de 6 meses. La reducción de peso suele declinar después de los 6 meses, entrando en una fase de meseta, momento en el que, si se precisa adelgazar más, se deberá hacer un ajuste de la alimentación y prescribir un mayor grado de actividad física (B).

– Facilitar una mayor frecuencia de contactos entre el paciente y los miembros del equipo sanitario que le atiende durante el tratamiento para adelgazar puede ayudar a conseguir una reducción de peso más eficaz (C).

#### **Mantenimiento del peso conseguido**

– Tras la reducción de peso, éste es difícil de mantener. Un programa de mantenimiento que combine dietoterapia, actividad física y terapia conductual aumenta la probabilidad de mantener el peso conseguido. Este programa de mantenimiento deberá prolongarse por tiempo indefinido (B).

– Un programa de mantenimiento constituirá una prioridad después de los 6 meses de tratamiento básico para adelgazar (B).

– Facilitar una mayor frecuencia de contactos entre el enfermo y los miembros del equipo sanitario y proporcionarlos de forma permanente durante el programa de mantenimiento del peso puede ayudar a conseguir un mantenimiento más eficaz del peso corporal (C).

La prevención de la ganancia de peso también es un objetivo importante para los enfermos que no consiguen una

reducción significativa de peso. Dichos enfermos también necesitan participar en un programa de tratamiento de peso (D).

### **ESTRATEGIAS PARA LA REDUCCIÓN Y EL CONTROL DEL PESO CORPORAL**

La obesidad esencial es una enfermedad crónica que requiere para su control cambios permanentes en el estilo de vida para la consecución de conductas saludables mediante la reducción de la energía dietaria y la eliminación del sedentarismo. El adelgazamiento intencionado y el control del peso corporal se pueden conseguir mediante múltiples intervenciones y estrategias efectivas, incluyendo la reducción de la energía alimentaria, el ejercicio físico y técnicas de terapia conductual, así como combinaciones de éstas; además, en ocasiones puede ser necesario asociar tratamiento farmacológico o recurrir al tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados<sup>1,12,13,126-129</sup>.

El tratamiento del sobrepeso y de la obesidad constituye un reto para las autoridades sanitarias y para los clínicos. Los sistemas sanitarios de las sociedades industrializadas no están preparados en la actualidad para afrontar el desafío que supone la atención sanitaria de las personas con sobrepeso u obesidad, por tratarse de trastornos crónicos que han alcanzado dimensiones epidémicas y cuyo tratamiento básico exige una inversión considerable de tiempo. Sin embargo, en los centros en los que se atiende a personas con sobrepeso u obesidad no se suele disponer de tiempo suficiente para informar acerca de la necesidad de efectuar cambios permanentes en el estilo de vida para poder controlar el exceso de peso corporal, motivar para que acepten llevar a cabo dichos cambios y los ejecuten, conocer sus patrones de conducta relacionados con la alimentación y la actividad física, llevar a cabo terapia conductual para ayudar a conseguir la corrección de la ingestión excesiva de energía alimentaria y la eliminación del sedentarismo y proporcionar apoyo. Y todo ello hay que hacerlo en un escenario, el de la sociedad de consumo, en el que mantener un peso saludable es difícil para muchas personas porque se fomenta un consumo alimentario excesivo (sobrealimentación) y se desalienta la práctica de actividad física. Las autoridades sanitarias y las sociedades científicas implicadas en el tratamiento clínico del sobrepeso y de la obesidad deberían desarrollar planes de acción encaminados a conseguir mejoras en la atención sanitaria a las personas afectadas<sup>130</sup>.

#### **Tratamiento básico: cambios permanentes en el estilo de vida (alimentación planificada hipocalórica, actividad física y modificación de conducta)**

El tratamiento básico para el control del sobrepeso y la obesidad combina la reducción de la energía alimentaria, la actividad física y la terapia conductual. Muchos clínicos tienen la convicción de que este tipo de intervención terapéutica no funciona a largo plazo para el control del peso corporal, pero esta idea debe ser puntualizada y revisada.

Aunque dicha convicción tiene su origen en los malos resultados observados en los estudios clásicos del tratamiento básico de la obesidad, es necesario precisar que en los citados estudios el tratamiento se limitaba a intervenciones de 15-25 semanas de duración, tras cuya finalización se observaba una recuperación progresiva del peso perdido y, a largo plazo (5 años después del tratamiento), la mayoría de los enfermos había alcanzado o superado el peso corporal que tenía antes del tratamiento. En otros trastornos crónicos,

como la HTA o la DM2, nadie plantea su control a largo plazo (p. ej., a los 5 años) tras una intervención terapéutica de pocas semanas de duración. Por tanto, no debería resultar sorprendente que a largo plazo en la obesidad se produzca la recuperación del peso perdido durante la fase de tratamiento si tras ésta no se sigue controlando de forma continua el balance energético mediante un plan de alimentación y de actividad física mantenido en el tiempo. La obesidad esencial constituye una enfermedad crónica que requiere, al igual que la HTA y la DM tipo 2, tratamiento permanente y atención continuada<sup>131</sup>.

La restricción dietaria de energía para producir un balance energético negativo constituye el componente fundamental del tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Con un plan de comidas bajo en calorías se busca la creación de un balance energético negativo con el fin de reducir el excedente de triglicéridos existente en el tejido adiposo. Los planes alimentarios bajos en calorías se pueden dividir en dos grupos: planes hipocalóricos (800-1.500 kcal/día o 12-20 kcal/kg de peso diana/día) y planes de muy bajo contenido calórico (< 800 kcal/día o < 12 kcal/kg de peso diana/día).

En el pasado, el objetivo del tratamiento del sobrepeso y la obesidad era la pérdida de peso, tras lo que finalizaba la intervención terapéutica, y los pacientes tratados con alimentación hipocalórica convencional combinada con modificación conductual (habitualmente durante 15-25 semanas) recuperaban su peso basal a largo plazo<sup>131,132</sup>. Wadden, tras revisión de 69 ensayos aleatorizados sobre tratamiento de la obesidad con restricción energética moderada e intensa (65 y 4 estudios, respectivamente), observó lo siguiente:

- Los enfermos obesos (peso medio inicial de 91,9 kg) tratados con una alimentación hipocalórica convencional (en general, 1.200 kcal en el caso de las mujeres y 1.500 kcal en el caso de los varones) combinada con modificación de conducta perdían 8,5 kg (9% del peso corporal) en 20 semanas, a una velocidad de 0,4 kg/semana. El 80% de los pacientes permanecía en el programa a las 20 semanas, habiendo conseguido el 50% de ellos una pérdida de peso  $\geq 9,1$  kg. Un año después estos pacientes mantenían aproximadamente dos tercios de dicha pérdida de peso (pérdida final de peso al año, 5,6 kg; 6% del peso al inicio del tratamiento).

- Los enfermos obesos (peso medio inicial de 102,7-106 kg) tratados con planes alimentarios muy bajos en calorías (400-800 kcal/día) adelgazaban alrededor de 20 kg en 12-16 semanas. Cerca del 90% de los pacientes tratados con este tipo de plan alimentario combinado con modificación conductual consiguieron perder  $\geq 9,1$  kg y el 50% adelgazó  $\geq 18,2$  kg. Al año siguiente mantenían entre la mitad y dos tercios del peso perdido.

- Sin embargo, los enfermos tratados con alimentación hipocalórica convencional combinada con modificación conductual, con planes alimentarios exclusivamente muy bajos en calorías y los tratados con planes alimentarios muy bajos en calorías combinados con modificación conductual recuperaban su peso basal en 5 años (y lo superaban en un 2,4% los tratados con alimentación hipocalórica convencional y en un 2,7% los tratados con planes de muy bajo contenido calórico). Un pequeño porcentaje de obesos mantenía modestas reducciones de peso: el 13 y el 27% de los pacientes tratados con alimentación hipocalórica convencional y alimentación de muy bajo contenido calórico, respectivamente, tenían  $\geq 5$  kg menos de peso que al inicio del tratamiento 5 años antes.

Para reducir al mínimo la recuperación creciente de peso que se producía con el tiempo, se propuso que se reconociese que la obesidad constituye una condición crónica y pro-

gresiva que requiere tratamiento permanente y atención continuada mediante programas de mantenimiento del peso perdido que combinen dietoterapia permanente y educación nutricional, actividad física programada y terapia conductual<sup>131,132</sup>.

Los datos del Registro Nacional para el Control del Peso de Estados Unidos también apoyan la estrategia de realizar cambios permanentes en el estilo de vida para la consecución del control de la obesidad<sup>133</sup>. Dicho registro fue creado en 1994 para estudiar las estrategias seguidas para adelgazar y para mantener el peso corporal por las personas que mantienen con éxito la reducción de su peso corporal. Para que una persona obesa que ha adelgazado de forma intencionada pueda inscribirse en el registro es indispensable que mantenga durante al menos un año una reducción de peso corporal  $\geq 30$  libras ( $\geq 13,6$  kg). La reducción media de peso conseguida por los integrantes del registro (edad media de 45 años; 80% mujeres; 67% personas casadas) ha sido de 30 kg, con una duración media del mantenimiento del peso corporal de 5,5 años. La inmensa mayoría de los inscritos (90%) había realizado intentos previos de reducción de peso corporal fracasados. Los datos del registro muestran de forma consistente que los pacientes que han obtenido el éxito en el mantenimiento del peso corporal han cambiado de forma permanente tanto su consumo de energía como su gasto energético (el 89% de los participantes había modificado la dieta y realizaba ejercicio físico). Los cambios alimentarios más frecuentes consistieron en restringir ciertos tipos de alimentos (88%), limitando la cantidad (44%) y controlando la energía (44%), realizando un plan de alimentación bajo en grasas y rico en hidratos de carbono, aunque hubo una marcada variabilidad en cómo llevaron a cabo esas modificaciones. El 45% de los participantes realizó esos cambios por cuenta propia (en el caso de los varones, el 63%), mientras que el restante 55% lo hizo por medio de programas formales para perder peso corporal (en el caso de las mujeres, el 60%). Por otra parte, solamente un 9% de las personas obesas mantenía su peso corporal sin realizar actividad física regular. Los demás participantes realizaban alrededor de una hora de actividad física de moderada intensidad (equivalente a una hora de caminar a ritmo rápido), lo que supera la actividad física recomendada para la población general.

A continuación se indican las recomendaciones sobre las estrategias para la reducción de peso corporal y para su mantenimiento mediante el empleo de planes alimentarios hipocalóricos, ejercicio físico y terapia conductual. Estas recomendaciones se han formulado tras aplicar los criterios de la SIGN<sup>15</sup> a las recomendaciones efectuadas en la “Iniciativa para la educación en obesidad. Guías clínicas para la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. El informe de la evidencia”<sup>12,13</sup> a partir de 98 ensayos clínicos, 48 de ellos sobre el tratamiento dietético, 13 sobre el papel de la actividad física, 15 sobre terapia combinada mediante dieta y actividad física y 22 sobre terapia conductual.

#### *Recomendación general sobre el tratamiento básico para la reducción y el control del peso corporal*

– El sobrepeso y la obesidad esencial constituyen trastornos crónicos del metabolismo energético cuyo control requiere la realización de cambios permanentes en el estilo de vida, adoptando conductas saludables en relación con la alimentación y con la actividad física con el fin de corregir la ingestión excesiva de energía alimentaria y eliminar el sedentarismo (✓).

**Recomendaciones específicas sobre el tratamiento básico: cambios permanentes en el estilo de vida (alimentación planificada hipocalórica, actividad física y modificación de conducta)**

– El tratamiento integral para adelgazar (y para mantener el peso corporal) debería incluir la combinación de alimentación baja en calorías, el aumento de la actividad física y la terapia conductual (A).

– La reducción de la energía alimentaria para producir un balance energético negativo constituye el componente fundamental del tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Con la alimentación baja en calorías se busca la creación de un balance energético negativo para reducir el excedente de triglicéridos existente en el tejido adiposo (✓).

– Se recomiendan los planes dietéticos hipocalóricos para la reducción de peso en las personas con sobrepeso u obesidad (A).

– La disminución de la grasa alimentaria constituye una forma práctica de disminuir la energía en las dietas hipocalóricas (A).

– La disminución exclusiva de la grasa alimentaria sin disminuir la ingestión de energía no es suficiente para producir adelgazamiento. La reducción de la grasa dietaria conjuntamente con la reducción de los hidratos de carbono dietarios puede facilitar la disminución de la energía alimentaria (A).

– Una alimentación planificada individualmente para ayudar a crear un déficit diario de 500 a 1.000 kcal deberá ser parte integrante de cualquier programa dirigido a conseguir un adelgazamiento de 0,5-1 kg de peso semanal (A).

– Se recomienda que la actividad física forme parte del tratamiento global para la reducción y el mantenimiento de peso porque:

- Aunque modestamente, contribuye a la disminución de peso en los adultos con sobrepeso u obesidad (A).
- Puede reducir la grasa abdominal (B).
- Aumenta la competencia cardiorrespiratoria (A).
- Puede ayudar en el mantenimiento del peso perdido (C).

– Inicialmente se debe animar a la realización de grados moderados de actividad física durante 30 a 45 min, de 3 a 5 días semanales. A largo plazo, todos los adultos deberían establecerse el objetivo de acumular 30 min o más de actividad física de moderada intensidad la mayoría de los días de la semana y preferiblemente todos los días (B).

– Se recomienda la combinación de alimentación baja en calorías y aumento de actividad física porque la reducción de peso que produce puede acompañarse además de disminución de la grasa abdominal y de aumento de la competencia cardiorrespiratoria (B).

– La terapia conductual constituye un accesorio útil cuando se incorpora al tratamiento para la reducción y el mantenimiento del peso (B).

– Para tomar las medidas apropiadas para motivar al enfermo es necesario que el médico valore la disposición del paciente para incorporarse al tratamiento y ejecutar el plan (D).

### Tratamiento farmacológico

Las reducciones de peso de magnitud tan modesta como el 5-10% del peso inicial pueden mejorar significativamente diversos trastornos asociados con la obesidad, como la DM, la HTA y la dislipemia, así como reducir los factores de riesgo cardiovascular<sup>12,13,104,134,135</sup>. Sin embargo, es muy difícil mantener a largo plazo la reducción, incluso modesta, de peso corporal mediante tratamiento dietético y modificaciones del estilo de vida. El tratamiento farmacológico puede ser de ayuda para reducir el peso corporal y para mantenerlo<sup>136-139</sup>.

Existen solamente dos fármacos disponibles en el mercado y aprobados para su utilización prolongada: el orlistat (hasta 2 años) y la sibutramina (hasta un año de tratamiento).

El orlistat (Xenical®, cápsulas de 120 mg) y la sibutramina (Reductil®, cápsulas de 10 y 15 mg), junto con la fentermina (no autorizada en España), son los únicos fármacos para el tratamiento de la obesidad de los que se dispone de EAC de larga duración en los que el tratamiento farmacológico se suele combinar con medidas tendentes a la modificación del estilo de vida, con reducción de la energía dietaria y aumento de la actividad física, que también se aplican en el grupo con placebo.

Para conocer la eficacia y la seguridad del orlistat y de la sibutramina en tratamientos de larga duración, se ha procedido a la búsqueda bibliográfica de evidencias en bases de datos electrónicas, tal y como se detalla en la metodología de esta guía para identificar todas las publicaciones útiles sobre la pérdida de peso, el mantenimiento del peso alcanzado, el efecto sobre las enfermedades asociadas y los factores de riesgo y la incidencia de efectos adversos de ambos fármacos. Se ha excluido de dicha estrategia la fentermina, no autorizada para su uso en España y de la que, además, sólo existe un único estudio de larga duración (36 semanas), con doble enmascaramiento y controlado con placebo, publicado en 1968. También se han excluido otros fármacos como el bupropión (antidepresivo), la metformina (tratamiento de la DM2) y el topiramato (anticonvulsivo), que también producen reducción del peso corporal<sup>129,139</sup>, pero que en la actualidad no están autorizados para el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad.

### Resultados

1. No se han publicado ensayos clínicos que valoren el efecto de los fármacos disponibles para tratamientos de larga duración de la obesidad sobre la mortalidad y la morbilidad (resultados finales, criterio ideal de eficacia clínica), si bien en la actualidad se está llevando a cabo uno con sibutramina: el Estudio de Resultados de Sibutramina (Sibutramine Outcome Study). Por otra parte, está pendiente de próxima publicación el estudio XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese subjects), diseñado para investigar si el orlistat previene el desarrollo de DM2.

2. No se han publicado ensayos comparativos entre el orlistat y la sibutramina.

#### 3. Eficacia:

– Los dos fármacos disponibles en el mercado, orlistat y sibutramina, son más efectivos que el placebo en producir pérdidas modestas de peso en adultos con sobrepeso u obesidad (A).

• Ambos fármacos producen, al año de tratamiento, pérdidas de peso mayores que el placebo: orlistat, 2,9-3,2 kg más que el placebo, y sibutramina, 4,5-5 kg más que el placebo.

• El tratamiento farmacológico siempre deberá formar parte de un programa integral para el control del peso corporal que incluya alimentación hipocalórica, actividad física y modificación de la conducta.

– Aunque la reducción de peso corporal atribuible a los fármacos (efecto del fármaco – efecto placebo) es pequeña, el porcentaje de obesos que logra alcanzar y mantener pérdidas de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  es significativamente mayor que con placebo. Con orlistat, un 22% y entre 12-15% más de pacientes consiguen perder  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  del peso corporal, respectivamente, que con placebo al cabo de un año. Con la sibutramina dichos porcentajes son del 39 y el 23%, respectivamente.

• Reducciones ponderales de esas magnitudes en personas con obesidad producen mejoría significativa de las cifras de

presión arterial en los que tienen HTA, de los valores de lípidos en los que presentan hiperlipemia y de los indicadores del control glucémico en los pacientes con DM2, así como reducción de los factores de riesgo cardiovascular.

– Es preciso advertir que los resultados de los EAC se refieren a situaciones de ensayo clínico, llevados a cabo generalmente en centros especializados y de investigación, en los que los pacientes recibían consejos dietéticos y de actividad física y tenían contactos médicos muy frecuentes, condiciones que podrían no ser extrapolables en muchas ocasiones al escenario real de la práctica clínica del tratamiento del sobrepeso y de la obesidad.

– El tratamiento farmacológico solamente es efectivo (en pacientes respondedores) mientras se está ejecutando, produciéndose inevitablemente recuperación de peso corporal cuando se suspende el mismo. De momento, el orlistat y la sibutramina están aprobados para tratamientos de hasta un máximo de 2 años de duración y de hasta un máximo de un año de duración, respectivamente.

#### 4. Seguridad:

– La incidencia de efectos gastrointestinales adversos fue mayor en los grupos tratados con orlistat que en los que recibieron placebo, pero fueron de intensidad leve o moderada, con mayor incidencia al inicio del tratamiento y tendencia a su reducción con el uso prolongado del fármaco. Además, por su mecanismo de acción, el orlistat puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles, por lo que se debe valorar la necesidad de su suplementación oral.

– La sibutramina puede producir sequedad de boca, insomnio, cefalea, ansiedad, hiporexia, estreñimiento y náuseas durante las primeras semanas del tratamiento, disminuyendo después la intensidad de dichos efectos adversos. La sibutramina produce aumentos pequeños, aunque estadísticamente significativos, de la frecuencia del pulso y cardíaca, así como de la presión arterial, por lo que dichos parámetros deben monitorizarse con regularidad en los pacientes tratados con el fármaco.

A continuación se describen la eficacia y la seguridad del orlistat y la sibutramina de forma más pormenorizada.

#### Orlistat

Se han hallado tres revisiones sistemáticas sobre el orlistat: una con 3 EAC<sup>140</sup>, otra que recoge 7<sup>141</sup> y otra, la más reciente, que incluye 14, 3 de ellos no publicados, presentados por el laboratorio Roche, titular de la autorización de comercialización del fármaco<sup>138</sup>, un metaanálisis de 5 EAC de larga duración<sup>139</sup>, así como una revisión sistemática sobre obesidad que también evalúa la eficacia y la seguridad del orlistat, basándose en 6 EAC de larga duración<sup>140</sup>.

El orlistat tiene un mecanismo de acción no sistémica, y actúa inhibiendo parcialmente la actividad de las lipasas gástrica y pancreática en la luz intestinal, dando lugar a un bloqueo parcial de la digestión de la grasa ingerida y produciendo una reducción de la absorción intestinal de aproximadamente el 30% de la grasa dietaria cuando se toma en las dosis recomendadas de 120 mg por vía oral tres veces al día.

Los EAC con orlistat se han llevado a cabo en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con IMC  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ , hasta un límite de edad de 75-77 años.

En los EAC de larga duración hubo un “período de preinclusive” en el que los participantes fueron tratados con alimentación hipocalórica (de cuyo valor calórico total, aproximadamente el 30% fue proporcionado por las grasas) y recibieron placebo durante 2-5 semanas (en la mayoría de los estudios, 4 semanas), para detectar a los pacientes con adherencia al tratamiento (tomar al menos el 75% de las

cápsulas de placebo), excepto uno, que tuvo un período de preinclusive de 6 meses, durante los cuales los pacientes realizaron tratamiento para adelgazar con alimentación hipocalórica, actividad física y modificación de conducta, y no recibieron placebo<sup>141</sup>. En todos los EAC, salvo en uno<sup>141</sup>, tras el período de preinclusive comenzó la “fase de adelgazamiento”, de un año de duración, durante la que los participantes siguieron con la misma alimentación hipocalórica (con aproximadamente el 30% de su valor calórico total procedente de las grasas). El segundo año del ensayo constituyó la “fase de mantenimiento” del peso conseguido durante la fase de adelgazamiento, para lo que al final de la fase de adelgazamiento se llevaron a cabo ajustes dietarios con el objeto de que los participantes realizasen una alimentación de mantenimiento del peso durante el segundo año.

Los estudios con diferentes dosis de orlistat permitieron establecer que la dosis de 120 mg tres veces al día es la óptima cuando se consideran tanto la pérdida de peso como los efectos secundarios<sup>146,147</sup>. Con dicha dosis, orlistat produce mayor reducción de peso corporal que el placebo a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento<sup>142,144,146-150</sup>. Además, produce un mejor mantenimiento de la pérdida de peso que el placebo durante el segundo año de tratamiento<sup>142,144,151-154</sup>.

En los ensayos de 2 años de duración se observa que la pérdida de peso inducida por el fármaco tiene lugar hasta aproximadamente el noveno mes del tratamiento y desde entonces se produce una lenta y progresiva recuperación parcial del peso perdido, mientras que la pérdida de peso en los grupos que reciben placebo ocurre en los primeros 6-8 meses y posteriormente se produce un aumento mantenido del peso, con recuperación parcial del peso perdido, que es de mayor magnitud que la que ocurre en los pacientes que reciben orlistat<sup>151-154</sup>.

En pacientes obesos con DM2, orlistat mejora el control glucémico más que el placebo, produciendo una mayor reducción en la glucosa plasmática en ayunas, en la HbA<sub>1c</sub> y en la dosificación de sulfonilureas, así como una mejoría significativa con respecto a placebo en varios parámetros lipídicos como reducción de colesterol total, cLDL, triglicéridos y apolipoproteína B<sup>148,150</sup>.

En varios EAC de larga duración, el orlistat comparado con placebo produce reducciones pequeñas pero significativas en la presión arterial sistólica y/o diastólica<sup>151-154</sup>, en los valores de glucemia e insulinemia en ayunas<sup>150-153</sup> y en los valores de colesterol total y cLDL<sup>145,149-154</sup>.

#### Pérdida de peso

El análisis agrupado retrospectivo de los resultados de 7 EAC puso de manifiesto que, tras un año de tratamiento para reducir peso corporal, la pérdida de peso que obtuvieron los tratados con orlistat fue de 6,1 kg, mientras que los que recibieron placebo adelgazaron 2,6 kg ( $p < 0,001$ ) y que la diferencia media de pérdida de peso entre ambos grupos, calculada como LSM (*least square mean difference*), fue de 3,2 kg favorable al grupo tratado con el fármaco ( $p < 0,001$ )<sup>143</sup>.

Un metaanálisis de cinco de dichos EAC (1.561 pacientes con orlistat 120 mg 3 veces al día y 1.119 con placebo) puso de manifiesto que, excluido el estudio realizado con pacientes diabéticos, el 45,3% de los pacientes asignados a orlistat experimentaron pérdidas de peso  $\geq 5\%$  tras un año de tratamiento, mientras que en el grupo placebo lo hizo el 23,4% ( $p < 0,001$ ) y que el 20,2% de los pacientes tratados con orlistat obtuvieron pérdidas de peso  $\geq 10\%$  tras un año de tratamiento, mientras que en el grupo placebo lo consiguió el 8,3% ( $p < 0,001$ ). En el estudio en diabéticos<sup>148</sup>, las cifras fueron del 30,2 y el 13,2%, respectivamente, para las pérdidas de peso  $\geq 5\%$  ( $p < 0,001$ ) y del 9,3 y el 4,4% para las pérdidas de peso  $\geq 10\%$  ( $p = 0,09$ )<sup>143</sup>.

Los datos combinados de cuatro EAC<sup>148,152-154</sup> analizados por intención de tratar, que acumulan 1.274 pacientes tratados con 120 mg de orlistat 3 veces al día y 837 pacientes con placebo durante un año, pusieron de manifiesto que la diferencia media ponderada (DMP) de reducción de peso corporal al año fue 2,9 kg mayor con orlistat que con placebo (DMP = -2,90 kg; intervalo de confianza [IC] del 95%; -3,61 a -2,19; p < 0,00001;  $\chi^2$  de heterogeneidad = 3,07; df = 3; p = 0,38)<sup>142</sup>. Los datos combinados de dos de esos EAC<sup>148,152</sup>, que acumulan 820 pacientes tratados con orlistat y 382 pacientes con placebo, evidenciaron que la DMP del porcentaje de peso corporal perdido al año fue 2,38% mayor con orlistat que con placebo (DMP = -2,38%; IC del 95%; -3,45% a -1,31; p < 0,00001;  $\chi^2$  de heterogeneidad = 1,05; df = 1; p = 0,31)<sup>142</sup>.

En esos cuatro EAC, los pacientes tratados con orlistat durante un año perdieron entre 6,2 y 9,4 kg (alrededor de 8 kg) mientras que los que recibieron placebo perdieron entre 4,1 y 6,4 kg (alrededor de 5 kg). En tres de los EAC<sup>148,152,154</sup> los pacientes tratados con orlistat perdieron entre el 6,2 y el 9,7% (alrededor del 8%) de su peso corporal al año, mientras que los que recibieron placebo perdieron entre el 4,3 y el 6,6% (alrededor del 5,5%); en el otro EAC no se indica este dato<sup>153</sup>.

Por otra parte, el porcentaje de pacientes que perdieron ≥ 5% de su peso corporal al año osciló entre el 51 y el 66% (en torno al 57%) en los grupos tratados con orlistat, mientras que en los grupos que recibieron placebo osciló entre el 23 y el 44% (en torno al 35%). El porcentaje de pacientes que perdieron ≥ 10% de su peso corporal al año osciló entre el 18 y el 39% (en torno al 31%), mientras que en los grupos que recibieron placebo osciló entre el 9 y el 25% (en torno al 16%).

#### Mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo

En los estudios de larga duración, además de confirmarse la pérdida de peso que tiene lugar durante el primer año de tratamiento con orlistat, se observa que el fármaco también reduce significativamente la recuperación de peso que ocurre durante el segundo año<sup>151-154</sup>. Los resultados de los EAC de 2 años de duración deben contemplarse con cautela debido a su alta tasa de retirada<sup>144</sup>.

En 1998, un metaanálisis del cambio medio en el peso corporal ocurrido al final del segundo año en los grupos asignados a orlistat y a placebo en 4 EAC, calculado como LSM (*least square mean difference*), puso de manifiesto que los participantes tratados con 120 mg de orlistat 3 veces al día recuperaron ligeramente más peso ( $2,9 \pm 4,5$  kg) que los que recibieron placebo ( $2,5 \pm 4,3$  kg), diferencia estadísticamente no significativa<sup>143</sup>.

En cambio, los resultados combinados de dos EAC de reciente publicación<sup>153,154</sup>, con 454 pacientes tratados con 120 mg de orlistat 3 veces al día y 455 pacientes con placebo durante 2 años, pusieron de manifiesto que la DMP de reducción de peso corporal fue 3,19 kg mayor con orlistat que con placebo (DMP = -3,19 kg; IC del 95%, -4,25 a -2,12; p < 0,00001;  $\chi^2$  de heterogeneidad = 0,05; df = 1; p = 0,82)<sup>142</sup>. Por otra parte, los resultados combinados de otros 2 EAC<sup>152,153</sup>, que incluyen a 363 pacientes tratados con 120 mg de orlistat 3 veces al día y 345 pacientes con placebo durante 2 años, pusieron de manifiesto que la DMP de reducción de porcentaje de peso corporal fue un 3,23% mayor con orlistat que con placebo (DMP = -3,23%; IC del 95%, -4,77 a -1,69%; p < 0,00004;  $\chi^2$  de heterogeneidad = 0,02; df = 1; p = 0,9)<sup>142</sup>.

La proporción de pacientes que lograron reducir al menos el 5% de su peso corporal inicial a los 2 años fue entre el 10

y el 30% mayor con orlistat que con placebo<sup>151,153,154</sup>.

En el EAC que se llevó a cabo en el ámbito de la atención primaria<sup>153</sup> se obtuvieron resultados semejantes pero de magnitud bastante más modesta que los de los EAC llevados a cabo en centros especializados y de investigación<sup>151,152,154</sup>.

A continuación se describen de forma más pormenorizada los resultados de uno de los EAC<sup>151</sup>, por ser el único en el que en la fase de mantenimiento del peso corporal se asignó de forma aleatoria orlistat a la mitad de los participantes que recibieron placebo durante la fase de adelgazamiento. En el estudio, que fue diseñado para evaluar la eficacia del orlistat en reducir peso corporal y en prevenir su posterior recuperación en pacientes obesos durante un período de 2 años, 688 pacientes fueron asignados de forma aleatoria durante el primer año a 120 mg de orlistat 3 veces al día o placebo, asociados con alimentación hipocalórica, y tras ello se volvió a iniciar otro período con doble enmascaramiento de 52 semanas de duración, asignando a los pacientes de cada grupo a orlistat o a placebo, asociados con alimentación para mantenimiento de peso:

– Hasta el final del primer año, el grupo que recibió orlistat redujo el 10,2% del peso corporal (10,3 kg) comparado con el 6,1% de reducción que tuvo el grupo que recibió placebo (6,1 kg), con una diferencia de peso de 3,9 kg si se incluye también a los pacientes que abandonaron y se considera el peso que tenían en su último control (p < 0,001). Por otra parte, el 68,5% de los tratados con orlistat perdieron ≥ 5% del peso corporal frente al 49,2% de los que recibieron placebo, y el 38,8% de los tratados con orlistat perdieron ≥ 10% del peso corporal frente al 17,7% de los pacientes del grupo placebo.

– Durante el segundo año se produjo una recuperación parcial del peso perdido en los pacientes que durante el primer año fueron tratados con orlistat. Tanto los que recibieron orlistat como los que recibieron placebo durante el segundo año recuperaron peso, pero los pacientes que siguieron tomando orlistat recuperaron, en promedio, aproximadamente la mitad del peso que recuperaron los pacientes a quienes se asignó placebo durante el segundo año (p < 0,001), con una recuperación media de 2,4 kg menos en el grupo con orlistat que en el grupo con placebo, si se incluye también a los pacientes que abandonaron y se considera el peso que tenían en su último control (p < 0,001).

– Por otra parte, los pacientes a quienes se asignó tratamiento con orlistat en el segundo año tras haber recibido placebo durante el primer año perdieron 0,9 kg adicionales durante el segundo año, mientras que los que continuaron con placebo durante los 2 años experimentaron una recuperación media de 2,5 kg (p < 0,001).

– El 57,1% de los que recibieron orlistat durante los 2 años mantenían pérdidas de peso > 5% comparado con el 37,4% de los que recibieron orlistat durante el primer año pero fueron asignados a placebo durante el segundo. Los pacientes que recibieron orlistat durante el primer año pero pasaron a recibir placebo durante el segundo, suspendiéndose el tratamiento con orlistat, tuvieron una marcada recuperación ponderal.

Uno de los EAC publicados<sup>145</sup> no sigue el esquema habitual de los EAC con orlistat para la evaluación del mantenimiento de peso (período de preinclusión con enmascaramiento simple durante 4 semanas; fase de pérdida de peso mediante intervención controlada con placebo durante un año, y finalmente, fase de mantenimiento mediante intervención controlada con placebo, cruzada o no, durante el segundo).

El objetivo principal de este EAC fue examinar si el tratamiento con orlistat combinado con consejo dietético y modificación de conducta disminuía la recuperación ponderal que suele ocurrir tras el tratamiento convencional sin fármacos asociados. En la fase de preinclusión en el ensayo, 1.313 pacientes con sobrepeso u obesidad fueron tratados con alimentación hipocalórica (se llevó a cabo restricción de 1.000 kcal a las necesidades energéticas calculadas para cada individuo) durante 6 meses, en los cuales, además, recibieron consejo dietético, asistieron a un programa de modificación conductual y fueron animados a aumentar su actividad física (caminar con brío durante 20 a 30 min, cinco veces por semana).

Tras el tratamiento dietético, con actividad física y modificación de conducta durante 6 meses, los 729 participantes que consiguieron la pérdida de peso  $\geq 8\%$  establecida para pasar a la fase de intervención (el 55,5% de los que iniciaron el tratamiento) fueron aleatorizados a recibir placebo o diferentes dosis de orlistat durante un año, además de seguir una alimentación para el "mantenimiento" del peso corporal (las necesidades energéticas de cada individuo fueron revaluadas de acuerdo con el peso registrado en la semana 22 del período de preinclusión, añadiéndose 300 kcal/día si los pacientes seguían adelgazando, para ajustar la prescripción energética a las necesidades previstas para el período de tratamiento de un año de duración), resultando que:

– Tanto los participantes que recibieron placebo como los que fueron tratados con 120 mg de orlistat oral, 3 veces al día, recuperaron parcialmente su peso perdido (durante el período de preinclusión perdieron  $10,33 \pm 0,31$  kg y  $9,86 \pm 0,27$  kg, respectivamente, y mantuvieron pérdidas de  $5,93 \pm 0,69$  kg y  $7,24 \pm 0,52$  kg, respectivamente, al cabo del año).

– La recuperación ponderal fue significativamente mayor en el grupo que recibió placebo que en el que recibió orlistat: el 56 y el 32,4% de recuperación ponderal, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

– Por otra parte, el 49,8% de los pacientes que recibió placebo mantenía pérdidas de peso  $> 5\%$  con respecto al peso inicial comparado con el 61,8% de los pacientes que fueron tratados con 120 mg de orlistat oral 3 veces al día.

Los autores reconocen una limitación en este estudio, que sería también extensible a los otros EAC semejantes, en relación con los ajustes energéticos realizados por la exigencia del diseño del ensayo, ya que el aumento de 300 kcal prescrito a la mayoría de los participantes en la fase de intervención con el fármaco para el mantenimiento del peso tal vez haya subestimado los beneficios del orlistat para el mantenimiento del peso corporal (además de afectar también al grupo controlado con placebo). En la práctica clínica los obesos deberían ser animados a reducir su ingesta de energía para adelgazar. Solamente en un EAC<sup>154</sup> no se aumentó la energía en 300 kcal durante la fase de mantenimiento del peso sino que, para evitar la recuperación del peso, incluso se prescribieron planes alimentarios con un contenido energético un 10% menor que la energía diaria estimada para la fase de mantenimiento a los pacientes que habían perdido  $\geq 3$  kg entre las semanas 40 y 52 de la fase de adelgazamiento, mientras que a los que habían perdido  $< 3$  kg durante este período no se les modificó la alimentación (teóricamente hipocalórica: necesidades energéticas diarias estimadas menos 600 kcal). En un EAC<sup>151</sup> se prescribe a los pacientes al comienzo del segundo año una "alimentación eucalórica" para el mantenimiento del peso.

Finalmente, un avance de resultados del estudio XENDOS pendiente de publicación, en el que 3.304 pacientes obesos fueron aleatorizados a un tratamiento con doble en-

mascaramiento, con 120 mg de orlistat 3 veces al día o placebo asociados con alimentación hipocalórica y cambios en el estilo de vida durante 4 años, indica que:

– El orlistat sigue siendo eficaz en mantener una mayor reducción de peso frente a placebo en el cuarto año del ensayo: la pérdida media de peso, que fue significativamente mayor en el primer año entre quienes recibieron orlistat que entre los que tomaron placebo (11,4 frente a 7,5 kg;  $p < 0,001$ ), fue significativamente mayor durante los 4 años (al cuarto año, 6,9 frente a 4,1 kg;  $p < 0,001$ ).

– Ocurrió lo mismo con los pacientes que consiguieron pérdidas de peso  $> 5\%$  (en el primer año el 79% de los tratados con orlistat frente al 54% de los que recibieron placebo; en el cuarto año mantenía dicha pérdida el 53% de los tratados con el fármaco frente al 37% de los que tomaron placebo) y pérdidas de peso  $> 10\%$  (en el primer año el 45% de los tratados con orlistat frente al 26% de los que recibieron placebo; en el cuarto año mantenía dicha pérdida el 26% de los tratados con el fármaco frente al 16% de los que tomaron placebo).

### Otros efectos beneficiosos

En ensayos de larga duración, comparados con placebo, el orlistat produce pequeñas pero significativas reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica, de los valores de glucemia e insulinenia en ayunas y del colesterol total y el cLDL, con un pequeño efecto reductor del colesterol independiente de la pérdida de peso corporal<sup>145,151,152</sup>.

También en diabéticos obesos clínicamente estables con sulfonilureas el tratamiento con orlistat indujo un mejor control glucémico, reflejado en una mayor reducción que placebo en la glucosa plasmática en ayunas ( $p < 0,001$ ), en la HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,001$ ) y en la dosificación de sulfonilureas ( $p < 0,001$ ), así como una mejoría significativa frente a placebo en varios parámetros lipídicos, como reducción de colesterol total, cLDL, triglicéridos y apolipoproteína B, con  $p < 0,001$  en todos los casos<sup>148</sup>.

Un avance de resultados del estudio XENDOS indica que orlistat, combinado con una alimentación hipocalórica y cambios en el estilo de vida, retrasa significativamente el desarrollo de DM2 en obesos en comparación con el placebo combinado con alimentación hipocalórica y cambios en el estilo de vida. En el cuarto año del ensayo, la incidencia acumulada de DM, determinada mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa, fue significativamente más baja en el grupo que recibió orlistat que en el que recibió placebo (un 6,2 y un 9%, respectivamente;  $p = 0,0032$ ).

### Efectos adversos

Orlistat tiene un perfil de seguridad semejante al placebo, excepto para los efectos adversos de tipo gastrointestinal, cuya incidencia es mayor en los sujetos tratados con el fármaco. En general estos efectos son de intensidad leve o moderada, con mayor incidencia al inicio del tratamiento y tendencia a su reducción espontánea con el uso prolongado del fármaco. Los efectos adversos gastrointestinales están relacionados con la malabsorción de la grasa dietaria inducida por orlistat y es probable que, en su mayor parte, se deban a ingestión excesiva de grasa dietaria (superando el valor aconsejado, que es de aproximadamente el 30% del valor calórico total de los planes alimentarios hipocalóricos prescritos junto con el fármaco). Los más frecuentes son manchado oleoso por el ano, flatulencias con escape fecal, urgencias defecatorias, deposiciones grasas, aumento de la defecación e incontinencia fecal.

Por su mecanismo de acción, el orlistat puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles. En general, después de una pequeña disminución inicial, las concentraciones de vitamina A, D y E y de β-carotenos se estabilizan y sus concentraciones medias se mantienen dentro de los rangos de la normalidad, pero un porcentaje pequeño de individuos presenta valores bajos de estos elementos y necesita su suplementación. En un ensayo de 2 años de duración, el 5,1% de los pacientes que tomaron orlistat durante el primer año presentó valores disminuidos de vitamina D (25-hidroxivitamina D) en 2 determinaciones consecutivas, mientras que en el segundo año de tratamiento con orlistat ocurrió en el 3,1% de los pacientes. También sucedió con los valores de vitamina E, con porcentajes del 4,6 y el 1,6%, respectivamente, y con los β-carotenos, con porcentajes del 1,2 y el 2,4%, respectivamente<sup>151</sup>. En otro estudio de 2 años de duración, el 14,1% de los pacientes tratados con orlistat durante 2 años necesitó suplementación en comparación con el 6,5% de los que recibió placebo<sup>152</sup>. Por tanto, en los pacientes tratados con orlistat la alimentación hipocalórica se suplementará con un preparado polivitamínico. Los pacientes que necesiten suplementación oral con vitaminas liposolubles deberán tomar dichas vitaminas por lo menos 2 h después de la administración de orlistat.

El orlistat puede afectar a la absorción de fármacos lipofílicos (p. ej., ciclosporina) si se toman simultáneamente, por lo que tales fármacos deberán tomarse por lo menos 2 h después de la administración de orlistat (monitorizando, además, las concentraciones plasmáticas del fármaco lipofílico, si es preciso).

Cuando la European Medicines Evaluation Agency (EMEA) analizó la información científica disponible sobre orlistat, en 1997-1998, solamente existían datos sobre la seguridad de la utilización del fármaco durante períodos de hasta 2 años, por lo que lo aprobó para tratamientos de hasta un máximo de 2 años de duración<sup>143</sup>.

Recientemente, en el estudio XENDOS se observó que la incidencia global de efectos adversos durante los 4 años de duración del ensayo fue similar en el grupo tratado con orlistat y en el grupo que recibió placebo, salvo para los efectos adversos de tipo gastrointestinal, cuya incidencia fue mayor en el grupo tratado con el fármaco, si bien su intensidad fue leve o moderada y motivó una baja tasa de retiradas (un 4% en el grupo tratado con el fármaco frente a < 1% en el que recibió placebo). La incidencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal en el grupo tratado con orlistat disminuyó progresivamente durante los 4 años de tratamiento y la tolerabilidad fue buena. El porcentaje de pacientes que tomaron orlistat durante los 4 años y finalizaron el estudio fue mayor que el de los que recibieron placebo y finalizaron el estudio (el 52 frente al 34%). Aún no se han facilitado datos sobre la significación estadística de dichas cifras ni sobre la absorción de vitaminas liposolubles.

#### **Guía práctica para el uso de orlistat en el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en adultos**

Algunos autores estiman que el mayor adelgazamiento y el mejor mantenimiento del peso corporal con orlistat que con placebo, aunque estadísticamente significativos, fueron a veces de pequeña magnitud y consideran que es posible que las diferencias no fueran clínicamente relevantes, lo que también puede ser aplicado a otros resultados, como los cambios en los valores de lípidos, en los indicadores del control glucémico y en la presión arterial<sup>142</sup>.

Sin embargo, el porcentaje de participantes que consiguió reducir su peso corporal ≥ 5% y ≥ 10% con respecto a su peso inicial fue significativamente mayor con orlistat que

con placebo. Reducciones ponderales de esa magnitud en personas con obesidad pueden mejorar de forma significativa diversos trastornos asociados con esta enfermedad, como la DM, la HTA y la dislipemia, así como reducir los factores de riesgo cardiovascular.

Como el orlistat no es efectivo en todos los sujetos obesos y tiene efectos adversos, es fundamental identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de su uso y no exponer al fármaco a quienes no vayan a obtener un buen resultado con su utilización. Al respecto, la EMEA estableció la indicación terapéutica de orlistat mediante la selección de los pacientes en dos pasos:

1. Indicación: el orlistat está indicado, junto con una alimentación moderadamente hipocalórica, para el tratamiento de pacientes con sobrepeso (IMC, 28-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y factores de riesgo asociados y para pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

#### **2. Inicio del tratamiento:**

– El tratamiento con orlistat se iniciará únicamente en los pacientes que consigan adelgazar 2,5 kg con tratamiento convencional en las 4 semanas anteriores a la prescripción del fármaco.

– El tratamiento con orlistat (120 mg por vía oral 3 veces al día) se asociará con una alimentación moderadamente hipocalórica (< 1.500 kcal, con aproximadamente el 30% del valor calórico total procedente de las grasas).

#### **3. Continuación del tratamiento:**

– El tratamiento con orlistat se continuará solamente en aquellos pacientes que consigan perder ≥ 5% del peso corporal durante 12 semanas de tratamiento con el fármaco.

– La duración del tratamiento será de hasta un máximo de 2 años.

En una guía para el tratamiento con orlistat se ha recomendado que la continuación del tratamiento después de los 6 meses se lleve a cabo sólo en los pacientes que hayan acumulado pérdidas ≥ 10% del peso corporal desde el comienzo del tratamiento farmacológico<sup>155</sup>.

#### **Sibutramina**

Se han hallado dos revisiones sistemáticas que incluyen, respectivamente, 6<sup>156</sup> y 16 EAC, cinco de ellos presentados por el laboratorio titular de la autorización de comercialización del fármaco<sup>157</sup>, así como un metaanálisis de 6 EAC de 12 meses de duración<sup>158</sup> y una revisión sistemática sobre obesidad en que también se evaluó la eficacia y la seguridad de la sibutramina basándose en 3 EAC de larga duración<sup>144</sup>.

La sibutramina tiene un mecanismo de acción sistémica. El fármaco inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina (y también, aunque débilmente, la recaptación de dopamina) e induce aumento de la sensación de saciedad tras el inicio de las comidas. Tiene, además, un pequeño efecto termogénico que, en seres humanos, es del 3-5% de la tasa metabólica basal 6 h después de la ingestión.

En los EAC se integraron la sibutramina y el placebo en programas de pérdida de peso que incluían alimentación hipocalórica, actividad física y consejos para la modificación de la conducta. Antes de la asignación a placebo o sibutramina hubo una fase de una a 4 semanas de duración con simple ciego de placebo para monitorizar el efecto de los cambios producidos por el tratamiento no farmacológico, excepto en 2 EAC. En uno de ellos los pacientes entraron directamente a la asignación a placebo o sibutramina para perder peso<sup>159</sup>, mientras que en el otro recibieron directamente sibutramina para detectar a los pacientes respondedores al tratamiento<sup>160</sup>. La duración de

la fase de tratamiento osciló entre 8 y 52 semanas<sup>161</sup>. Un EAC fue diseñado para estudiar el efecto de la sibutramina sobre el mantenimiento de la reducción de peso durante un período de 18 meses<sup>159</sup>.

La mayoría de los EAC con sibutramina se han llevado a cabo en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con IMC  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , hasta un límite de 65 años de edad (más de 5.000 pacientes en total; 78% mujeres; 95% caucásicos).

Los estudios con diferentes dosis de sibutramina han permitido establecer que las dosis de 10-15 mg/día son las óptimas cuando se considera tanto la pérdida de peso como los efectos secundarios<sup>156,162,163</sup>.

Con dosis de 10-20 mg/día la sibutramina produjo una mayor reducción de peso corporal que el placebo a las 8 semanas (unos 3,5 kg)<sup>157,162,164-169</sup>, a los 6 meses (unos 5 kg, con un rango de 3,3-9,1 kg)<sup>157,163,170-174</sup> y al año del tratamiento (unos 4,7 kg, con un rango de 3,8-5 kg)<sup>144,157-160,175-177</sup>. Además, cuando se administró durante 18 meses, la sibutramina produjo un mejor mantenimiento de la reducción de peso que el placebo (en el grupo con sibutramina se mantuvo una reducción media de peso con respecto al basal de 5,5 kg más que en el grupo con placebo)<sup>159</sup>.

La pérdida de peso inducida por sibutramina es más rápida en las primeras 12 semanas<sup>163</sup>. En los ensayos de larga duración se observa que la máxima pérdida de peso inducida por sibutramina tiene lugar hasta aproximadamente el sexto mes del tratamiento, y desde entonces se produce una lenta y progresiva recuperación parcial del peso perdido, aunque el peso corporal se mantiene por debajo del peso inicial a los 12 meses de tratamiento, y la recuperación es de menor magnitud que la que ocurre en los pacientes que reciben placebo<sup>159,161,175,176,178</sup>.

La sibutramina mejora varios factores de riesgo cardiovascular, como la CC, y los valores de colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos, aunque solamente alcanzan significación estadística en los pacientes que consiguen pérdidas de peso  $> 5\%$  (reducción de los valores de triglicéridos y aumento de las concentraciones de cHDL) y en los que consiguen pérdidas de peso  $> 10\%$  (reducción de los valores de colesterol total y de cLDL). Por otra parte, la mejoría de las cifras de glucemia fue estadísticamente significativa en los pacientes obesos con DM tipo 2 que perdieron  $> 15\%$  de su peso corporal.

#### Pérdida de peso

La sibutramina es más efectiva que el placebo en producir pérdidas modestas de peso en adultos con obesidad. La pérdida de peso es dependiente de la dosis, siendo las dosis óptimas las de 10 y 15 mg/día cuando se consideran la pérdida de peso y los efectos secundarios<sup>163</sup>.

En el ensayo con mayor número de participantes ( $n = 1.047$ ), que recibieron diferentes dosis de sibutramina (desde 1 hasta 30 mg/día) o placebo, la administración de 10 y 15 mg de sibutramina durante 24 semanas indujo una pérdida de peso del 6,1 (5,7 kg) y el 7,4% (7,0 kg), respectivamente, frente al 1,2% (1,3 kg) del grupo placebo (considerando un criterio más conservador el de incluir hasta su último control a los pacientes que abandonaron, el 4,7 y el 5,8% frente al 0,9% del grupo con placebo)<sup>163</sup>. Casi dos tercios de los pacientes que fueron tratados con 10 o 15 mg de sibutramina perdieron más del 5% de su peso corporal: perdieron  $\geq 5\%$  del peso el 59,6% de los tratados con 10 mg y el 63,7% de los tratados con 15 mg frente al 19,5% de los del grupo placebo ( $p < 0,001$ ) y perdieron  $\geq 10\%$  del peso el 17,2% de los tratados con 10 mg y el 34,7% de los tratados con 15 mg frente al 0,0% de los del grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

Un EAC puso de manifiesto que los resultados del tratamiento intermitente con 15 mg/día de sibutramina (en tandas de 12 semanas de tratamiento separadas por intervalos de 6 semanas con placebo) eran equivalentes a los inducidos por la administración continuada de la misma dosis del fármaco durante las 48 semanas que duró el ensayo, con reducciones de peso corporal de 3,3 kg (IC del 95%, -4 a -2,7 kg) y de 3,8 (IC del 95%, -4,4 a -3,2 kg), respectivamente, mientras que los pacientes que fueron asignados a placebo tuvieron un aumento de peso de 0,2 kg (IC del 95%, -0,6 a 0,9 kg;  $p < 0,001$  para la diferencia entre cada grupo de tratamiento y placebo)<sup>160</sup>.

Un metaanálisis de 6 EAC de 12 meses de duración y que incluyó a 1.121 pacientes obesos tratados con 15 mg/día de sibutramina, controlados con 531 pacientes obesos que recibieron placebo, puso de manifiesto que los pacientes de los grupos con sibutramina perdieron más peso que los de los grupos con placebo (7 frente a 2,3 kg;  $p < 0,001$ ); que el 63% de los tratados con sibutramina perdió  $\geq 5\%$  del peso corporal frente al 24% de los que recibieron placebo, y que el 31% de los tratados con sibutramina perdió  $\geq 10\%$  del peso corporal frente al 8% de los pacientes del grupo placebo, con  $p < 0,001$  en ambos casos<sup>158</sup>.

Cuando se suspende el tratamiento con sibutramina se produce recuperación del peso perdido: hasta del 25% a las 1-6 semanas de la suspensión del fármaco<sup>162,163,167</sup> y hasta el 80% durante los primeros 3 meses tras el adelgazamiento conseguido mediante el tratamiento con un plan alimentario de muy bajo contenido calórico<sup>175</sup>. La recuperación de peso es de mayor magnitud en los pacientes que más peso perdieron durante la fase de adelgazamiento<sup>163</sup>.

#### Mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo

En el estudio STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance)<sup>159</sup> se analizó si el tratamiento con sibutramina durante un período adicional de 18 meses podía impedir la recuperación de peso en los pacientes con sobre peso u obesidad que consiguieron una reducción de peso superior al 5% durante 6 meses de tratamiento con una dosis inicial de 10 mg/día. A los 467 que consiguieron dicha reducción se les asignó al azar tratamiento con 10 mg/día de sibutramina (que se incrementaba hasta un máximo de 20 mg/día en los que recuperaban peso) o placebo. Abandonó el estudio el 42% de los individuos del grupo de sibutramina y el 50% de los del grupo de placebo.

Los pacientes tratados con sibutramina mantuvieron, en promedio, su peso durante el año siguiente pero, posteriormente, tuvieron una ligera tendencia a la recuperación de peso, mientras que los pacientes a los que se les suspendió la sibutramina cuando pasaron al grupo placebo tuvieron un aumento inmediato y mantenido del peso corporal.

El aumento de peso en los pacientes del grupo de sibutramina ocurrió a pesar de los ajustes realizados en la dosificación de sibutramina. A las 18 semanas de tratamiento doble ciego el 76% de los pacientes del grupo de sibutramina había aumentado la dosis del fármaco a 15 mg, necesitando el 52% de éstos aumentar con posterioridad la dosis hasta 20 mg. La dosis media de sibutramina durante la fase de tratamiento fue de 13,5 mg/día. Las dosis medias de los pacientes que perdieron  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  de su peso corporal fueron de 12,7 y 12,1 mg/día, respectivamente.

- Al final del segundo año, los pacientes tratados con sibutramina mantenían mayor pérdida de peso con respecto al peso basal que los asignados a placebo ( $10,2 \pm 9,3$  kg frente a  $4,7 \pm 7,2$  kg) con una diferencia entre medias ajustadas de 5,5 kg a favor de sibutramina (IC del 95%, 2,9-8,1 kg;  $p < 0,001$ ).

– El 43% de los pacientes tratados con sibutramina mantuvo al menos el 80% de su pérdida de peso, porcentaje definido en el protocolo como mantenimiento satisfactorio del peso, en comparación con el 16% de los del grupo con placebo. Por otra parte, el 69 y el 46% de los sujetos tratados con sibutramina mantuvieron reducciones de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$ , respectivamente, al final de la fase de mantenimiento, y el 27% mantuvo la reducción inicial completa. En el EAC no se facilitan las cifras exactas de los porcentajes respectivos en el grupo placebo, que aparecen representados en una figura (en torno al 44 y el 21% de los pacientes asignados a placebo mantuvieron reducciones de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$ , respectivamente), sin que se especifique la significación estadística.

En otro estudio se examinó la posibilidad de mantener a largo plazo con sibutramina la reducción rápida e intensa de peso conseguida mediante una alimentación de muy bajo contenido calórico<sup>175</sup>. Los pacientes obesos que tuvieron una reducción  $\geq 6$  kg tras 4 semanas de tratamiento con un plan alimentario de muy bajo contenido calórico fueron aleatorizados para recibir 10 mg/día de sibutramina o placebo durante un año. A los 12 meses del ensayo, los pacientes que recibieron el fármaco mantuvieron un peso de  $-5,2 \pm 7,5$  kg, mientras que los del grupo placebo habían alcanzado un peso de  $+0,5 \pm 5,7$  kg ( $p = 0,004$ ). El porcentaje de pacientes que mantenía reducciones ponderales  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  a los 12 meses del ensayo fue del 86 y el 54%, respectivamente, en el grupo que recibió sibutramina, mientras que en el grupo que recibió placebo estas reducciones se mantenían en el 55 y el 23% de los pacientes, respectivamente ( $p < 0,001$  para ambos porcentajes).

Un mes después de finalizado el tratamiento, los pacientes que habían recibido sibutramina durante el ensayo habían recuperado peso corporal, y el aumento medio de peso fue semejante al que se produjo en el grupo que había recibido placebo ( $1,6 \pm 1,5$  kg frente a  $1,0 \pm 2,1$  kg). Tres meses después de cesado el tratamiento con sibutramina, se produjo un aumento medio de peso de  $4,3 \pm 3,1$  kg en dicho grupo, mientras que en el grupo que recibió placebo el aumento medio fue de  $2,3 \pm 2,9$  kg ( $p = 0,009$ ).

#### Otros efectos beneficiosos

La sibutramina produce cambios estadísticamente significativos en el perfil lipídico (reducción de triglicéridos y aumento del cHDL en los pacientes tratados con sibutramina que pierden  $> 5\%$  del peso corporal frente al grupo placebo, y reducción del colesterol total y del cLDL en los pacientes tratados con sibutramina que pierden  $> 10\%$  del peso corporal frente al grupo placebo), en los valores de ácido úrico (reducción en los pacientes tratados con sibutramina que pierden  $> 5\%$  del peso corporal frente al grupo placebo) y en las cifras de glucemia (reducción en los pacientes tratados con sibutramina que pierden  $> 15\%$  del peso corporal frente al grupo placebo).

Por otra parte, en el estudio STORM, además de observarse cambios sustanciales en factores de riesgo cardiovascular como reducción de los valores de triglicéridos y de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y aumento de las concentraciones de cHDL, se produjo también una disminución sustancial de la insulinemia y de los valores de péptido C, así como de la concentración de ácido úrico, que fueron proporcionales a los cambios de peso<sup>159</sup>.

#### Efectos adversos

Los más frecuentes son sequedad de boca, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de la presión arterial sistólica y

diastólica, aumento de la frecuencia cardíaca, hiporexia, estreñimiento y náuseas. La mayoría de ellos aparece durante las primeras semanas del tratamiento, y disminuye después su intensidad y frecuencia. En general, la sibutramina es bien tolerada.

En los estudios de larga duración se siguen observando aumentos de presión arterial producidos por la sibutramina. En el estudio STORM, los pacientes tratados con este fármaco experimentaron incrementos de la presión arterial sistólica y diastólica de 0,1 y 2,3 mmHg, respectivamente, y un aumento de la frecuencia del pulso de 4,1 pulsaciones por minuto, mientras que en los pacientes del grupo placebo se observaron disminuciones de la presión arterial y de la frecuencia del pulso proporcionales a la pérdida de peso<sup>159</sup>. Cuando la sibutramina se administró a pacientes obesos con HTA controlada en una dosis inicial de 5 mg/día, que se iba aumentando en 5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 20 mg/día, también se produjeron pequeños aumentos estadísticamente significativos en la presión arterial sistólica y diastólica, de 2,7 y 2,0 mmHg, respectivamente, así como en la frecuencia del pulso, que aumentó en 4,9 pulsaciones por minuto; este efecto sobre la presión arterial provocó el abandono del estudio del 5,3% de los pacientes tratados con sibutramina, mientras que en el grupo placebo lo hizo el 1,4% por incremento de la presión arterial<sup>176</sup>.

Por otra parte, a diferencia de la fenfluramina y de la dexfenfluramina, la sibutramina no induce liberación de serotonina y no se ha observado que produzca enfermedad valvular cardíaca<sup>179,180</sup>.

No se dispone de estudios a largo plazo sobre seguridad de uso de la sibutramina. Como los datos sobre la eficacia y la seguridad de la utilización del fármaco durante períodos superiores a un año son limitados, el laboratorio Abbott, titular de la autorización de comercialización del fármaco, indica que la sibutramina sólo debería administrarse durante períodos máximos de un año.

#### *Guía práctica para el uso de sibutramina en el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en adultos*

Algunos autores estiman que el mayor adelgazamiento y mantenimiento del peso corporal con sibutramina que con placebo, aunque estadísticamente significativos, fueron a veces de pequeña magnitud y piensan que es posible que las diferencias no fueran clínicamente relevantes, lo que también puede ser aplicado a otros resultados, como los cambios en los valores de lípidos, en los indicadores del control glucémico y en las cifras de presión arterial<sup>157</sup>. Sin embargo, el porcentaje de participantes que consiguió reducir el peso corporal  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  con respecto a su peso inicial fue significativamente mayor con sibutramina que con placebo. Reducciones ponderales de esa magnitud en personas con obesidad pueden mejorar significativamente diversos trastornos asociados con la misma, como la DM, la HTA y la dislipemias, así como reducir los factores de riesgo cardiovascular.

Como la sibutramina no es efectiva en todos los obesos y tiene efectos adversos, es fundamental identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de su uso y evitar exponer al fármaco a los sujetos en quienes no se hayan obtenido resultados favorables con éste. La indicación terapéutica de sibutramina y los pasos que se deben seguir para la identificación de pacientes respondedores al tratamiento son los siguientes:

1. Indicación: la sibutramina está indicada únicamente formando parte de un programa integral para el control del

peso corporal, solamente para pacientes con sobrepeso (IMC, 28-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y factores de riesgo asociados, y en pacientes con obesidad (IMC, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) que previamente hayan llevado a cabo intentos serios de adelgazar mediante tratamiento convencional integral bajo supervisión médica (alimentación hipocalórica, actividad física y modificación de conducta) y no hayan respondido de forma adecuada.

### 2. Inicio del tratamiento:

- Con dosis inicial de 10 mg/día de sibutramina, formando parte de un programa integral para el control del peso corporal.
- En caso de buena respuesta (pérdida ponderal ≥ 2 kg en 4 semanas), se continuará con la misma dosis.
- En caso de respuesta insuficiente (pérdida ponderal < 2 kg en 4 semanas) se puede incrementar la dosis a 15 mg/día, siempre que la tolerancia a la dosis de 10 mg/día sea buena.
- En caso de respuesta insuficiente a 15 mg/día de sibutramina (pérdida ponderal < 2 kg en 4 semanas), se suspenderá el tratamiento.

3. Continuación del tratamiento: solamente en los pacientes en quienes se observe una reducción ≥ 5% del peso corporal inicial en 3 meses de tratamiento farmacológico y en los que mantengan, en adelante, pérdidas ≥ 5% de su peso inicial. La duración del tratamiento debe ser como máximo de 1 año.

La sibutramina puede producir en algunos pacientes un aumento clínicamente significativo del pulso y la presión arterial, de ahí su contraindicación en pacientes con HTA no controlada (presión arterial > 145/90 mmHg). En los pacientes con HTA controlada a los que se administre sibutramina y con una presión arterial igual o superior a 145/90 mmHg en dos mediciones consecutivas, se suspenderá el tratamiento. También se suspenderá en los pacientes cuya frecuencia de pulso en reposo aumente en más de 10 pulsaciones por minuto y en los que la presión arterial sistólica o diastólica aumente en más de 10 mmHg<sup>181</sup>.

### *Recomendación sobre el tratamiento farmacológico del sobrepeso y de la obesidad*

– Los fármacos actualmente autorizados para el tratamiento del exceso de peso corporal –orlistat y sibutramina– pueden ayudar a producir una modesta reducción de peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad cuando se utilizan junto con una reducción de la energía alimentaria y un aumento de la actividad física (A).

– El tratamiento farmacológico para reducir el peso corporal está indicado en enfermos con sobrepeso (orlistat: IMC, 28-29,9 kg/m<sup>2</sup>; sibutramina: IMC, 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>) con factores de riesgo asociados o enfermedades relacionadas con el exceso de peso y en enfermos con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) (A).

– También puede utilizarse el tratamiento farmacológico con orlistat o sibutramina formando parte de un programa de mantenimiento del peso integrado por dietoterapia, actividad física y terapia conductual, pero en la actualidad la autorización del uso de los fármacos, que se basa en los datos disponibles sobre su eficacia y seguridad, está limitada a 2 años en el caso del orlistat y a un año en el de la sibutramina (B).

– Se recomienda la evaluación permanente del tratamiento farmacológico para comprobar su eficacia y seguridad. Si el fármaco resulta eficaz para el adelgazamiento (enfermos respondedores) y el mantenimiento del peso conseguido, y no se producen efectos adversos importantes, puede prolongarse su utilización hasta 2 años en el caso del orlistat y hasta un año en el caso de la sibutramina (B).

### Tratamientos “alternativos”

Para conocer la eficacia y la seguridad de los tratamientos “alternativos” (tratamientos utilizados fuera de la atención ordinaria de los sistemas sanitarios para el control del peso corporal), se procedió a la búsqueda bibliográfica de evidencias en bases de datos electrónicas, tal y como se detalla en la metodología de esta guía, para identificar todas las publicaciones útiles sobre pérdida de peso, mantenimiento de la reducción ponderal, efecto sobre las enfermedades asociadas y los factores de riesgo e incidencia de efectos adversos de los diferentes tratamientos ensayados. Solamente se hallaron una revisión sistemática<sup>182</sup>, un EAC de 6 meses de duración<sup>183</sup> y una revisión crítica no sistemática<sup>184</sup>.

### Resultados

– No se han publicado ensayos clínicos en que se valore el efecto de los múltiples métodos “alternativos” utilizados en el tratamiento de la obesidad sobre la mortalidad y la morbilidad.

– Cuando se utilizaron por separado, ninguno de los 18 métodos “alternativos” analizados en la revisión crítica demostró ser efectivo para producir reducción del peso corporal en dos o más EAC con seres humanos, llevados a cabo por laboratorios independientes y publicados en publicaciones científicas con *peer-review*.

– Únicamente las combinaciones de plantas (*ma huang* con guaraná o con nueces de kola), que contienen dos ingredientes (efedrina y cafeína), cuentan con el respaldo de tres ensayos clínicos bien desarrollados, dos de corta duración y uno de duración media (6 meses).

– Aunque en general faltan pruebas que apoyen la utilidad de dichos métodos “alternativos” para el tratamiento de la obesidad, el hecho de que algunos posean mecanismos de acción verosímiles y la existencia de datos preliminares sobre la efectividad de alguno de ellos debería de estimular investigaciones futuras sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la obesidad. Por ser la obesidad esencial una enfermedad crónica, los EAC deben estudiar la efectividad del mantenimiento de la reducción ponderal a largo plazo.

– Finalmente, en general no hay datos obtenidos mediante control sistemático de los efectos adversos asociados con el uso de tratamientos alternativos, y se carece de pruebas de seguridad para la mayoría de los tratamientos revisados, especialmente de seguridad a largo plazo recogidas de forma sistemática.

En la revisión sistemática durante la búsqueda bibliográfica se identificaron 517 publicaciones sobre métodos y agentes alternativos para el tratamiento de la obesidad, de las que, tras una cuidadosa valoración, se seleccionaron 11 artículos por cumplir los criterios mínimos exigibles a una publicación científica. Los métodos y agentes utilizados en esos 11 estudios seleccionados incluían acupuntura/digitopuntura (4), hipnosis (4), aromaterapia (1), cromo (1) y cromo/cafeína (1). Los autores concluyeron que, en general, faltan pruebas que apoyen la utilidad de dichos métodos alternativos para el tratamiento de la obesidad.

En cuanto a la revisión crítica, los autores no pretendieron llevar a cabo una revisión exhaustiva de los métodos o agentes utilizados para reducir peso corporal, seleccionando para su revisión 18 de ellos por ser los más ampliamente utilizados; los que parecían más interesantes por su mecanismo de acción y los mejor estudiados<sup>184</sup> fueron los siguientes: ácido linoleico conjugado, acupuntura/digitopuntura, aromaterapia, chitosan, dehidroepiandrosterona, cremas para aplicación en muslos, cromo, *Ephedra sinica*

(*ma huang*), *Fucus vesiculosus*, *Garcinia cambogia*, *Helianthus annuus*, β-hidroxi-β-metilbutirato, hipnosis, *Hypericum perforatum*, piruvato, plántago, sugerencias subliminales y *Teucrium chamaedrys*.

Esta revisión puso de relieve la falta de ensayos metodológicamente bien fundamentados y la existencia de pocos estudios que cumpliesen los actuales estándares científicos. Ninguno de los 18 tratamientos revisados cuenta con suficientes pruebas que acrediten la eficacia de cada uno de ellos por separado. Solamente la combinación de plantas (*ma huang* con guaraná o con nueces de kola), con efedrina y cafeína, cuenta con el respaldo de ensayos clínicos bien desarrollados, aunque es preciso advertir que la dosis de efedrina contenida en una preparación de *ma huang* es desconocida y que la administración de cantidades excesivas de esta planta puede ser peligrosa. Por otra parte, no hay datos obtenidos mediante control sistemático de los efectos adversos asociados con el uso de tratamientos alternativos, y se carece de pruebas de seguridad para la mayoría de los tratamientos revisados, especialmente pruebas de seguridad a largo plazo recogidas de forma sistemática.

Se ha hallado un EAC de 6 meses de duración diseñado para estudiar la eficacia en la reducción de peso corporal y la seguridad del uso de preparaciones a base de plantas (*ma huang*, que proporciona alcaloides de efedrina y nueces de kola, que proporcionan cafeína)<sup>183</sup> administradas en cantidades que proporcionaban 90/120 mg/día, respectivamente, de alcaloides de efedrina-cafeína, junto con restricción dietaria de grasa y un programa de actividad física ligera, e indujeron al cabo de 6 meses mayor reducción del peso corporal que el placebo (5,3 ± 5,0 y 2,6 ± 3,2 kg, respectivamente;  $p < 0,001$ ), confirmando la reducción de peso corporal que ya se había demostrado en dos EAC previos de corta duración (8 semanas).

Los participantes que recibieron los principios activos experimentaron un aumento de su frecuencia cardíaca (4 ± 9 pulsaciones por minuto comparados con -3 ± 9 pulsaciones por minuto del grupo placebo;  $p < 0,001$ ), pero no se produjeron cambios significativos en la presión arterial ni trastornos en el ritmo cardíaco. En el grupo que recibió efedrina-cafeína se produjo mayor frecuencia de aparición de sequedad de boca, pirosis e insomnio, que fue estadísticamente significativa.

Estos hallazgos, consistentes con los observados en los ensayos llevados a cabo mediante la administración de efedrina y cafeína sintéticas, se deben confirmar con otros EAC. Además, por ser la obesidad esencial una enfermedad crónica, los EAC deben estudiar la efectividad del mantenimiento de la reducción ponderal a largo plazo.

#### *Recomendación sobre los tratamientos “alternativos” para el control del peso corporal*

No se recomienda la utilización de tratamientos “alternativos” (métodos o agentes utilizados para el control del peso corporal fuera de la atención ordinaria de los sistemas sanitarios) en la actualidad, ya que no han demostrado ser efectivos para la reducción y el mantenimiento del peso corporal y porque carecen de pruebas sobre la seguridad de su uso (especialmente a largo plazo) (D).

#### **Tratamiento quirúrgico**

La Conferencia de Consenso de los Institutos de Salud de Estados Unidos estableció en 1991 las siguientes guías e indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave<sup>185</sup>:

– Los enfermos que buscan por primera vez tratamiento para la obesidad grave deben ser tratados con métodos no quirúrgicos que incluyan alimentación planificada, ejercicio físico apropiado, modificación de la conducta y apoyo.

– Los procedimientos restrictivos gástricos o *bypass* pueden tenerse en cuenta solamente en enfermos motivados y bien informados con riesgos quirúrgicos aceptables. El enfermo debe ser capaz de participar en el tratamiento y en el seguimiento a largo plazo.

– Los pacientes cuyo IMC es  $> 40 \text{ kg/m}^2$  son candidatos potenciales de tratamiento quirúrgico si desean firmemente una gran reducción de peso corporal porque la obesidad deteriora intensamente su calidad de vida. En determinados casos también puede considerarse el tratamiento quirúrgico de enfermos con menor grado de obesidad, con un IMC entre 35 y  $40 \text{ kg/m}^2$ , si presentan comorbilidad de alto riesgo, como problemas cardiopulmonares que amenazan la vida (apnea del sueño de intensidad grave, síndrome de Pickwick y miocardiopatía relacionada con la obesidad) o DM grave. Otras posibles indicaciones para enfermos con IMC comprendido entre 35 y  $40 \text{ kg/m}^2$  son los problemas físicos causados por la obesidad que impiden o interfieren gravemente con la actividad laboral, las ocupaciones familiares y la ambulación.

– Los pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico deberían ser seleccionados cuidadosamente tras ser evaluados por un equipo multidisciplinario con pericia médica, nutricional, quirúrgica y psiquiátrica.

– La intervención quirúrgica debe ser realizada por un cirujano con mucha experiencia, con las técnicas quirúrgicas adecuadas, que trabaje en un centro clínico con apoyo suficiente en todos los aspectos relacionados con la valoración y el tratamiento perioperatorios.

– Tras el tratamiento quirúrgico, es necesaria la vigilancia médica durante toda la vida.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad grave busca reducir peso corporal y mantenerlo mediante la reducción de la ingestión de energía de forma aislada o combinada con malabsorción de esta, que se consiguen modificando la anatomía del aparato digestivo para producir restricción de la capacidad gástrica exclusivamente o restricción de la capacidad gástrica combinada con grados variables de malabsorción intestinal, posibilitando un menor ingreso de energía en el organismo de forma mantenida. La pérdida de peso tras el tratamiento quirúrgico ocurre rápidamente en el postoperatorio, alcanzándose el nadir a los 18-24 meses; es común que se produzca una recuperación parcial de peso a partir de los 2 años de la intervención quirúrgica.

Las técnicas quirúrgicas exclusivamente restrictivas (gastroplastia con anilla o banda y bandeleta gástrica hinchable ajustable) funcionan a través de la creación de un pequeño reservorio gástrico con salida calibrada gastrogástrica con el fin de inducir sensación de saciedad prolongada tras la ingestión de comidas de reducido volumen, quedando preservada la continuidad gastrointestinal. Los pacientes han de adaptarse a las modificaciones anatómicas inducidas por la cirugía y cambiar su patrón alimentario para pasar a realizar ingestas de volumen controlado y masticando concienzudamente los alimentos sólidos, aspectos que resultan críticos para evitar vómitos alimentarios. Asimismo, para posibilitar la mayor reducción posible de grasa corporal excedente y posteriormente para un mejor mantenimiento del nuevo peso corporal, estos pacientes deberán evitar los alimentos de elevada densidad energética.

Las técnicas quirúrgicas mixtas (*bypass* gástricos y derivaciones biliopancreáticas) combinan grados variables de restricción gástrica y grados variables de malabsorción intestinal. Los pacientes han de adaptarse a las modificacio-

nes inducidas por la cirugía y deben realizar ingestas de volumen controlado, llevando a cabo medidas dietéticas para prevenir el síndrome de *dumping* precoz y tardío, y controlar el volumen y la consistencia de las heces. Además, para posibilitar la mayor reducción posible de grasa corporal excedente y posteriormente para un mejor mantenimiento del nuevo peso corporal, estos enfermos deberán evitar los alimentos de elevada densidad energética.

Los diferentes tipos de *bypass* gástrico funcionan con la creación de un pequeño neorreservorio gástrico separado del resto del estómago y una anastomosis calibrada neorreservorio-yejunular (sin o con anillo o banda preanastomóticos) mediante un montaje en "Y" de Roux, quedando excluidos del trayecto alimentario la mayor parte del estómago, el piloro, el duodeno y segmentos yeyunales de longitud variable (asa biliopancreática). Dependiendo de la intensidad de la obesidad, uno de los brazos de la "Y" de Roux podrá medir 40-60 cm (*bypass* gástrico corto) o alargarse hasta los 150-200 cm (*bypass* gástrico largo), e incluso mucho más, como en el caso del *bypass* gástrico distal, en el que se dejan solamente 50-100 cm distales de ileón como asa común para la digestión y la absorción. La técnica de Salmon asocia gastroplastia y *bypass* gástrico.

En la derivación biliopancreática, la bilis y los jugos pancreáticos se desvían hasta el ileón distal (hasta 50-100 cm antes de la válvula ileocecal). Con respecto al *bypass* gástrico, la derivación biliopancreática tiene un mayor componente malabsortivo, pero un menor grado de restricción gástrica. En la técnica clásica de Scopinaro se lleva a cabo una gastrectomía parcial distal, corposanal, y una gastroileostomía, anastomosando la cavidad gástrica proximal remanente con los 250 cm distales del intestino delgado (de los que 200 cm corresponden al asa alimentaria), excluyéndose del trayecto alimentario el duodeno y el yeyuno (asa biliopancreática), segmento que se anastomosa al ileón distal 50 cm antes de la válvula ileocecal, con lo que quedan los 50 cm distales de ileón como asa común para la digestión y la absorción. Una variante de la anterior, la derivación biliopancreática con cruce duodenal, se caracteriza por una gastrectomía parcial vertical que permite conservar la continuidad de la curvatura menor del estómago y preservar el piloro y un pequeño segmento proximal del duodeno, que se anastomosa con los 250 cm distales del intestino delgado (de los que 150 cm corresponden al asa alimentaria), quedando excluidos del trayecto alimentario casi todo el duodeno y el yeyuno (asa biliopancreática) y dejando los 100 cm distales de ileón como asa común para la digestión y la absorción.

El *bypass* yeyunoileal es una técnica malabsortiva que se caracteriza por la realización de una sección en el yeyuno proximal y una anastomosis de éste con la porción distal del ileón terminal, quedando el resto del yeyuno y del ileón (aproximadamente el 90% del intestino delgado) fuera del trayecto alimentario y de las secreciones biliopancreáticas. Constituye una técnica efectiva para el control del peso corporal, pero no recomendada por sus elevadas tasas de morbilidad grave, especialmente hepática y por la alta tasa de reoperaciones necesarias para revertir las complicaciones graves que puede producir el *bypass* yeyunoileal, que puede producir colelitiasis, diarrea, trastornos electrolíticos, desnutrición energicoproteica, deficiencia de elementos minerales y vitaminas, nefrolitiasis, osteoporosis, osteomalacia y trastornos hepáticos (incluyendo insuficiencia hepática y cirrosis).

El seguimiento en el postoperatorio es decisivo para el tratamiento de las complicaciones que puede producir una alimentación incorrecta como los vómitos, el síndrome de *dumping* y la diarrea. Los enfermos deben recibir instruc-

ciones dietéticas (y, si es necesario, apoyo psicológico) para adaptar su patrón alimentario a las modificaciones anatómicas y funcionales inducidas por la cirugía con el fin de prevenir la aparición de estas complicaciones o de controlarlas en caso de que se produzcan por una alimentación inadecuada. Además, debe aconsejarse a los pacientes que lleven a cabo actividad física moderada durante la mayoría de los días de la semana (preferiblemente todos los días), como componente de un cambio más amplio en su estilo de vida si no tienen limitación física para ello.

Para disponer de información actualizada sobre la efectividad y la seguridad de las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de la obesidad grave, se ha procedido a la búsqueda bibliográfica de evidencias en bases de datos electrónicas, tal y como se detalla en la metodología de esta guía, para identificar todas las publicaciones útiles sobre la pérdida de peso, el mantenimiento del peso alcanzado, el efecto sobre las enfermedades asociadas y los factores de riesgo, así como sobre la calidad de vida y la incidencia de efectos adversos del tratamiento quirúrgico de la obesidad. Se ha excluido de la búsqueda bibliográfica la técnica de implantación de globos intragástricos por no constituir una forma de tratamiento permanente para el control del peso corporal, así como la liposucción, ya que ésta es una técnica quirúrgica que persigue fines cosméticos y actúa exclusivamente sobre el tejido adiposo para modificar contornos corporales.

Se han hallado tres revisiones sistemáticas específicas sobre el tratamiento quirúrgico general de la obesidad grave<sup>186-188</sup> y dos revisiones sistemáticas sobre tratamiento quirúrgico con banda gástrica ajustable por laparoscopia<sup>189-191</sup>; además se han encontrado tres revisiones sistemáticas generales sobre prevención y tratamiento de la obesidad en las que también se evalúan la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad grave (una de ellas del año 1997<sup>10,11</sup>, otra de 1999<sup>14</sup> y otra, más reciente, de 2002<sup>144,192</sup>). También se han hallado dos GPC para el tratamiento de la obesidad que incluyen recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave<sup>9,12,13</sup>. Se excluyó un metaanálisis cuyo objetivo era examinar la eficacia de la cirugía bariátrica en reducir el IMC (combinando los resultados de cinco técnicas diferentes, tres restrictivas y dos mixtas), por su insuficiente calidad metodológica<sup>193</sup>.

## Resultados

No se han publicado estudios que valoren el efecto de las diferentes técnicas quirúrgicas sobre la mortalidad y se desconoce si la reducción de peso obtenida mediante el tratamiento quirúrgico de la obesidad disminuye la mortalidad o si produce menor morbilidad relacionada con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Los datos disponibles del estudio SOS ponen de manifiesto que, en todo caso, los enfermos con obesidad mórbida tratados quirúrgicamente no tuvieron incremento de la mortalidad global durante 8-10 años en comparación con los que recibieron tratamiento médico.

### 1. Efectividad:

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad grave es más efectivo que el tratamiento médico convencional en producir una intensa reducción de peso corporal, así como en mejorar la comorbilidad asociada con la obesidad y la calidad de vida a los 12-24 meses del tratamiento, particularmente artralgias, disnea, HTA y DM2. A largo plazo, los enfermos tratados quirúrgicamente para el control de la obesidad grave tienen una recuperación parcial del peso perdido, pero a

los 8-10 años de la intervención mantienen pérdidas del 16% de su peso corporal basal.

– A corto plazo, las pérdidas del exceso de peso corporal son del 45, el 61, el 68 y el 74% con la banda gástrica ajustable, la gastroplastia vertical anillada, el bypass gástrico y la derivación biliopancreática, respectivamente.

– La reducción media de exceso de peso corporal a los 5 años es del 56-60%, el 60-70% y el 61-76% con la gastroplastia vertical anillada, el bypass gástrico y la derivación biliopancreática, respectivamente.

– La evidencia disponible sobre la efectividad (y la seguridad) de la derivación biliopancreática se ha obtenido en series prospectivas de casos, ya que aún no se han publicado estudios clínicos aleatorizados o controlados de dicha técnica.

– La efectividad a largo plazo de la banda gástrica ajustable laparoscópica aún no está probada, ni tampoco se conoce el porcentaje de reoperaciones necesarias a largo plazo tras dicha técnica, por lo que es necesario efectuar valoraciones mediante estudios clínicos aleatorios para comparar sus resultados a largo plazo (seguimiento > 5 años) con los del bypass gástrico y los de la gastroplastia vertical anillada.

## 2. Seguridad:

– Los resultados deseados del tratamiento quirúrgico de la obesidad son la reducción intensa del peso corporal y su posterior mantenimiento, así como la mejoría de su comorbilidad y la de la calidad de vida, pero la cirugía también produce mortalidad y complicaciones.

– La mortalidad en el postoperatorio está comprendida entre un 0,2 y un 1,5%.

– Por técnicas, la mortalidad temprana media en el postoperatorio es del 0,05-0,1% para la banda gástrica ajustable, del 0,31-0,35% para la gastroplastia vertical anillada, del 0,5% para el bypass gástrico y del 0,66% para la derivación biliopancreática.

– Los datos existentes son insuficientes para establecer la mortalidad a largo plazo, debido a los problemas metodológicos de los estudios (muestra pequeña), seguimiento incompleto, pérdidas de enfermos durante el seguimiento y falta de datos sobre la causa de la muerte de los enfermos intervenidos.

– La tasa media de morbilidad es del 11,3, el 25,7 y el 23,6% para la banda gástrica ajustable, la gastroplastia vertical anillada y el bypass gástrico, respectivamente.

– Las complicaciones más frecuentes tras banda gástrica ajustable laparoscópica, excluyendo los vómitos y la intolerancia alimentaria, son la dilatación de la bolsa (4%) y el deslizamiento de la banda (1,6%). En el caso de la gastroplastia vertical anillada, son la pirosis (32%), la eventración (5,1%), la infección de la herida quirúrgica (3,9%), el fallo en la continuidad de la línea de grapado (2,9%) y el seroma o hematoma (2,6%). Por último, tras el bypass gástrico, entre las principales complicaciones destacan la pirosis (59%), la enfermedad ulcerosa sintomática (25%), los vómitos persistentes, la estenosis de la anastomosis yeyunal (25%), la eventración (8,9%), la anemia y otras deficiencias de nutrientes (6%), la infección de la herida quirúrgica (4,5%) y el fallo en la continuidad de la línea de grapas (2,4%).

– El abordaje quirúrgico por vía laparoscópica para la realización de bypass gástricos o para la colocación de bandas gástricas ajustables de silicona produce menos complicaciones graves que los procedimientos abiertos. En este sentido, la cirugía laparoscópica ha hecho disminuir drásticamente las complicaciones de la pared abdominal hasta casi hacerlas desaparecer. Aunque la cirugía por vía laparoscópica exige más tiempo para su realización en compara-

ción con los procedimientos abiertos, produce menores pérdidas de sangre, menor proporción de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y un ingreso hospitalario más corto, con un regreso más rápido a las actividades de la vida diaria y laborales.

## 3. Efectividad y seguridad:

– Cuando la indicación de tratamiento está correctamente establecida, la gastroplastia vertical anillada y el bypass gástrico presentan una aceptable relación beneficio-riesgo.

– El bypass gástrico produce mayores beneficios que las gastroplastias o el bypass yeyunoileal si se considera la combinación de intensidad de la reducción de peso corporal y su mantenimiento en el tiempo, el control de la comorbilidad, la mejoría de la calidad de vida, la tasa de complicaciones de la intervención quirúrgica y la tasa de reoperaciones. No se recomienda el bypass yeyunoileal para el tratamiento quirúrgico de la obesidad por su elevada y grave morbilidad, especialmente hepática.

## 4. Limitaciones:

– La mayoría de los estudios de tratamiento quirúrgico de la obesidad no son controlados y presentan resultados sin comparadores y tras seguimientos cortos. Los estudios aleatorizados comparativos entre técnicas quirúrgicas son escasos.

– La mayoría de las publicaciones proporciona una información incompleta, especialmente sobre la metodología y la expresión de los resultados estadísticos. Por otro lado, la mayoría de los estudios son de poca calidad metodológica (hasta aproximadamente dos tercios de los estudios de una buena revisión sistemática han sido de poca calidad) y en la mayoría de los casos el tamaño muestral es pequeño.

– El seguimiento de los enfermos es con mucha frecuencia incompleto, por lo que resulta difícil valorar los resultados de efectividad a largo plazo, así como conocer las tasas reales de complicaciones a largo plazo y reoperaciones. Por otra parte, es muy frecuente la falta de una definición precisa de cada complicación, y en muchos estudios no se reconocen sistemáticamente las complicaciones. Por todo ello, la incidencia de complicaciones probablemente estará infravalorada.

– El criterio de eficacia evaluado con más frecuencia fue el de pérdida de peso, siendo muy raramente tratados el impacto sobre la comorbilidad y la calidad de vida.

5. Generalización de los hallazgos: a las personas con obesidad mórbida que se encuentran en la misma situación que la mayoría de las que recibieron tratamiento quirúrgico en los estudios analizados, es decir, personas adultas entre los 18 y los 60 años de edad que presentaban obesidad grave definida según los criterios anteriormente descritos<sup>185</sup> y que no habían respondido al tratamiento médico de la obesidad. La inmensa mayoría de las personas tratadas en los estudios analizados fueron mujeres. Excepcionalmente fueron tratadas personas de 17 años de edad con obesidad mórbida. En muy pocos estudios se intervino quirúrgicamente a personas obesas con IMC inferiores a los establecidos por los Institutos de Salud de Estados Unidos<sup>185</sup>.

A continuación se describen de forma resumida los principales hallazgos sobre efectividad y seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad, así como de las diferentes técnicas quirúrgicas disponibles, siguiendo un orden cronológico de publicaciones. En el caso de las revisiones sistemáticas más recientes, que incluyen más EAC y con seguimientos más prolongados o estudios controlados con seguimientos de muy larga duración, se hace una descripción más detallada de los hallazgos habidos y de las conclusiones de los autores de las revisiones.

En la GPC más antigua<sup>9</sup> las recomendaciones que se realizaron sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad se basaron únicamente en las guías e indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave de una conferencia de consenso<sup>185</sup>, un EAC comparando gastroplastia vertical anillada con *bypass* gástrico y dos estudios sobre los efectos beneficiosos de la reducción de peso tras gastroplastia vertical anillada en el control de la HTA y de la DM2. Se recomendaba seguir las pautas marcadas para el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave por la Conferencia de Consenso de los Institutos de Salud de Estados Unidos, que ya se han descrito anteriormente, salvo en el aspecto referente a las técnicas quirúrgicas, de las que en la GPC se recomendaban únicamente las restrictivas gástricas. Se desaconsejaba el *bypass* yeyunoileal para el tratamiento quirúrgico.

En la revisión sistemática general sobre prevención y tratamiento de la obesidad de Glenny et al, para el Centro de Revisiones y Difusión del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (National Health System Centre for Reviews and Dissemination, NHS R&D), también se evaluaron la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad grave<sup>10,11</sup>. La revisión, para la que se tuvieron en cuenta solamente EAC de al menos un año de duración desde el comienzo de la intervención, incluyó un total de 15 EAC en los que se examinaba la eficacia de los *bypass* gástricos en comparación con la gastroplastias, la de la gastroplastia horizontal frente a la vertical, la de la gastroplastia frente a alimentaciones de muy bajo contenido calórico, la de la yeyunoileostomía frente a tratamiento médico, la de la yeyunoileostomía frente al *bypass* gástrico y, finalmente, la del globo intragástrico frente a placebo (colocación fingida de un globo). Los resultados fueron los siguientes:

#### 1. Efectividad:

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad produce mayor pérdida de peso y un mejor mantenimiento de éste que los tratamientos con métodos no quirúrgicos.

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad con gastroplastia vertical anillada, *bypass* gástrico y *bypass* yeyunoileal fue efectivo para producir una pérdida significativa de peso en personas con obesidad mórbida. El *bypass* gástrico fue más efectivo que la gastroplastia vertical anillada, produciendo, un año después del tratamiento quirúrgico, pérdidas de peso de 45-65 kg, mientras que las producidas por la gastroplastia fueron de 30-35 kg.

#### 2. Seguridad:

– Tanto el *bypass* gástrico como la gastroplastia vertical anillada pusieron de manifiesto una baja tasa de mortalidad en el postoperatorio temprano.

– Entre un 12 y un 33% de los pacientes tratados con gastroplastia, frente a un 2% de los tratados con *bypass*, necesitaron reoperación o reconversión quirúrgica a otro procedimiento, normalmente por fracaso en la pérdida de peso en el postoperatorio. Entre un 8 y un 50% de los pacientes tratados con *bypass* gástrico presentaron síndrome de *dumping*. Asimismo, tras el *bypass* gástrico se produjeron deficiencias de minerales y vitaminas.

– El *bypass* yeyunoileal se asoció con complicaciones graves a largo plazo y es una técnica que no debe recomendarse para el tratamiento de la obesidad.

3. Conclusión: el tratamiento quirúrgico de la obesidad constituye la forma más efectiva, y posiblemente la de mejor coste-efectividad, para reducir peso en las personas con obesidad grave; sin embargo, los autores reconocen que la afirmación sobre el coste-efectividad del tratamiento quirúrgico se fundamenta solamente en un ensayo mal controlado.

En la revisión sistemática llevada a cabo por el Consejo de Evaluación de las Tecnologías de la Salud de Québec, se analizó un total de 31 estudios, 10 ECA y 21 series prospectivas, sobre las técnicas quirúrgicas que se empleaban en Québec para el tratamiento de la obesidad, la gastroplastia vertical anillada, el *bypass* gástrico y la derivación biliopancreática<sup>186</sup>. Los resultados se describen a continuación:

#### 1. Efectividad y seguridad:

– La gastroplastia vertical anillada demostró ser una técnica efectiva (pérdida media de exceso de peso corporal del 56-60% a los 5 años), pero presentó una elevada tasa de reoperaciones (el 3,9-30% a los 5 años).

– El *bypass* gástrico fue más efectivo que la gastroplastia vertical anillada (pérdida media de exceso de peso corporal del 60-70% a los 5 años), presentando también una tasa importante de reoperaciones (el 6-23% a los 3 años de seguimiento en los ECA y el 2,8-8,4% en las series prospectivas con seguimiento > 5 años).

– La evidencia disponible sobre derivación biliopancreática se obtuvo de cinco series prospectivas de casos, y no se han hallado ECA o estudios controlados en la búsqueda bibliográfica. Las derivaciones biliopancreáticas (la clásica y el cruce duodenal) se mostraron efectivas (pérdida media de exceso peso corporal del 74% a los 2 años, del 61-76% a los 5-6 años y del 54-77% a los 10 años), con una mortalidad perioperatoria de 0,66% (15/2.261) y una tasa de reoperaciones de 4-15%. Las causas más frecuentes de mortalidad perioperatoria tras la derivación biliopancreática fueron la tromboembolia pulmonar (53%) y la dehiscencia anastomótica (27%).

2. Conclusiones: se concluyó que el *bypass* gástrico debía ser la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida y que la derivación biliopancreática, técnica emergente en ese momento, debía llevarse a cabo solamente en determinados hospitales y formando parte de ensayos clínicos.

En la GPC más reciente<sup>12,13</sup>, el Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de Estados Unidos se basó en ocho EAC que fueron considerados apropiados para obtener evidencias, así como en las guías e indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave de una conferencia de consenso<sup>185</sup> para formular su recomendación sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad. En dichos EAC se comparaban el efecto del tratamiento médico mediante planes alimentarios de muy bajo contenido calórico con el del tratamiento quirúrgico, así como los resultados obtenidos con diferentes intervenciones quirúrgicas sobre la reducción y el mantenimiento del peso corporal, y se llegó a la conclusión de que existe una fuerte evidencia de que el tratamiento quirúrgico de la obesidad mediante gastroplastia vertical anillada, o *bypass* gástrico, produce una importante reducción del peso corporal y un mantenimiento más duradero de éste en comparación con otros tratamientos disponibles. La recomendación formulada sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad fue la siguiente: el tratamiento quirúrgico para reducir peso corporal constituye una opción para enfermos cuidadosamente seleccionados si presentan obesidad clínicamente grave ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  o  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidad asociada), no han respondido a métodos menos invasores para reducir su peso corporal y presentan un elevado riesgo de morbilidad asociado con la obesidad.

En la revisión sistemática general de Douketis et al sobre detección, prevención y tratamiento de la obesidad, se evaluó también la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad grave a partir de cuatro EAC (en

uno de ellos se comparaba el tratamiento médico con alimentación de muy bajo contenido calórico con el tratamiento quirúrgico mediante gastroplastia y en los otros tres se comparaba el *bypass* gástrico con la gastroplastia), y de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes tratados con gastroplastia, con períodos de seguimiento ≥ 2 años<sup>14</sup>. La magnitud de la reducción de peso obtenida con el tratamiento quirúrgico fue mayor que las observadas con el tratamiento médico, alcanzándose pérdidas de peso de 27,6 a 45,5 kg con el tratamiento quirúrgico. El mantenimiento del peso también fue mejor con el tratamiento quirúrgico que con el médico. La mortalidad en el postoperatorio fue baja, falleciendo un paciente de los 650 tratados quirúrgicamente. La morbilidad en el postoperatorio fue secundaria a infección (herida quirúrgica, absceso subfrénico y neumonía) o a complicaciones pulmonares (atelectasia y edema pulmonar), afectando a menos del 5% de los enfermos. Entre un 1,7 y un 33,3% de los enfermos fueron reintervenidos por complicaciones relacionadas con la cirugía (revisión del procedimiento) o con la pérdida rápida de peso (colecititis aguda).

El objetivo de la revisión sistemática del Registro Australiano de Eficacia y Seguridad de Nuevos Procedimientos de Intervención-Quirúrgicos (Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical –ASERNIP-S–) fue valorar la eficacia y seguridad de la banda gástrica ajustable laparoscópica para el tratamiento de la obesidad, una técnica de reciente introducción, atractiva porque es mínimamente invasora y porque preserva la integridad del tracto gastrointestinal, pero sobre la que se dispone de poca información<sup>189</sup>. Se analizaron los datos de 37 estudios, concluyendo los autores que la seguridad y eficacia de la banda gástrica ajustable para el tratamiento de la obesidad no podía ser determinada en ese momento debido a que la evidencia disponible era incompleta y/o de baja calidad, y que se necesitaban investigaciones futuras para establecer la eficacia y la seguridad del procedimiento. Los autores de la revisión han publicado posteriormente una actualización sobre el tema que será desarrollada más adelante<sup>190</sup>.

La revisión sistemática llevada a cabo por la Agencia Nacional de Acreditación y de Evaluación en Salud de Francia (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé –ANAES–) tuvo como objetivo evaluar la efectividad y la seguridad de las tres intervenciones quirúrgicas principales utilizadas en Francia para el tratamiento de la obesidad mórbida en adultos: la banda gástrica ajustable, la gastroplastia vertical anillada y el *bypass* gástrico<sup>111</sup>. Para ello se evaluaron los datos de 95 estudios: 10 ECA, 11 estudios clínicos controlados y 74 series de casos, así como los de tres revisiones sistemáticas<sup>10,11,186,189</sup> y los de dos GPC<sup>9,12,13</sup>. Los resultados fueron los siguientes:

#### 1. Efectividad:

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida produjo pérdidas medias de peso importantes, del orden de 20 a 50 kg al año de la intervención.

– A corto plazo, la banda gástrica ajustable, la gastroplastia vertical anillada y el *bypass* gástrico produjeron pérdidas medias del 45, el 61 y el 68% del exceso de peso corporal, respectivamente.

– A largo plazo, el mantenimiento de la pérdida de peso está mal documentado, especialmente en el caso de las bandas gástricas ajustables.

#### 2. Seguridad:

– La mortalidad temprana media en el postoperatorio fue del 0,1% para la banda gástrica ajustable, del 0,35% para la gastroplastia vertical anillada y del 0,5% para el *bypass* gás-

trico, siendo la causa más frecuente la embolia pulmonar (hasta el 70% en la gastroplastia vertical anillada y de alrededor del 50% en la banda gástrica ajustable y en el *bypass* gástrico). Las otras causas más frecuentes de muerte fueron la perforación gástrica en la banda gástrica ajustable (29%) y la sepsis abdominal en la gastroplastia vertical anillada (14%).

– Las complicaciones parietales fueron las clásicas en el postoperatorio de los pacientes obesos tras abordaje quirúrgico mediante laparotomía.

– Las complicaciones específicas tras la implantación de banda gástrica ajustable fueron perforación gástrica, hemorragia por el trocar, supuración del reservorio subcutáneo, mala posición del reservorio, migración o rotura de la banda, fuga en el sistema hinchable, dilatación de la bolsa gástrica, erosión gástrica causada por la banda y migración intragástrica de la banda. Tras la gastroplastia vertical anillada se produjeron fistula gástrica, embolia pulmonar, desunión en la línea de grapado, estenosis de la salida calibrada del reservorio gástrico con dilatación del reservorio gástrico y erosiones gástricas producidas por la banda de *Silastic* o de *Marlex*. Las complicaciones asociadas con el *bypass* gástrico fueron la hemorragia grave, los abscesos profundos, la desunión en la línea de grapado (complicación clásica importante para cuya solución se han introducido las técnicas recientes de transección), la estenosis de la boca anastomótica gastroyeyunal, la úlcera anastomótica y las úlceras marginales.

– Se produjeron complicaciones nutricionales y metabólicas como deficiencias de hierro, de vitamina B<sub>12</sub> y de ácido fólico, anemia nutricional y trastornos de las faneras, con una frecuencia e intensidad mayores en el *bypass* gástrico que en la gastroplastia vertical anillada. En cambio, no se informó de ninguna complicación nutricional tras la implantación de bandas gástricas ajustables, si bien en los estudios el tiempo transcurrido desde la implantación era corto y los autores de la revisión subrayaron que en la práctica clínica ya se habían constatado deficiencias nutricionales, especialmente de hierro.

3. Conclusión: cuando la indicación de tratamiento está correctamente establecida, la gastroplastia vertical anillada y el *bypass* gástrico presentan una relación beneficio-riesgo aceptable, lo que también es válido en cuanto a la eficacia y la seguridad de las bandas gástricas ajustables, pero limitadas a períodos cortos, desconociéndose actualmente sus resultados a largo plazo por falta de tiempo suficiente de seguimiento.

Los autores de la revisión sistemática se mostraban preocupados por la amplia difusión del tratamiento con bandas gástricas ajustables, ya que el conocimiento actual sobre su eficacia y riesgos a largo plazo, especialmente riesgos en relación con la tolerancia al material de la prótesis y con la migración intragástrica de la banda, es insuficiente.

La revisión sistemática de Schneider estableció como objetivo analizar la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida mediante la banda gástrica ajustable laparoscópica<sup>191</sup>. En él se analizaron nueve estudios, un EAC (50 enfermos y seguimiento de un año), siete estudios no controlados y uno observacional, así como una revisión sistemática<sup>189</sup>. Para la autora de la revisión sistemática, la banda gástrica ajustable laparoscópica parecía constituir un tratamiento restrictivo efectivo en la obesidad mórbida, ya que ofrecía resultados similares a los de la gastroplastia vertical anillada. La tasa de complicaciones y reoperaciones fue elevada. Las complicaciones comprendieron desli-

zamiento de la banda, perforación gástrica, torsión del reservorio, dilatación de la bolsa, bandas con fuga e infeción de la puerta de acceso, con un tiempo de aparición de 3 meses a 3 años. Debido a una o más de esas complicaciones, en aproximadamente el 4% de los casos fue necesaria la reoperación. La autora, que se proponía informar sobre si la implantación de la banda gástrica ajustable laparoscópica podía llevarse a cabo con seguridad fuera de un centro hospitalario, concluyó que, dado que los estudios analizados en la revisión sistemática habían sido llevados a cabo en hospitales, en ese momento no era posible determinar si el tratamiento quirúrgico con banda gástrica ajustable por laparoscopia podía ser ofrecido con seguridad fuera de un centro hospitalario. Otra conclusión fue que solamente mediante estudios bien diseñados y que presenten los resultados que se obtienen a 5 años o más de la intervención quirúrgica podrá determinarse si el tratamiento quirúrgico con banda gástrica ajustable laparoscópica podrá sustituir a los procedimientos estándar actuales o llegará a formar parte del tratamiento principal para la obesidad mórbida. Por último, la autora plantea que en las investigaciones futuras se debería de estudiar, además, si puede identificarse preoperatoriamente al subgrupo de pacientes con obesidad mórbida en el que la banda gástrica ajustable por vía laparoscópica podría ser utilizada como una alternativa a los procedimientos estándar.

El objetivo de la nueva revisión sistemática del ASERNIP-S, que actualiza la revisión sistemática anterior del mismo organismo, fue valorar la eficacia y la seguridad de la banda gástrica ajustable laparoscópica para el tratamiento de la obesidad en comparación con la gastroplastia vertical anillada y con el bypass gástrico, técnicas quirúrgicas más establecidas en el tratamiento de la obesidad que la banda gástrica ajustable, que es una técnica de reciente introducción<sup>190</sup>. Se analizaron los datos de 121 estudios, de los que 64 proporcionan datos sobre resultados del tratamiento con banda gástrica ajustable laparoscópica y 57 sobre procedimientos comparativos (gastroplastia vertical anillada y/o bypass gástrico). Solamente seis de los estudios proporcionan resultados comparativos entre la banda gástrica ajustable laparoscópica y otro tratamiento quirúrgico de la obesidad. Un estudio ofrece resultados comparativos de los tres procedimientos quirúrgicos: banda gástrica ajustable, gastroplastia vertical anillada y bypass gástrico, y sus resultados se exponen a continuación:

#### 1. Efectividad:

– Al menos hasta los 4 años de su implantación (período máximo de seguimiento disponible en el momento de la revisión sistemática), la banda gástrica ajustable laparoscópica fue efectiva para producir una reducción considerable de peso corporal (pérdida del 44-68% del exceso de peso corporal).

– Al menos hasta los 2 años de la intervención quirúrgica el bypass gástrico produce mayor reducción de peso corporal que la banda gástrica ajustable y la gastroplastia vertical anillada. La pérdida de peso después de los 2 años de la intervención continúa siendo mayor con el bypass gástrico que con la gastroplastia vertical anillada. La evidencia disponible sobre los resultados de pérdida de peso después de los 2 años de implantación de la banda gástrica ajustable laparoscópica es insuficiente para establecer comparaciones con los resultados del bypass gástrico.

#### 2. Seguridad:

– La banda gástrica ajustable laparoscópica es más segura que el bypass gástrico y la gastroplastia vertical anillada. La

tasa media de mortalidad a corto plazo tras la banda gástrica ajustable laparoscópica fue de alrededor del 0,05% (3 casos en un total de 5.780 intervenciones), mientras que la tasa media de morbilidad total fue de alrededor del 11,3%, en comparación con el 0,5% (46 casos en un total de 9.258 intervenciones) y el 23,6%, respectivamente, en el bypass gástrico, y el 0,31% (9 casos en un total de 2.858 intervenciones) y el 25,7%, respectivamente, en la gastroplastia vertical anillada.

– Excluyendo la intolerancia alimentaria y los vómitos, la morbilidad específica de la banda consistió sobre todo en dilatación de la bolsa (4%) y deslizamiento de la banda (1,6%). En el caso del bypass gástrico: eventración (8,9%), anemia y otras deficiencias de nutrientes (6%), estenosis de la anastomosis gastroyeyunal (4,8%), infección de la herida (4,5%), úlcera marginal o enfermedad ulcerosa (4,1%) y fallo en la continuidad de la línea de grapas (2,4%). Y en el caso de la gastroplastia vertical anillada: eventración (5,1%), infección de la herida quirúrgica (3,9%), fallo en la continuidad de la línea de grapado (2,9%) y seroma o hematoma (2,6%).

– Los vómitos y la intolerancia alimentaria varían desde el 0 hasta el 60% en la banda gástrica ajustable laparoscópica; desde el 0,8 hasta el 76,5% en la gastroplastia vertical anillada, y desde el 4,7 hasta el 68,8% en el bypass gástrico, aunque éste es un dato difícil de valorar por problemas metodológicos (definiciones variables: vómitos continuos, elevada frecuencia de vómitos, vómitos ≥ 1 vez por semana). De todos modos, es en la mayoría de los estudios de gastroplastia vertical anillada donde se comunican los porcentajes más elevados de vómitos e intolerancia alimentaria.

3. Conclusión: los autores concluyen que aún no está probada la eficacia a largo plazo ni se conoce el porcentaje de reoperaciones necesarias a largo plazo de la banda gástrica ajustable laparoscópica, por lo que recomiendan llevar a cabo nuevas valoraciones mediante ECA para comparar sus resultados con los del bypass gástrico y los de la gastroplastia vertical anillada.

Para la más reciente revisión sistemática específica del tratamiento quirúrgico de la obesidad, llevada a cabo dentro del Programa de Evaluación de la Tecnología de la Salud del Centro para Revisiones y Difusión del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS CR&D HTA Programme), se evaluaron una revisión sistemática, 17 EAC y un estudio no aleatorizado, el estudio SOS<sup>188</sup>. La revisión sistemática ya se ha analizado anteriormente<sup>10,11</sup>. Dos de los EAC y el estudio no aleatorizado, constituido por una cohorte y un grupo control concurrente, compararon el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida con el tratamiento convencional no quirúrgico. Los restantes 15 EAC compararon entre sí diferentes tipos de cirugía de la obesidad. Los resultados fueron los siguientes:

#### 1. Efectividad:

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad grave fue más efectivo que el tratamiento médico convencional en producir una intensa reducción de peso corporal y en su mantenimiento a largo plazo, así como en mejorar la comorbilidad asociada con la obesidad y la calidad de vida a los 12-24 meses del tratamiento, particularmente artralgias, disnea, HTA y DM2. Los enfermos del grupo tratado quirúrgicamente perdieron 23-37 kg más de peso corporal en 2 años que los que recibieron tratamiento médico. Por otra parte, a los 8 años de la intervención, los enfermos del grupo tratado quirúrgicamente recuperaron parcialmente el peso perdido a los 2 años, pasando del 23% de pérdida a los 2 años al

16,5% de pérdida a los 8 años, mientras que los del grupo control, que no habían perdido peso a los 2 años, ganaron peso ligeramente durante los 8 años, siendo la diferencia de peso entre ambos grupos de 20,7 kg a los 8 años ( $p < 0,001$ ).

– El *bypass* gástrico produjo una significativa mayor pérdida de peso corporal que las gastroplastias (6-14 kg más de peso). El *bypass* yeyunoileal induce ligeras mayores pérdidas de peso que el gástrico, aunque no estadísticamente significativas (el *bypass* yeyunoileal es un procedimiento quirúrgico no recomendado para el tratamiento quirúrgico de la obesidad por su elevada morbilidad hepática grave).

– El abordaje quirúrgico por vía laparoscópica para la realización de *bypass* gástricos o la colocación de bandas gástricas ajustables de silicona produjo menos complicaciones graves que los procedimientos abiertos. Aunque la cirugía por vía laparoscópica exigió más tiempo para su realización que los procedimientos abiertos, produjo menores pérdidas de sangre, menor proporción de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, menor tiempo de ingreso hospitalario y más rápido regreso a las actividades de la vida diaria y a las actividades laborales.

### 2. Seguridad:

– Los enfermos tratados quirúrgicamente tuvieron una mortalidad postoperatoria comprendida entre un 0,2 y un 1,5%.

– Las complicaciones postoperatorias registradas en tres EAC incluyeron absceso subfrénico (7%), atelectasia-neumonía (4%), infección de la herida quirúrgica (4-6%), complicaciones pulmonares (3-6,2%) y disfunción hepática (1,5%). En cuanto a las complicaciones más tardías, en tres EAC hubo mayor frecuencia de vómitos en los pacientes con gastroplastia en comparación con los del grupo control tratado con planes dietéticos de muy bajo contenido calórico (un 52 frente a un 0,0%;  $p < 0,05$ ).

### 3. Conclusiones:

– El *bypass* gástrico produce mayores beneficios que las gastroplastias o el *bypass* yeyunoileal si se considera la combinación de intensidad de la reducción de peso corporal y su mantenimiento en el tiempo, el control de la comorbilidad, la mejoría de la calidad de vida, la tasa de complicaciones de la intervención quirúrgica y la tasa de reoperaciones. El *bypass* yeyunoileal es un procedimiento quirúrgico no recomendado para el tratamiento quirúrgico de la obesidad por su elevada morbilidad hepática grave.

– Por las limitaciones metodológicas de los EAC hay poca evidencia de buena calidad sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida, y se necesitan más EAC y estudios controlados bien diseñados y con seguimientos de larga duración. También son necesarios más estudios para valorar los efectos del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida sobre la calidad de vida y la relación coste/efectividad del tratamiento quirúrgico.

A continuación se describen la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad de forma más detallada.

Ocho EAC compararon el *bypass* gástrico con las gastroplastias. Al año, los pacientes tratados con *bypass* gástrico perdieron aproximadamente un 25% más del exceso de peso corporal que los tratados con gastroplastia vertical anillada, diferencia que aumenta hasta el 33% a los 5 años. La mortalidad en el postoperatorio fue de 5/339 (1,5%) tras la realización de *bypass* gástrico frente a 1/456 (0,2%) tras gastroplastia horizontal. Tras el *bypass* gástrico se precisaron menos revisiones de la intervención quirúrgica, reinterven-

ciones y/o conversiones que tras la gastroplastia (un 0-39% frente a un 9-53%). Las complicaciones tras el *bypass* gástrico incluyeron enfermedad ulcerosa sintomática (25%), vómitos persistentes y estenosis del estoma (25%) y pirosis (59%), y tras la gastroplastia, erosiones superficiales en el estoma (5%) y pirosis (32%).

Dos EAC compararon el *bypass* gástrico con el yeyunoileal, y en ambos se observó una ligeramente mayor reducción del peso corporal con el *bypass* yeyunoileal, aunque las diferencias no fueron significativas. En uno de los EAC, el 80% de los pacientes sometidos a *bypass* yeyunoileal evidenció en la biopsia hepática un empeoramiento del patrón hepático, y un 7% de ellos sufrió enfermedad hepática grave, en contraste con la mejoría que se produjo en el patrón hepático en el 83% de los pacientes tratados con *bypass* gástrico, ninguno de los cuales presentó lesión hepática grave.

Un EAC comparó la gastroplastia vertical anillada con la gastroplastia horizontal, lo que pone de manifiesto una pérdida de peso significativamente mayor con la gastroplastia vertical anillada.

En un EAC se comparó la gastroplastia vertical anillada ( $n = 30$ ) con la banda gástrica ajustable ( $n = 29$ ), hallando una mayor pérdida de peso con la gastroplastia que con la banda a los 12 meses. Sin embargo, a los 5 años, los pacientes tratados mediante gastroplastia habían recuperado peso, mientras que los tratados con la banda gástrica ajustable continuaron perdiéndolo, de forma que a los 5 años los tratados con gastroplastia vertical anillada habían perdido 35 kg mientras que los tratados con la banda gástrica ajustable adelgazaron 43 kg. El 56% de los tratados mediante gastroplastia se mostró satisfecho con los resultados obtenidos, frente al 81% de los tratados con banda gástrica ajustable. Por otra parte, los pacientes intervenidos mediante gastroplastia vertical anillada tuvieron más reoperaciones que los tratados con banda gástrica ajustable. El 33,3% de los pacientes tratados con gastroplastia vertical anillada tuvieron que ser reoperados debido a estenosis del estoma y vómitos persistentes o intolerancia a los alimentos sólidos, o por fallo en la línea de grapado y recuperación del peso perdido, en comparación con sólo el 10,3% de los sometidos a banda gástrica ajustable, que lo necesitaron debido a dilatación de la bolsa gástrica o porque solicitaron la retirada de la banda (3,4%).

En dos EAC se compararon los resultados del *bypass* gástrico mediante procedimientos abiertos o laparoscópicos, y no se hallaron diferencias significativas en la pérdida de peso. Por otra parte, aunque la duración de la intervención quirúrgica fue mayor en las laparoscopias, hubo reducciones significativas en la proporción de pacientes que precisaron estancia en la unidad de cuidados intensivos, en la duración de la estancia hospitalaria y en el tiempo necesario para el retorno a las actividades de la vida diaria y a la actividad laboral. El 2,5% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica en uno de los EAC y el 23% de los pacientes en el otro EAC necesitaron conversión a abordaje abierto para la realización del *bypass* gástrico. Un EAC comparó la implantación abierta de bandas gástricas ajustables de silicona con la laparoscópica y, de nuevo, no se encontraron diferencias significativas en la pérdida de peso entre la cirugía abierta y la laparoscópica. La cirugía abierta se asoció con mayor tasa de complicaciones, más readmisiones y mayor duración de la estancia hospitalaria.

Por su gran interés, aun tratándose de estudios con muestra pequeña, a continuación se describen los resultados de los EAC con seguimiento  $\geq 5$  años.

En el EAC de Howard et al<sup>194</sup>, los enfermos tratados con *bypass* gástrico ( $n = 20$ ) perdieron el 78% de su exceso de peso corporal (el 36% de su peso corporal), mientras que

los intervenidos mediante gastroplastia vertical anillada ( $n = 22$ ) perdieron el 52% (el 25% de su peso corporal) ( $p < 0,05$ ). Los enfermos de ambos grupos recuperaron posteriormente parte del peso perdido y a los 5 años los tratados con *bypass* gástrico mantenían pérdidas del 70% (el 32% del peso corporal), mientras que los tratados con gastroplastia vertical anillada mantenían pérdidas del 37% del exceso de peso corporal (el 18% del peso corporal) ( $p < 0,05$ ). Todos los enfermos tratados con *bypass* gástrico consiguieron perder  $\geq 50\%$  de su exceso de peso corporal al año y mantenerlo a los 5 años, mientras que de los sometidos a gastroplastia vertical anillada solamente lo consiguió el 55% tras un año del tratamiento y ninguno de ellos lo consiguió a los 5 años. Hay que llamar la atención en este punto sobre la muestra a los 5 años del estudio, ya que solamente 12 pacientes, seis de cada grupo, fueron seguidos durante 5 años.

En un EAC, McLean et al<sup>195</sup> compararon el porcentaje de éxitos conseguidos mediante tratamiento quirúrgico con *bypass* gástrico ( $n = 52$ ) frente a gastroplastia vertical anillada ( $n = 54$ ) a los 5-6 años de la intervención quirúrgica, considerando éxito el hecho de haber alcanzado un IMC  $< 35 \text{ kg/m}^2$  o  $< 50\%$  de exceso de peso corporal sin necesidad de reoperación. El 34% de los enfermos tratados con *bypass* gástrico había tenido éxito a los 5-6 años frente al 16% conseguido en los pacientes tratados con gastroplastia vertical anillada ( $p = \text{NS}$ ). En los casos fracasados que fueron convertidos a *bypass* gástrico aislado (el 37% de los *bypass* gástricos y el 44% de las gastroplastias verticales anilladas) hubo un porcentaje de éxitos del 63% a los 5-6 años, si bien su comparación con los porcentajes del *bypass* gástrico y de la gastroplastia vertical anillada no es válida, ya que sus períodos de seguimiento fueron diferentes.

En el EAC de Nilsell et al<sup>196</sup> se comparó la gastroplastia vertical anillada ( $n = 30$ ) con la banda gástrica ajustable ( $n = 29$ ), dando como resultado que los pacientes tratados con gastroplastia vertical anillada perdieron al año del tratamiento 40 kg de peso corporal (reducción del 33% del peso corporal), aunque lo recuperaron en parte con posterioridad, manteniendo a los 5 años de la intervención una pérdida de 30 kg (reducción del 25% del peso corporal), mientras que los tratados mediante banda gástrica ajustable perdieron, al año del tratamiento, 25 kg de peso corporal (reducción del 20,3% del peso corporal), pero continuaron perdiéndolo después, consiguiendo a los 5 años de la intervención una pérdida de 41 kg (reducción del 33,3% del peso corporal). En este EAC, que constituye la única evidencia de la eficacia a largo plazo del tratamiento de la obesidad grave con banda gástrica ajustable, llama la atención que, a diferencia de lo que ocurre con otras intervenciones como la gastroplastia vertical anillada o el *bypass* gástrico, en las que con el tiempo se produce recuperación parcial del peso perdido tras la implantación de la banda gástrica ajustable, la pérdida de peso corporal aumenta ligeramente hasta los 5 años de la intervención.

En la revisión sistemática más reciente sobre prevención y el tratamiento general de la obesidad, llevada a cabo por el Consejo Sueco de Evaluación Tecnológica en Cuidados de la Salud (Statens beredning för medicinsks utvärdering, SBU), también se evaluaron la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad grave<sup>144,192</sup>. Para ello, se analizaron 17 EAC, 22 estudios con seguimiento de larga duración ( $\geq 5$  años), así como 15 estudios comparativos no aleatorizados y un estudio sin aleatorización pero controlado y con seguimiento muy prolongado: el estudio SOS. La conclusión de los autores es que el tratamiento quirúrgico (con banda gástrica ajustable, gastroplastia vertical anillada y *bypass* gástrico) constituye una opción para

los enfermos con obesidad grave con falta de respuesta a tratamientos menos invasores, ya que en estos casos se posibilita una pérdida de algo más del 25% del peso corporal (lo que corresponde a un 50-70% de sobrepeso prequirúrgico) y el mantenimiento de una pérdida de aproximadamente el 16% del peso corporal a los 10 años del tratamiento, lo que supone un promedio de reducción ponderal de 20 kg a los 10 años. La mortalidad asociada con el tratamiento quirúrgico fue de un 0,2%. Para los autores el *bypass* gástrico es la técnica quirúrgica que cuenta con la documentación científica más sólida y que presenta el mejor resultado para la reducción de peso corporal. Los datos de evidencia de la efectividad y de las complicaciones del tratamiento quirúrgico de la mayoría de los EAC de esta revisión también se han recogido en la revisión sistemática específica sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad del NHS CR&D HTA Programme<sup>188</sup> y ya se han descrito.

A continuación se describen detalladamente los principales resultados del estudio SOS sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida, así como los relacionados con los efectos producidos sobre la comorbilidad asociada con la obesidad por el adelgazamiento intenso mantenido de forma prolongada tras el tratamiento quirúrgico de la obesidad. En el estudio SOS se examina a una cohorte de pacientes tratados quirúrgicamente de obesidad y emparejada con controles que reciben tratamiento médico. El objetivo principal del estudio, iniciado en 1991 y actualmente en curso, es examinar si la reducción de peso conseguida y mantenida a largo plazo (10 años) mediante tratamiento quirúrgico en personas con obesidad intensa ( $\text{IMC} \geq 38 \text{ kg/m}^2$  en mujeres y  $\geq 34 \text{ kg/m}^2$  en varones) disminuye la mortalidad total y la morbilidad por enfermedades específicas. Se trata de un estudio no aleatorizado pero sí controlado, en el que se buscó reclutar, durante aproximadamente 4 años, 2.000 casos quirúrgicos y 2.000 controles emparejados, muestra que los diseñadores del estudio estimaron suficiente para la detección de un exceso de riesgo de mortalidad un 50% mayor en 10 años en el grupo tratado con métodos no quirúrgicos. Los enfermos pudieron elegir voluntariamente tratamiento médico o quirúrgico, y a cada enfermo del grupo quirúrgico se le asignó un enfermo control mediante un procedimiento computarizado que seleccionaba desde un registro al control óptimo tras tener en cuenta 18 variables (sexo, edad, peso, talla, circunferencias de la cintura y de la cadera, presión arterial sistólica, concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos, tabaquismo, DM, pre/posmenopausia, cuatro variables psicosociales con asociaciones conocidas con la mortalidad y dos rasgos de la personalidad relacionados con las preferencias de tratamiento).

Los datos disponibles del estudio SOS han demostrado que el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida produce mucho mayor reducción del peso corporal y un mejor mantenimiento del peso que los métodos no quirúrgicos. El seguimiento durante 8 años de los primeros enfermos intervenidos quirúrgicamente ( $n$  del grupo quirúrgico = 251, 63 de ellos con banda gástrica, 164 con gastroplastia vertical anillada y 24 con *bypass* gástrico;  $n$  del grupo control = 232) evidenció que los tratados quirúrgicamente mantuvieron una reducción del 16,3% de su peso corporal frente a los tratados con métodos no quirúrgicos, que habían engordado. El peso basal en el grupo tratado quirúrgicamente fue de  $120,4 \pm 16,0$  kg, y en el grupo control, de  $114,7 \pm 17,8$  kg. El peso a los 8 años en el grupo tratado quirúrgicamente fue de  $100,3 \pm 17,8$  kg, y en el grupo control, de  $115,4 \pm 19,2$  kg. La diferencia de peso entre ambos grupos a los 8 años fue de 20,7 kg ( $p < 0,001$ ). El cambio relativo de peso a los 8 años en el grupo tratado quirúrgicamente fue de

$-16,3\% \pm 12,3\%$ , y en el grupo control, de  $+0,9\% \pm 10,8\%$ . El peso a los 8 años del tratamiento con diferentes técnicas quirúrgicas fue el siguiente: bypass gástrico, 92 kg frente a gastroplastia vertical anillada, 100 kg ( $p = NS$ ) frente a banda gástrica, 103 kg ( $p < 0,05$ ), todos ellos mucho menores que sus controles ( $p < 0,01$ )<sup>144,188,192</sup>.

Esta reducción del peso corporal y su mantenimiento a largo plazo obtenidos en el grupo tratado quirúrgicamente tuvo un efecto positivo sobre la salud y la calidad de vida<sup>144,188,192</sup>.

Tras el intenso adelgazamiento, la incidencia de nuevos casos de DM2 disminuyó de forma espectacular y los individuos con DM2 prácticamente normalizaron su control metabólico. La incidencia de DM2 a los 2 años del tratamiento quirúrgico fue del 0%, en contraste con el 4,7% que presentaron los pacientes con obesidad mórbida del grupo control que no adelgazaron ( $p < 0,005$ ); a los 8 años de la intervención quirúrgica los porcentajes fueron del 3,6 y el 18,5%, respectivamente ( $p < 0,0005$ ), con una *odds ratio* (OR) ajustada para desarrollo de DM2 a los 8 años de 0,16 (IC del 95%, 0,07-0,36)<sup>188</sup>.

En cuanto a la HTA, aunque hubo una incidencia significativamente menor a los 2 años de la intervención quirúrgica (el 3,2% en comparación con el 9,9% que presentaron los pacientes con obesidad mórbida del grupo control [ $p < 0,05$ ], con una OR ajustada para desarrollar HTA a los dos años de 0,27; IC del 95%: 0,09-0,76), a los 8 años fue equiparable en los dos grupos (el 26,4% en el grupo quirúrgico y el 25,8% en el grupo control [ $p = NS$ ], con una OR ajustada para desarrollar HTA a los 8 años de 1,01; IC del 95%, 0,61-1,67)<sup>144,188,192</sup>.

Por otra parte, a los 2 años la posibilidad relativa de reversión de hiperinsulinemia fue de 1,4 (IC del 95%, 1,2-1,7;  $p < 0,001$ ), la de hipertrigliceridemia fue de 1,9 (IC del 95%, 1,5-2,4;  $p < 0,001$ ) y la de hipocolesterolemia, de 1,7 (IC del 95%, 1,4-2,1;  $p < 0,001$ ), sin que hubiera diferencias significativas en la de la hipocolesterolemia, que fue de 1,2 (IC del 95%, 0,95-1,5;  $p = NS$ )<sup>188</sup>.

Aún se desconoce si la reducción de peso obtenida mediante el tratamiento quirúrgico de la obesidad disminuye la mortalidad o si produce menor morbilidad relacionada con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Los datos disponibles del estudio SOS han puesto de manifiesto que, en todo caso, los enfermos con obesidad mórbida tratados quirúrgicamente no tuvieron incremento de la mortalidad global durante 8-10 años en comparación con los que recibieron tratamiento médico<sup>144,192</sup>.

Por otra parte, en el estudio SOS la mortalidad asociada con el tratamiento quirúrgico ha sido, hasta el momento, de 0,2% (cuatro fallecimientos en el postoperatorio, tres por fugas anastomóticas de detección tardía y una por error técnico en la laparoscopia). Las complicaciones graves que requirieron reintervención urgente ocurrieron en 26 de los 1.164 primeros casos de intervención primaria (2,2%)<sup>144,188,192</sup>. Por otra parte, 151 de los primeros 1.164 pacientes intervenidos quirúrgicamente (13%) experimentaron un total de 193 complicaciones: hemorragia (0,9%), tromboembolias (0,8%), complicaciones de la herida quirúrgica (1,8%), infección abdominal (2,1%), sintomatología pulmonar (6,2%) y miscelánea (4,8%). En un subgrupo de 767 pacientes tratados quirúrgicamente (191 con banda gástrica, 534 con gastroplastia vertical anillada y 42 con bypass gástrico), 15 pacientes tuvieron que ser reintervenidos durante los primeros 2 años para revertir (anular) la operación (1,9%) y 5 pacientes con banda gástrica fueron reconvertidos a bypass gástrico (0,7%); uno con banda gástrica fue reconvertido a gastroplastia vertical anillada (0,1%) y siete con gastroplastia vertical anillada fueron reconvertidos a bypass gástrico (0,9%)<sup>188</sup>.

Las complicaciones nutricionales del tratamiento quirúrgico de la obesidad grave, aunque previsibles, constituyen un aspecto poco estudiado y mal documentado por las limitaciones metodológicas anteriormente comentadas. La drástica limitación de la ingestión de alimentos inducida por el componente restrictivo del tratamiento quirúrgico limita también la cantidad de los micronutrientes transportados por los alimentos. La malabsorción de nutrientes producida por el bypass gástrico y por la derivación biliopancreática es aún más crítica para el desarrollo de deficiencias nutricionales. Los principales trastornos nutricionales que pueden producirse tras el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave son la deshidratación, la desnutrición energéticoproteica (inanición) y las deficiencias de minerales y vitaminas, fundamentalmente hierro, vitamina B<sub>12</sub> y folato, calcio y vitamina D y tiamina.

Tras el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave hay que prevenir el desarrollo de deficiencias nutricionales debidas a ingestión insuficiente de alimentos o a malabsorción de nutrientes. Se debe pautar sistemáticamente un preparado polivitamínico-mineral de composición adecuada por vía oral diariamente y de forma permanente. La historia dietética permitirá detectar la aversión o intolerancia a la leche y los lácteos (en las primeras semanas del postoperatorio la leche y el yogur constituyen la fuente alimentaria más importante de proteínas y si no son ingeridos en cantidades suficientes será necesario pautar un preparado polimérico oral para cubrir las necesidades de proteínas) y la mala tolerancia a las carnes, los pescados y las aves (aumento del riesgo de deficiencia de hierro y de vitamina B<sub>12</sub>, cuyas concentraciones en sangre se deben controlar). Una de las consecuencias más graves de la intolerancia alimentaria prolongada con vómitos persistentes es el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Es poco frecuente, ocurre precozmente tras el tratamiento con técnicas restrictivas gástricas, en general de uno a 4 meses después del inicio de los vómitos persistentes, y está causado por ingestión deficitaria de tiamina con ingestión conservada de hidratos de carbono<sup>119</sup>. Tener presente que un paciente con vómitos incontrolados persistentes en el postoperatorio puede tener deficiencia de tiamina es la clave para evitar que dicha deficiencia se desarrolle lo suficiente como para causar daños irreversibles en el sistema nervioso central (SNC) o producir insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Por ello, los pacientes con vómitos incontrolados persistentes en el postoperatorio que presenten sintomatología neurológica sospechosa de deficiencia de tiamina deben tratarse urgentemente con tiamina intravenosa.

Otras complicaciones nutricionales ocurren a más largo plazo, como la desnutrición energéticoproteica y las deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub>, folato, calcio y vitamina D. La desnutrición energéticoproteica constituye la complicación nutricional más grave a largo plazo y se produce si no se resuelve a tiempo una intolerancia persistente a la alimentación debida a problemas mecánicos que hacen restringir excesivamente la ingesta de forma crónica o por malabsorción intensa (hasta en el 5% tras bypass gástrico y hasta en el 12% tras la derivación biliopancreática clásica).

Tras el tratamiento mediante bypass gástrico se han documentado deficiencias de hierro (ferropenia o anemia ferropénica, con una mayor incidencia en las mujeres con menstruación), de folato y de vitamina B<sub>12</sub>, afectando cada una de ellas a más del 30% de los pacientes intervenidos, así como deficiencias de calcio y vitamina D, en porcentajes no determinados por la mayor dificultad que entraña su detección en comparación con las deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y folato<sup>197</sup>. El empleo sistemático de preparados polivitaminocominerales de composición adecuada hace poco probable el desarrollo de deficiencia de folatos; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes necesitará suplementos.

mentación adicional específica con hierro oral (y excepcionalmente intramuscular) o con vitamina B<sub>12</sub> intramuscular mensualmente. Todos los pacientes deberían recibir suplementos orales de 1.200-1.500 mg diarios de calcio en dosis divididas y vitamina D para prevenir el desarrollo de enfermedad ósea metabólica<sup>119</sup>.

Por su mayor componente malabsortivo, el riesgo de desarrollar desnutrición energético-proteica y deficiencia de hierro, vitamina B<sub>12</sub>, folato, calcio y vitamina D es mayor tras el tratamiento mediante derivación biliopancreática. Para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea es necesaria la suplementación adicional con 2.000 mg diarios de calcio oral, así como vitamina D oral (o intramuscular en caso de no obtenerse valores adecuados de 25-OH-vitamina D por vía oral).

Basándose en la reciente revisión sistemática del NHS R&D<sup>188</sup>, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (National Institute for Clinical Excellence –NICE–) ha elaborado una “Guía para la utilización de la cirugía para ayudar a la reducción de peso a las personas con obesidad mórbida”<sup>198</sup>, en la que se reafirman las guías e indicaciones de la Conferencia de Consenso de los Institutos de Salud de Estados Unidos publicadas hace ya más de una década<sup>185</sup>. Además, en la guía se indica que:

– Las personas con obesidad mórbida que están considerando la posibilidad del tratamiento quirúrgico para el control del peso corporal deberían discutir detalladamente con el clínico responsable de su tratamiento sobre los beneficios potenciales y las consecuencias de la cirugía a largo plazo, así como sobre los riesgos asociados, incluidas las complicaciones y la mortalidad en el postoperatorio.

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad constituye una opción terapéutica en personas con obesidad mórbida, si se cumplen los siguientes requisitos:

- Haber recibido tratamiento intensivo de su obesidad en un centro especializado en obesidad.
- Edad ≥ 18 años.
- Evidencia de que se han ensayado adecuadamente todas las medidas no quirúrgicas para el control del peso corporal y que éstas han fracasado.
- No existir contraindicaciones clínicas o psicológicas específicas para este tipo de cirugía.
- El enfermo deberá estar en condiciones de someterse a la anestesia y a la cirugía.
- El enfermo deberá conocer la necesidad de seguimiento clínico permanente.

– El tratamiento quirúrgico deberá realizarse solamente tras una exhaustiva evaluación multidisciplinaria. Además, los planes deberán ser llevados a cabo por profesionales sanitarios apropiados para aconsejar y apoyar a los enfermos que estén considerando la opción de tratamiento quirúrgico.

#### *Recomendaciones sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida*

– Los enfermos que presentan obesidad grave y buscan por primera vez tratamiento para la obesidad deben ser tratados con métodos no quirúrgicos, mediante un tratamiento básico, que combine alimentación hipocalórica, ejercicio físico apropiado, terapia para modificación de conducta y apoyo. La obesidad grave se define por la existencia de un IMC de 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y comorbilidad grave, cuyo control se ve gravemente dificultado o impedido por la obesidad (enfermedades cardiorrespiratorias que amenazan la vida, DM2 o problemas físicos que impiden o interfieren gravemente con la actividad sociolaboral, las ocupaciones fami-

liares, la autonomía y la deambulación) o de un IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (obesidad mórbida) (✓).

– El tratamiento quirúrgico para el control del peso corporal constituye una opción para enfermos adultos cuidadosamente seleccionados que presentan obesidad grave y no han respondido a métodos menos invasores para reducir y mantener su peso corporal (B).

– El tratamiento quirúrgico de la obesidad grave es mucho más efectivo que el tratamiento no quirúrgico para la consecución de una intensa reducción de peso y para el mantenimiento de un peso corporal mucho más bajo a largo plazo (durante al menos 8-10 años), así como para mejorar notablemente la comorbilidad cardiorrespiratoria y endocrinometabólica, los problemas físicos y la calidad de vida (B).

– Solamente se valorará la posibilidad de tratamiento quirúrgico en las personas con obesidad grave que no hayan respondido al tratamiento básico intensivo, con o sin tratamiento farmacológico asociado, llevado a cabo en un centro especializado en obesidad (✓).

– El tratamiento quirúrgico está indicado solamente para enfermos motivados, bien informados, en condiciones de someterse a la anestesia y a la cirugía, y capacitados para participar en el tratamiento y en el seguimiento (D).

– La indicación del tratamiento, la planificación y la realización de este tratamiento, así como el seguimiento postoperatorio, deberán llevarse a cabo por un equipo hospitalario multidisciplinario con pericia médica, nutricional, quirúrgica y psiquiátrica en el tratamiento quirúrgico de la obesidad grave (D).

– Los enfermos que serán tratados quirúrgicamente para el control del peso corporal deberán discutir detalladamente con los clínicos del equipo multidisciplinario responsables de su tratamiento sobre los beneficios potenciales y las consecuencias de la cirugía a largo plazo, así como sobre los riesgos asociados, incluidas las complicaciones y la mortalidad postoperatorias. Los enfermos deben ser informados de que tras el tratamiento quirúrgico es necesaria la vigilancia médica durante toda la vida y de que deben comprometerse a la realización de las revisiones correspondientes para un seguimiento apropiado (✓).

– El bypass gástrico es la técnica quirúrgica que cuenta con la documentación científica más sólida para el tratamiento de la obesidad grave y ha demostrado tener mejor resultado para el control del peso corporal que la gastroplastia y menores complicaciones que el bypass yeyunoileal, técnica esta última que no se recomienda por su elevada morbilidad grave, especialmente hepática (B).

– El abordaje quirúrgico por vía laparoscópica exige un mayor tiempo de intervención quirúrgica que los procedimientos abiertos pero, en comparación con estos últimos, produce menor pérdida de sangre, menor número de complicaciones y menor proporción de enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos, acorta la estancia hospitalaria y posibilita una reincorporación más rápida del paciente a sus actividades de la vida diaria y laborales (B).

– La elección del procedimiento quirúrgico se llevará a cabo conjuntamente entre el enfermo y el clínico responsable de su tratamiento, para lo que se tendrá en cuenta la mejor evidencia existente, las instalaciones y el equipamiento disponibles, así como la experiencia del cirujano que efectuará la intervención quirúrgica (D).

En el informe “Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida”, finalizado en 2003, se recogen la actividad y el grado de implantación de las diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad en España, así como los resultados, las conclusiones y las recomendaciones de una nueva re-

visión sistemática para valorar la efectividad y la seguridad del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida (Informe: "Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida". Expediente 01/10093, Ministerio de Sanidad y Consumo). El lector interesado en consultar sobre este documento podrá hacerlo a través de: Rosa María Rico Iturrioz. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Correo electrónico: osteba6-san@ej-gv.es. URL: <http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>.

## PREVENCIÓN DEL EXCESO DE PESO CORPORAL. RECOMENDACIONES

Tres estudios han investigado la efectividad de programas comunitarios de promoción de la salud destinados a disminuir la prevalencia de diversos factores de riesgo cardiovascular, incluida la obesidad<sup>199-201</sup>. Ninguno de los programas demostró ser efectivo en promocionar la pérdida de peso y en prevenir la aparición de la obesidad. Sin embargo, los tres presentan problemas metodológicos importantes que limitan sus conclusiones.

En el momento actual, no se dispone de ningún ensayo clínico controlado de calidad dirigido a evaluar de forma específica la efectividad de los programas de prevención de la obesidad. Por tanto, las evidencias disponibles para emitir recomendaciones a favor o en contra de estos programas poblacionales son limitadas. Sin embargo, teniendo en consideración la elevada prevalencia de la obesidad, su elevada morbimortalidad y la eficacia limitada que los métodos de reducción de peso corporal tienen a largo plazo, diferentes comités de expertos recomiendan que la prevención de la obesidad debe considerarse una prioridad entre los responsables sanitarios<sup>1,2,9,12,13,93</sup>. Entre las estrategias recomendables para la prevención de la obesidad cabe destacar:

1. Promocionar una alimentación variada y equilibrada con un aumento en el consumo de frutas, verduras, legumbres y cereales.

2. Reducir el consumo de grasas y alimentos precocinados, especialmente dulces y bollería.

3. Promocionar la práctica de ejercicio físico gratificante y regular.

4. Promocionar la educación nutricional en el medio escolar, familiar y comunitario.

En este sentido, es importante sensibilizar a responsables sanitarios, educadores y agentes sociales en la persecución de los siguientes objetivos:

- Desarrollo de programas poblacionales que promocionen una actividad física regular y una alimentación equilibrada con un bajo contenido en grasas<sup>202,203</sup>.

- Desarrollo de programas selectivos de prevención de obesidad que concentren esfuerzos en subgrupos de la población en los que se haya identificado un mayor riesgo de obesidad<sup>204,205</sup>.

- Potenciar, en el ámbito de la atención primaria, el consejo preventivo regular dirigido a los individuos y familias con riesgo de sobrepeso y/o obesidad<sup>206</sup>. Entre las diferentes situaciones de riesgo, podemos destacar: *a)* ciertas etapas de la vida (infancia, etapa prepupal, ventana de edad entre 25 y 35 años, menopausia, gestación, período previo de pérdida de peso; *b)* madres con diabetes gestacional; *c)* miembros de familias con obesidad; *d)* inmovilización forzada; *e)* tratamiento con esteroides; *f)* tratamiento hormonal sustitutivo; *g)* deshabituación tabáquica, y *h)* ciertas situaciones psicosociales (depresión, abuso de sustancias).

La prevención de la obesidad debe ser una prioridad. Por ello, deben destinarse recursos a la educación nutricional, a

la promoción del ejercicio físico y al consumo de una alimentación saludable. Las familias e individuos con riesgo de ganancia de peso o con sobrepeso deben recibir consejo preventivo de forma regular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AACE/ACE) Obesity Task Force. AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. Endocr Pract 1998;4:297-330.
2. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2000;115:587-97.
3. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. JAMA 1993;270:2207-12.
4. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999;341:1097-105.
5. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003;289:187-93.
6. Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse CK. Assessing Impact of Weight on Quality of Life. Obes Res 1995;3:49-56.
7. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: Gabinete de estudios Bernard Krief, 1999.
8. Field MJ, Lohr KM, editores. Institute of medicine. Guidelines for medical practice: from development to use. Washington DC: National Academy Press, 1992.
9. SIGN. Obesity in Scotland: integrating prevention with weight management. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1996; p. 1-71. Disponible en: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
10. Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:715-37.
11. NHS Centre for Reviews and Dissemination. The prevention and treatment of obesity. Effective Health Care 1997;3:1-12.
12. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998; p. 1-228. Disponible en: [www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm) (Para una versión resumida, véase la referencia siguiente.)
13. The National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998;158:1855-67.
14. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. CMAJ 1999;160:513-25.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN, 2001. Disponible en: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html)
16. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-6.
17. Heymsfield SB, Allison DB, Wang Z-M, Baumgartner RN, Ross R. Evaluation of total and regional fat distribution. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, 1998; p. 41-79.
18. Van Hubbard S. Defining overweight and obesity: what are the issues? Am J Clin Nutr 2000;72:1067-8.
19. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. Am J Clin Nutr 2000;72:1074-81.
20. Fernández-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa. Med Clin (Barc) 2001;117:681-4.
21. Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:1164-71.
22. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and acid calculous disease. Am J Clin Nutr 1956;4:20-34.
23. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes 2000;49:883-8.

24. Heymsfield SB, Allison DB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R. Evaluation of total and regional body composition. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998; p. 31-40.
25. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Mojarani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
26. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
27. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health* 2000;90:1260-8.
28. Aranceta J, Perez RC, Serra ML, Ribas L, Quiles JJ, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:441-5.
29. Rodríguez Artalejo F, López García E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Lafuente Urdinguio PJ, Domínguez Rojas V. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med* 2002;34:72-81.
30. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.
31. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
32. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002;418:595-7.
33. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;54:453-71.
34. Pi-Sunyer X. A clinical view of the obesity problem. *Science* 2003;299:859-60.
35. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993;13:337-54.
36. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322:1483-7.
37. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WI, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314:193-8.
38. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res* 1990;7:111-29.
39. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
40. Bray GA. Progress in understanding the genetics of obesity. *J Nutr* 1997;127(Suppl 5):S940S-2.
41. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002;10:196-243.
42. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, et al. Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4442-6.
43. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
44. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.
45. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *Br Med J* 1999;319:147-50.
46. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet* 1989;2:491-3.
47. Braddon FE, Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J* 1986;293:299-303.
48. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA* 1994;271:1747-51.
49. Reubinoff BE, Grubstein A, Meirow D, Berry E, Schenker JG, Brzezinski A. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil Steril* 1995;63:516-21.
50. Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995;3(Suppl 4):S435-9.
51. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmaski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1165-70.
52. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. *Pediatr Clin North Am* 48;4:823-52.
53. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
54. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:373-80.
55. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
56. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-8.
57. Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subtraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:191-9.
58. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8:605-19.
59. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-8.
60. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med* 2000;160:2847-53.
61. Kannel W, Brand N, Skinner J, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967;67:48-59.
62. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:92-6.
63. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
64. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
65. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson WF, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46:1594-600.
66. Jousilahti P, Tuomilehto J, Virtaainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996;93:1372-9.
67. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-100.
68. Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 4):S15-S20.
69. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-13.
70. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277: 1539-45.
71. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:652-8.
72. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Aparicio JR, Picó A, Pétezo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;19:15-20.
73. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinmeister AR, Melton LJ III. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642-9.
74. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000;47:26-9.
75. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
76. Matteoni C, Younossi ZM, McCullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
77. Strohl KP, Strobel RJ, Parisi RA. Obesity and pulmonary function. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998; p. 725-39.
78. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221-6.
79. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.
80. Deshpere JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995;44(Suppl 3):24-7.

81. Key TJ, Allen NE, Spencer A, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-8.
82. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-11.
83. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP Jr, Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:178-84.
84. Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Ann Intern Med* 2000;132:697-704.
85. Fitzgibbon ML, Stolley MR, Kirschenbaum DS. Obese people who seek treatment have different characteristics than those who do not seek treatment. *Health Psychol* 1993;12:342-5.
86. Rodin J, Schank D, Striegel-Moore R. Psychological features of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:47-66.
87. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008-12.
88. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993;93:1-16.
89. Villa P, Fulghesu AM, De Marinis L, Valle D, Mancini A, Pavone V, et al. Impact of long-term naltrexone treatment on growth hormone and insulin secretion in hyperandrogenic and normal obese patients. *Metabolism* 1997;46:538-43.
90. Cordido F, Peino R, Álvarez C, Casanueva FF, Diéguez C. Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:909-13.
91. Álvarez P, Isidro L, Leal-Cerro A, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (GH)-releasing hormone as a stimulus of GH secretion in obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:487-92.
92. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
93. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998; p. 1-276.
94. Colditz GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(Suppl):503-7.
95. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147:1749-53.
96. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
97. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
98. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, Sjostrom L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20-5.
99. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.
100. Vasankari T, Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Kujala U, Oja P, et al. Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:205-11.
101. Heyden S. The workingman's diet. II. Effect of weight reduction in obese patients with hypertension, diabetes, hyperuricemia and hyperlipidemia. *Nutr Metab* 1978;22:141-59.
102. Haynes RB, Harper AC, Costley SR, Johnston M, Logan AG, Flanagan PT, et al. Failure of weight reduction to reduce mildly elevated blood pressure: a randomized trial. *J Hypertens* 1984;2:535-9.
103. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.
104. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl 1):S5-9.
105. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.
106. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-9.
107. Hay DW, Carey MC. Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semin Liver Dis* 1990;10:159-70.
108. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567-72.
109. Watchow DA, Hall JC, Whiting MJ, Bradley B, Iannos J, Watts JM. Prevalence and treatment of gallstones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:763.
110. Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1038-45.
111. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
112. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of a drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-6.
113. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:S597-601.
114. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41.
115. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1999;149:491-503.
116. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-504.
117. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):S51-209.
118. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-60.
119. Kushner RF, Weinsier RL. Evaluation of the obese patient. Practical considerations. *Med Clin North Am* 2000;84:387-99.
120. National Center on Sleep Disorders Research. Sleep apnea: is your patient at risk? National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publ. n.º 95-3803, 1995.
121. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993.
122. American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997;20(Suppl 1):S5.
123. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
124. Alexander LM. Guidelines for hypertension treatment: applications for primary care practice – A review of the JNC VI report. *Lippincott Prim Care Pract* 1998;2:485-97.
125. Jansen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk. *Arch Intern Med* 2002;162:2074-9.
126. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity, NIH Publication n.º 00-4048, 2000; i-77. Disponible en: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm)
127. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM, Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Obesity: assessment and management in Primary Care. *Am Fam Physician* 2001;63:2185-96.
128. Noël PH, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002;325:757-61.
129. Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options. *Obes Res* 2002;10(Suppl 2):S116-23.
130. Hill JO, Billington CJ. Obesity: its time has come. *Am J Hypert* 2002;7:655-6.
131. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993;1197:688-93.
132. Wadden TA. The treatment of obesity. An overview. En: Stunkard AJ, Wadden TA, editors. *Obesity. Theory and therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 197-217.
133. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001;21:323-41.
134. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-415.
135. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995;3(Suppl 2):S211-6.

136. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270-9.
137. Glazier G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. A review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001;161:1814-24.
138. Arterburn D, Noël PH. Clinical review: obesity. *BMJ* 2001;321:1406-9.
139. Yanovski SZ, Yanovski JA. Drug therapy: obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
140. Foxcroft D, Ludders J. Orlistat for the treatment of obesity. Southampton: Wesssex Institute for Health Research and Development, Report n.º 101, 1999; p. 1-49.
141. Orlistat: no hurry. *Can Fam Physician* 1999;45:2331-51.
142. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, Ter Riet G. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. *Health Technol Assess* 2001;5:1-71.
143. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products. European public assessment report (EPAR): Xenical. London: EMEA, 1998; p. 1-38.
144. Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellström T, Marcus C, et al. Behandling av fetma hos vuxna. En: Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellström T, Marcus C, et al. *Fetma – Problem och åtgärder*. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU), SBU Report n.º 160, 2002;143-296. (Para un resumen y conclusiones disponibles en lengua inglesa, véase la referencia 192.)
145. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-16.
146. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubayko F, Von Bergmann K, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:221-6.
147. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:125-32.
148. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
149. Finer N, James WTP, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:306-13.
150. Lindgård F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Int Med* 2000;248:245-54.
151. 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. *Lancet* 1998;352:167-73.
152. 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;281:235-42.
153. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:160-7.
154. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000;8:49-61.
155. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of orlistat for the treatment of obesity in adults. London: National Institute for Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance n.º 22, 2001; p. 1-12.
156. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33:968-78.
157. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, Ter Riet G. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity: a technology assessment. *Health Technol Assess* 2002;6:1-82.
158. Astrup A, Chong E. Weight loss produced by sibutramine: a meta-analysis [abstract]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 2):S104.
159. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
160. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1331-9.
161. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-124.
162. Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:330-7.
163. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Menzel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
164. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res* 1998;6:115-21.
165. Hansen DL, Toumbro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1016-24.
166. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:32-8.
167. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obes Res* 1998;6:285-91.
168. Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1009-15.
169. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:105-12.
170. Fanganel G, Cortina L, Sánchez Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:144-50.
171. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebowitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-87.
172. Cuellar GEM, Ruiz AM, Monsalve MCR, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res* 2000;8:71-82.
173. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2001;142:489-97.
174. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanci N, Tutuncu NB, Guvenir N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001;24:1957-60.
175. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
176. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and african american patients with hypertension: a 1-year, double-bind, placebo-controlled multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:2185-91.
177. Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001;50:505-12.
178. Jones SP, Smith IG, Kelly F, Gray JA. Long-term weight loss with sibutramine [abstract]. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 2):41.
179. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F, et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999;7:363-9.
180. Pereira JL, López-Pardo F, Parejo J, Astorga R, Rodríguez-Puras MJ, García-Luna PP. Estudio de la función valvular cardíaca en pacientes obesos tratados con sibutramina. *Med Clin (Barc)* 2002;118:57-9.
181. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of sibutramine for the treatment of obesity in adults. London: National Institute for Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance n.º 31, 2001; p. 1-12.
182. Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellström T, Marcus C, et al. Alternativmedicinsk behandling. En: Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellström T, Marcus C, et al, editors. *Fetma – Problem och åtgärder*. Stockholm: Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU), SBU Report n.º 160, 2002; p. 297-322.
183. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, et al. Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:593-604.
184. Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield SB. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2001;41:1-28.
185. NIH Consensus Development Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991;115:956-61.
186. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec. Le traitement chirurgical de l'obésité morbide. Montréal: CETs, 1998; p. 1-102.
187. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Chirurgie de l'obésité morbide de l'adulte. Paris: ANAES, 2000; p. 1-111.
188. Clegg AJ, Colquitt J, Sidhu MK, Royle P, Loveman E, Walker A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of surgery for people with morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1-154.

189. Chapman A. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of obesity. ASERNIP-S Report n.º 9. Adelaide: ASERNIP-S, 2000.
190. Chapman A, Games P, O'Brien P, Maddern G, Kiroff G, Foster B, et al. Systematic review of laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of obesity: Update and re-appraisal. ASERNIP-S Report n.º 31. 2nd ed. Adelaide: ASERNIP-S, 2002; p. 1-147.
191. Schneider WL. Laparoscopic adjustable gastric banding for clinically severe (morbid) obesity. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, HTA 7, Series B, Health Technology Brief, 2000; p. 1-30.
192. Asp NG, Björntorp P, Britton M, Carlsson P, Kjellström T, Marcus C, et al. Obesity – Problems and interventions. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), SBU Report n.º 160, 2002. Disponible en: [www.sbu.se/](http://www.sbu.se/)
193. Monteforte MJ, Turkelson CM. Meta-analysis: bariatric surgery for morbid obesity. *Obes Sur* 2000;10:391-401.
194. Howard L, Malone M, Michalek A, Carter J, Alger S, Van Woert J. Gastric bypass and vertical banded gastroplasty – A prospective randomized comparison and 5-year follow-up. *Obes Surg* 1995;5:55-60.
195. McLean LD, Rhode BM, Forse RA, Nohr C. Surgery for obesity – An update of a randomized trial. *Obes Surg* 1995;5:145-53.
196. Nilsson K, Thorne A, Sjöstedt S, Apelman J, Pettersson N. Prospective randomised comparison of adjustable gastric banding and vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Eur J Surg* 2001;167:504-9.
197. Kushner R. Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature. *J PEN* 2000; 24:126-32.
198. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity. London: National Institute for Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance n.º 46, 2002; p. 1-24.
199. Fortmann SP, Williams PT, Hulley SB, Haskell WL, Farquhar JW. Effect of health education on dietary behavior: the Stanford Three Community Study. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2030-8.
200. Taylor CB, Fortmann SP, Flora J, Kayman S, Barrett DC, Jatulis D, et al. Effect of long-term community health education on body mass index. The Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol* 1991;134: 235-49.
201. Jeffery RW. Minnesota studies on community-based approaches to weight loss and control. *Ann Intern Med* 1993;119:719-21.
202. Dietary Guidelines Advisory Committee of the USDA Food and Nutrition Center. Report of the dietary guidelines advisory committee on the dietary guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Agriculture, Food and Nutrition Center, 1995.
203. Lauber RP, Sheard NF. The American Heart Association Dietary Guidelines for 2000: a summary report. *Nutr Rev* 2001;59:298-306.
204. Melnyk MG, Weinstein E. Preventing obesity in black women by targeting adolescents: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994;94: 536-40.
205. Must A, Gortmaker SL, Dietz WH. Risk factors for obesity in young adults: hispanics, african americans and whites in the transition years, age 16-28 years. *Biomed Pharmacother* 1994;48:143-56.
206. Wing RR. Changing diet and exercise behaviors in individuals at risk for weight gain. *Obes Res* 1995;3(Suppl 2):S277-82.