

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DE LA OBESIDAD MÓRBIDA
TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR LA UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)
Programa de Doctorado en Ciencias Biosociosanitarias

Àrea de coneixement: Ciències de la Salut.

Paraules clau: obesidad mórbida, modificación de los estilos de vida, cirugía de la obesidad, pérdida de peso, fármacos anti-obesidad, nutrición, dieta mediterránea, actividad física, educación para la salud.

Autor: Juan Jesús Tur Ortega (jtur@ymail.com, juanj.tur@ssib.es).

Telèfon de contacte de l'autor: 635221030

Signatura

Director de tesi: Dr. Bartolomé Burguera González. (bartolome.burguera@ssib.es)
Telèfon de contacte del Director: 678800087

Signatura

Ponent: Dr. Antoni Aguiló Pons (aaguilo@uib.es).
Telèfon de contacte del Ponent: 649229842

Signatura

Data de defensa de la tesi doctoral:

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	2
AGRADECIMIENTOS	4
ABREVIATURAS	5
ABSTRACTS ARTÍCULOS	6
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
Clasificación de la obesidad.	9
1. Según el IMC.	9
2. Según la distribución corporal de la grasa.	9
3. Clasificación etiológica	12
4. Según la morbilidad asociada.	13
5. Según la etapa de la vida en que aparece.	14
Valoración y Evaluación del paciente obeso mórbido.	15
1. Historia clínica.	16
2. Examen físico	19
3. Evaluación	19
Tratamiento médico de la obesidad mórbida.	21
1. Modificaciones dietéticas.	22
2. Actividad física.	28
3. Modificaciones en el estilo de vida.	31
4. Fármacos.	34
Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida.	40
1. Recomendaciones IFSO.	40
2. Técnicas Malabsortivas.	40
3. Técnicas Restrictivas.	40
4. Técnicas Mixtas.	41
OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL.	45
Hipótesis.	46
Objetivos.	46
Participantes.	46
1. Tamaño muestral.	46
2. Generación de la secuencia de aleatorización.	46
3. Criterios de inclusión.	47
4. Criterios de exclusión	48
5. Criterios de retirada de los sujetos y procedimientos específicos.	49
Intervenciones.	50
1. Grupo de Intervención Intensiva en el Estilo de Vida (ILI).	50
2. Grupo Médico Tradicional (GMT).	51
3. Grupo quirúrgico (GQ).	51
Medida de los resultados.	52
1. Resultado primario	52
2. Resultados secundarios	52
3. Consumo de recursos.	52
4. Análisis estadístico.	53

RESULTADOS	54
Primer año.	54
Segundo año.	61
Seguimiento: Mes 30°	67
RECAPITULACIÓN	73
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFÍA	82
ANEXOS (CD).	97
Artículos:	97
Tur J, Burguera B. Therapeutic evaluation of the morbidly obese patient. Endocrinol Nutr. 2009 Nov;56(9):452-8.	97
Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Key points in the start and conduct of a clinical trial. from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (I). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):291-8.	97
Tur J, Alos M, Iglesias L, Luque L, Colom A, Escudero A, et al. TRAMOMTANA (multidisciplinary treatment of morbid obesity: Medication, behavioral therapy, nutritional support, and physical activity). from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (II). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):299-307.	97
Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Teres E, Soriano JB, et al. One-year weight losses in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov 20. doi: 10.1111/cen.12109. [Epub ahead of print]	97
Documentos:	97
Protocolo colección de muestras.	97
Proceso de muestras (Biobanco).	97
Autorización CEI-IB.	97
Autorización AEMPS.	97
Hoja de Información al paciente/Consentimiento Informado.	97

AGRADECIMIENTOS

A mis padres,
a Katt,
Lucía,
Carles.

A l@s personas que participaron en el estudio, y a sus familias.

A los que me han ayudado en algún momento durante estos cinco últimos años, que han sido muchos, y también a los que me lo pusieron difícil, que afortunadamente no fueron tantos.

Personas que han tenido un rol especial:

Toni Escudero (data manager y estadística, CAIBER, FISIB, HUSE).

Baltasar Cortés (CTA y gestor proyectos, CAIBER, FISIB, HUSE).

Ángela Tumbarello (Jefa de Servicio Atención al Paciente, HUSE), por su implicación con el proyecto en todo momento.

Emma Terés (Subdirectora de Gestión, HUSE) y Olivia Crespí (Control de Gestión, HUSE) por poner claridad, esfuerzo y empeño durante la evaluación del consumo de recursos.

A todo el equipo humano de Bibliosalut, por su inestimable buena predisposición y ayuda.

Dr. Joan B. Soriano, Dra. Dora Romaguera y Dra. Laura Zamorano, por su ayuda metodológica.

A tod@s l@s amig@s que han estado ahí durante todo este tiempo y a los que espero poder recompensar en algún momento.

A la Fundación Mutua Madrileña, CAIBER, ISCiii, Ciber_OBN, U.I.B., Fundació per a la Investigació Sanitària de les Illes Balears (FISIB), IUNICS y Hospital Universitario Son Dureta/Son Espases.

Al Dr. Ramón Seoane Trigo, por escucharme, darme impulso y apoyarme.

A mi director de Tesis, Barto, por darme la oportunidad de hacerlo posible y tener una paciencia conmigo a toda prueba a lo largo de estos años.

Tod@s me habéis ayudado a crecer como profesional y como persona.

GRACIAS!

ABREVIATURAS

BPD	Diversión Bilio-pancreática.
CAIBER	Consortio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red.
CG	Carga Glucémica.
CI-HDL	Colesterol de elevada densidad.
CV	Cardiovascular.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
DPP	Diabetes Prevention Program.
DSE	Diabetes Support and Education.
ECV	Enfermedad Cardiovascular.
EMEA	European Medicines Agency.
FESNAD	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética.
FPG	Glucosa plasmática en ayunas.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance.
HUSE	Hospital Universitari Son Espases.
ICC	Índice de cintura/cadera.
IFSO	International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders.
IG	Índice Glucémico.
ILI	Grupo de Intervención Intensiva en el Estilo de Vida.
IMC	Índice de masa corporal.
ISCiii	Instituto de Salud Carlos III.
IUNICS	Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut.
Kcal	Kilocaloría.
LDL-CL	Colesterol de baja densidad.
LOSS Study	Louisiana Obese Subjects Study.
NIH	National Institutes of Health (U.S.).
PSP	Pérdida del sobrepeso.
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
SHO	Síndrome de hipoventilación obesidad.
SCOUT STUDY	Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects.
TAD	Tensión Arterial Diastólica.
TAS	Tensión Arterial Sistólica.

ABSTRACTS ARTÍCULOS

En CD (anexos)

(1) Tur J, Burguera B. Therapeutic evaluation of the morbidly obese patient. Endocrinol Nutr. 2009 Nov;56(9):452-8.

ABSTRACT:

la evaluación del paciente con obesidad mórbida es un reto que muy a menudo resulta frustrante, tanto para pacientes como para sus terapeutas. Este artículo revisa algunas cuestiones importantes que deberían tenerse en cuenta al tratar a los pacientes con obesidad mórbida.

(2) Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Key points in the start and conduct of a clinical trial. from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (I). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):291-8.

ABSTRACT:

la práctica clínica basada en la evidencia requiere la integración de la experiencia profesional individual con los mejores datos objetivos para tomar la mejor decisión terapéutica. En muchas ocasiones durante nuestras actividades clínicas buscamos sin éxito el ensayo clínico que conteste a nuestras preguntas científicas. Es en estos momentos cuando en ocasiones nos planteamos la puesta en marcha de un ensayo clínico. Si usted como investigador clínico tiene una pregunta científica (relevante), que potencialmente requeriría la realización de un Ensayo Clínico para alcanzar una respuesta y carece del respaldo de una Compañía Farmacéutica para llevarlo a cabo, quizá encuentre de utilidad la lectura de este artículo, en el que intentamos presentar de forma breve y clarificadora la normativa regulatoria para planificar un Ensayo Clínico, con la humilde intención de que se convierta en una herramienta útil para cualquier investigador independiente.

(3) Tur J, Alos M, Iglesias L, Luque L, Colom A, Escudero A, et al. TRAMOMTANA (multidisciplinary treatment of morbid obesity: Medication, behavioral therapy, nutritional support, and physical activity). from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (II). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):299-307.

ABSTRACT:

comunicamos la puesta en marcha de un programa intensivo y multidisciplinar de pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida (OM). Este ensayo clínico se basa en la educación para la salud, el apoyo en el proceso de cambio, los medicamentos y las sesiones de terapia de grupo. Nuestra intención es demostrar que los resultados obtenidos con este programa de pérdida de peso a 2 años son, cuando menos, comparables a los resultados que se obtienen con la cirugía bariátrica en estos pacientes con OM. Es nuestra intención igualmente demostrar que este

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DE LA OBESIDAD MÓRBIDA. TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS). Programa de Doctorado en Ciencias Biosociosanitarias.

Autor: Juan Jesús Tur Ortega. Director: Dr. Bartolomé Burguera González. Ponent: Dr. Antoni Aguiló Pons.

tratamiento multidisciplinar induce una mejoría de las comorbilidades y está asociado a un menor gasto en el presupuesto de nuestro Sistema Nacional de Salud.

(4) Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Teres E, Soriano JB, et al. One-year weight losses in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov 20. doi: 10.1111/cen.12109. [Epub ahead of print]

ABSTRACT.

Antecedentes: La obesidad mórbida es uno de los mayores problemas de salud y actualmente la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz disponible para provocar la pérdida de peso en los pacientes obesos mórbidos. Este artículo describe los cambios a un año en los parámetros antropométricos y metabólicos en un ensayo clínico diseñado para examinar los efectos provocados en un tratamiento no quirúrgico, es decir el efecto de una terapia de intervención de cambio de estilo de vida en un grupo de obesos mórbidos.

Métodos: La variable principal fue el cambio en el peso. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ILI (n = 60) (Intervención Intensiva en Estilo de Vida) o a el Grupo Médico Tradicional (GMT) (n = 33). El grupo ILI recibió terapia grupal, asesoramiento nutricional y de actividad física. El grupo GMT recibió tratamiento médico estándar. Un tercer grupo (GQ) lo formaron pacientes incluidos en lista de espera de cirugía bariátrica (n = 30).

Resultados: Se presentan los datos anuales que muestran que los pacientes que recibieron ILI, sin restricciones en consumo calórico tenían un mayor porcentaje de pérdida de peso que los pacientes que recibieron GMT ($p < 0,001$). Es importante destacar que el 31,37% de los pacientes incluidos en el grupo ILI no eran obesos mórbidos después de 6 meses de intervención. Este número aumentó al 40% después de 12 meses de intervención. Los pacientes en el grupo quirúrgico perdieron un

Interpretación: El grupo ILI se vinculó a una pérdida de peso significativa en comparación al grupo GMT. El efecto de la pérdida de peso se empezó a apreciar después de 6 meses de intervención mediante ILI. Estos resultados cuestionan seriamente la eficacia del enfoque del GMT en la obesidad mórbida. Además, pone de manifiesto la necesidad del uso de programas de ILI en el ámbito hospitalario para tratar eficazmente a los pacientes con obesidad mórbida y de esta manera reducir el número de pacientes candidatos a cirugía bariátrica.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial, que puede causar tanto una afectación física y psíquica de la persona, como inducir otras patologías que limitan la esperanza de vida y deterioran la calidad de la misma, pudiendo limitar la proyección vital, social y laboral del individuo. En los países desarrollados está adquiriendo proporciones epidémicas y ocasiona un gran coste económico a todos los sistemas sanitarios (SEEDO-2012).

La obesidad mórbida es el estadio más grave de la enfermedad (Índice de Masa Corporal -IMC- $>40 \text{ Kg/m}^2$) y en España su prevalencia es del 1-2% (5), lo que implica que en torno a 500.000 personas están viviendo con un mayor riesgo de fallecer por complicaciones relacionadas con su estado obeso, o bien viviendo una realidad en el que la discapacidad (6, 7) y el estigma psicosocial (8, 9) les impide disfrutar de una vida satisfactoria. Paneles de expertos (10, 11) han recomendado, incluso a pacientes obesos (IMC 30-39,9 Kg/m^2) y a aquellos con sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m^2) y que padecen comorbilidades, perder un 10% de su peso inicial. Numerosos estudios han demostrado la importancia de los cambios en el estilo de vida para el tratamiento de la obesidad (12). Programas como el Diabetes Prevention Program (DPP) (13) y el Ensayo Clínico Action for Health in Diabetes (LOOK AHEAD) (14) han generado una fuerte evidencia acerca de los resultados a largo plazo de intervenciones multidisciplinares intensivas sobre los estilos de vida. La modificación del estilo de vida, incluye tres componentes clásicos (15): actividad física, aspectos nutricionales y terapia de comportamiento, pero el éxito de las terapias de pérdida de peso depende de la estructura, marco teórico y técnicas aplicadas en y por los pacientes. Las personas con obesidad mórbida tienen un riesgo significativo de desarrollar complicaciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemias, hipertensión, apnea del sueño, depresión y ciertos tipos de cáncer (11, 16-20). La obesidad también aumenta la mortalidad por cualquier otra causa (21). El tratamiento quirúrgico de la obesidad en nuestro Sistema Nacional de Salud ofrece la cirugía bariátrica a 6.000 pacientes al año (22) de los 500.000/1.000.000 individuos potencialmente candidatos. Esta situación puede extrapolarse a muchos países europeos, con una tasa actual de intervención de 1/200 (23) del total de pacientes que padecen obesidad mórbida. En los EE.UU., donde se realizan más de 100.000 cirugías bariátricas por año, esta cifra únicamente se reduce a 1/100 intervenciones (24), abarcando una mínima parte de la población y produciendo promedios de lista de espera superiores a 1 año. En España la lista de espera de cirugía bariátrica alcanza los 2-3 años en la mayoría de los Hospitales públicos. Si se tratase de operar a todos los pacientes obesos mórbidos, simplemente se vería que con los recursos financieros y de infraestructura disponibles actualmente, únicamente se podría operar un máximo de un 1% de la población occidental candidata a cirugía bariátrica.

INTRODUCCIÓN

Clasificación de la obesidad.

En sentido estricto, la obesidad no sería una enfermedad sino un síndrome clínico, es decir, un conjunto de síntomas y signos que se manifiestan conjuntamente y con una etiología variada, por lo que la obesidad se puede presentar clínicamente de forma muy diversa; por este motivo, deberíamos hablar de obesidades en lugar de obesidad (25).

Se pueden distinguir diversos tipos de obesidad según los criterios que se utilicen para clasificarla; pueden estar relacionados con la cantidad de grasa acumulada, su localización preferente, las causas de la misma, las características clínicas o las etapas de la vida en que se produce (Tabla 1).

1. Según el IMC.

Esta clasificación se puede considerar como el punto de partida en la valoración de la obesidad; la cantidad de grasa almacenada en el organismo es el primer condicionante de la repercusión sobre la salud del individuo.

Entre el IMC considerado normal (18,5-24,9 kg/m²) y el IMC que define la obesidad (≥ 30 kg/m²) existe un amplio rango de sobrepeso (25 -29,9 kg/m²) en el que ya se registra un exceso de grasa corporal y, con frecuencia, es un estadio transitorio hacia la obesidad.

En este tramo se encuentra gran parte de la población española y reviste una notable importancia en la estrategia global de la lucha contra este problema.

No existe un criterio uniforme para delimitar los intervalos de normopeso, sobrepeso y obesidad según los valores del IMC, y las clasificaciones pueden diferir ligeramente según la fuente consultada. En nuestro caso, seguiremos la clasificación establecida por la SEEDO (Tabla 2), que se mantiene vigente desde el Consenso del 2000 (26) hasta nuestros días (25).

2. Según la distribución corporal de la grasa.

El patrón de distribución de la grasa tiene gran importancia clínica por su relación con el riesgo cardiovascular y metabólico. Según la localización preferente de la adiposidad, se pueden distinguir dos tipos de obesidad:

a) *De tipo superior, central, abdominal, visceral o androide.*

La grasa se acumula preferentemente en la mitad superior del cuerpo, en cara, cuello, tronco y región supraumbilical, localizándose especialmente en el interior de

la cavidad abdominal, en situación profunda, en mesenterio y en la periferia de las vísceras abdominales; se denomina androide por ser la forma más común en los varones, aunque también puede presentarse en mujeres. La obesidad de tipo superior se acompaña, por lo general, de una resistencia a la insulina y puede producir el denominado síndrome metabólico, que suele cursar con hipertensión arterial, dislipidemia, alteraciones de tolerancia hidrocarbonada y de la coagulación. Estas complicaciones están implicadas en la morbimortalidad cardiovascular.

b) De tipo inferior, periférico, gluteofemoral o ginoide.

La grasa se acumula preferentemente en la mitad inferior del cuerpo, localizándose en regiones infraumbilicales, caderas, glúteos, muslos y en situación superficial subcutánea; es la forma más frecuente en mujeres, aunque también puede aparecer en hombres.

La obesidad de tipo inferior suele presentar una menor morbilidad y mortalidad.

En la práctica, la identificación del tipo de obesidad se ha hecho durante algún tiempo determinando el índice de cintura/cadera (ICC) que resulta del cociente entre el perímetro de cintura y el perímetro de cadera. Este índice se aceptó inicialmente como un buen indicador de la adiposidad central, y la OMS propuso en 1988 que la obesidad se considerara superior cuando el cociente ICC estuviera por encima de 1 en varones y de 0,85 en mujeres. En la población española, para distinguir entre obesidad superior e inferior la SEEDO estableció el corte en valores superiores a 1 para hombres y a 0,9 para mujeres (26).

En la actualidad, para estimar la acumulación central de grasa se utiliza fundamentalmente el perímetro de cintura, que parece correlacionarse mejor con la grasa abdominal. Este parámetro se ha convertido en un elemento básico en la definición del síndrome metabólico, aunque el valor de referencia para determinar el riesgo cardiovascular varía de unas poblaciones a otras y resulta difícil de estandarizar.

Para la población europea, las cifras propuestas son 94 cm. en hombres y 80 cm. en mujeres (27). mientras que, para los estadounidenses, la obesidad superior está establecida en un perímetro 102 cm. en hombres y 88 cm. en mujeres (28);

Tabla 1. Tipos de obesidad según diferentes criterios de clasificación.

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Sobrepeso y Obesidad. Madrid: SEEDO;2012.

Criterio	Tipos de obesidad
Índice de masa corporal	<ul style="list-style-type: none"> • tipo I • tipo II • tipo III (mórbida) • tipo IV (extrema)
Distribución corporal de la grasa	<ul style="list-style-type: none"> • superior o androide • inferior o ginoide
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • primaria o esencial • secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> ▷ alteraciones hormonales ▷ genopatías ▷ medicamentos ▷ cambio de hábitos
Morbilidad asociada	<ul style="list-style-type: none"> • simple • complicada
Etapas de la vida en que aparece	<ul style="list-style-type: none"> • infantil • juvenil • del adulto • de edad avanzada • gestacional • perimenopáusica

Tabla 2. Clasificación de la SEEDO del sobrepeso y la obesidad según el IMC.

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Sobrepeso y Obesidad. Madrid: SEEDO;2012.

Grado de sobrepeso u obesidad	Valores límite del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso de grado I	25-26,9
Sobrepeso de grado II (pre-obesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III o mórbida	40-49,9
Obesidad de tipo IV o extrema	≥ 50

3. Clasificación etiológica

La obesidad es una enfermedad multifactorial y, en la mayoría de los casos, existe una predisposición genética junto a la concurrencia de factores desencadenantes; en ocasiones, alguno de los mecanismos responsables del aumento de peso tiene especial notoriedad, lo que nos permite distinguir dos tipos de obesidades:

a) **Obesidad primaria o esencial.** Hay una alteración de los mecanismos fisiológicos reguladores del control del peso corporal, sin que exista aparentemente ningún factor determinante. A este grupo pertenecen la mayor parte de las obesidades que se encuentran en la práctica clínica diaria.

b) **Obesidad secundaria.** Se identifica una relación causal entre otro proceso desencadenante y la obesidad. Las más frecuentes son las de origen hormonal, genético y las causadas por cambios en el estilo de vida o medicamentos.

Las alteraciones hormonales más asociadas con el desarrollo de la obesidad son el exceso de cortisol, propio del síndrome de Cushing, que desarrolla adiposidad central.

También hay tendencia al aumento de peso en el hipotiroidismo, pues el déficit de hormona tiroidea dificulta la oxidación normal de la grasa del organismo; lo mismo sucede con el déficit de hormona del crecimiento. La hiperinsulinemia, por diabetes de tipo 2 o insulinoma, aumenta la síntesis y depósitos de grasa por la acción anabolizante de la insulina. En el síndrome de ovario poliquístico también existe un aumento progresivo del peso de origen plurihormonal.

Las obesidades de origen genético pueden ser monogénicas por alteración de un solo gen responsable de algún mecanismo que regule los depósitos grasos del organismo, por ejemplo del gen de la leptina o el de su receptor; éstas son poco frecuentes y de difícil diagnóstico. Lo más común es que sean poligénicas, pues hay más de cuatrocientos genes que intervienen en el control del metabolismo graso; algunos van asociados a malformaciones y dan lugar a síndromes congénitos complejos (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Alström, síndrome de Bardet-Biedl y otros).

La obesidad de origen iatrogénico está inducida fundamentalmente por los fármacos que aumentan el apetito, como los antidepresivos tricíclicos y algunos antipsicóticos, y por otros con acciones metabólicas que favorecen el depósito de grasa, como los glucocorticoides y los antidiabéticos que incrementan los niveles de insulina.

La obesidad por cambios en el estilo de vida se puede producir en personas que dejan de practicar una actividad deportiva que venían realizando de forma regular y, más comúnmente, en las que abandonan el hábito tabáquico. La nicotina produce una estimulación simpática que aumenta la lipólisis y disminuye la sensación de hambre, por lo que dejar de fumar conduce generalmente a un aumento de peso; a ello también puede contribuir el aumento de ingesta provocado por la ansiedad.

4. Según la morbilidad asociada.

Con este criterio de interés clínico se distinguen las obesidades en función de que existan o no otras patologías asociadas:

a) En la **obesidad simple**, el individuo se encuentra subjetivamente bien y no se detectan alteraciones analíticas ni funcionales significativas; serían los obesos “metabólicamente sanos”(29).

b) En la **obesidad complicada**, que son la mayoría, se encuentran alteraciones analíticas y clínicas que revelan una afectación orgánica preferentemente metabólica y cardiovascular. El diagnóstico de estas complicaciones resulta imprescindible para el pronóstico y el tratamiento más adecuado.

5. Según la etapa de la vida en que aparece.

La obesidad puede desarrollarse a cualquier edad a lo largo de la vida de un individuo, pero según el momento de aparición presenta sus peculiaridades en relación con los factores causales, la clínica, el pronóstico o el tratamiento. Según la edad, podemos distinguir entre la obesidad infantil, juvenil o del adolescente, del adulto o de edades avanzadas.

En el caso de la mujer hay que contemplar también la obesidad ligada a determinadas circunstancias como el embarazo o la menopausia:

a) La **obesidad infantil**. Suele estar en dependencia de factores genéticos hereditarios familiares o de una nutrición y tipo de vida inadecuados; en ocasiones se trata de niños que nacen con exceso de peso, como es frecuente en madres diabéticas. Estos niños tendrán gran predisposición a ser obesos en la edad juvenil o adulta.

b) La **obesidad juvenil**. Se ve favorecida por la tendencia natural al aumento de depósitos grasos debido a las modificaciones hormonales propias de la adolescencia, que puede incrementarse si el tipo de alimentación o los hábitos de vida no son los apropiados; se considera un buen momento para una correcta educación nutricional que impida o retrase el desarrollo de obesidad en el adulto.

c) La **obesidad del adulto** (y también el sobrepeso). Incrementa su incidencia a medida que aumenta la edad, generalmente por ausencia de una alimentación correcta, ajustada a las menores necesidades energéticas, y por el tipo de vida sedentario.

d) La **obesidad de la edad avanzada**. Se atiende, como ya se ha expuesto, a criterios diagnósticos menos rígidos. En las personas mayores son más frecuentes las comorbilidades, y la terapia y objetivos deben ser más prudentes.

e) La **obesidad gestacional**. Merece especiales consideraciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas debido a su repercusión sobre la mujer y su descendencia. Un embarazo con peso excesivo conlleva mayor riesgo de aborto, diabetes, hipertensión, distocias y macrosomía fetal.

f) La **obesidad de la perimenopausia**. Puede producirse durante un amplio periodo, desde algún tiempo antes de la menopausia hasta bastante tiempo después de ella, en el que la mujer tiene mayor facilidad para aumentar de peso por las modificaciones hormonales propias de este acontecimiento fisiológico; durante esta etapa puede iniciarse la obesidad, o incrementarse si ya existe, si no se observan cuidados especiales.

Valoración y Evaluación del paciente obeso mórbido.

La valoración de un paciente con obesidad mórbida es difícil y requiere especial dedicación y profesionalidad por parte del equipo terapéutico. Lo más probable es que estos pacientes hayan sido vistos por varios profesionales sanitarios antes de llegar a una consulta de Obesidad. En general estos pacientes obesos mórbidos rara vez vienen con una valoración detallada que aborde su problema principal (la obesidad mórbida) y sus comorbilidades (1) (Tabla 3).

Tabla 3. Comorbilidades mayores y menores.

Rubio et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes 2004; 4: 223-249.

Mayores	Menores
Diabetes tipo 2 (DM2)	Colelitiasis
SAOS/SHO	Reflujo gastroesofágico
HTA	Esteatosis hepática
Enfermedad cardiovascular	Alteraciones menstruales
Osteartropatía severa en articulaciones de carga	Infertilidad
Dislipemia	Incontinencia urinaria de esfuerzo
	<i>Hipertensión intracraneal benigna</i>

Estas evaluaciones subóptimas se producen por causas multifactoriales. Por el lado profesional, las barreras son la falta de tiempo, el limitado conocimiento sobre la obesidad mórbida y la escasa confianza en los medicamentos que a lo largo de los últimos años han sido aprobados para el tratamiento de la misma. Muchos profesionales no la consideran como un problema de salud importante y en general ofrecen asesoramiento nutricional a sólo un 25% -50% de los pacientes que lo necesitan.

Es obvio que los pacientes juegan un papel importante en el resultado de la atención sanitaria que reciben: falta de motivación para seguir las recomendaciones de su médico, nutricionista, enfermera, etc., la falta de confianza en el personal asistencial, falta de voluntad para asumir la responsabilidad sobre su salud, el uso de métodos alternativos para perder peso, razones

económicas (comer sano no siempre es accesible a todas las economías domésticas), y frustración debido a la sensación de "lo he intentado todo y nada funciona".

El primer paso en la valoración de un paciente con obesidad mórbida es asegurarse de que comprende las consecuencias del exceso de peso. Si un paciente acude a la consulta por la presión de un amigo, un familiar o un médico y él / ella tiene poco interés en la pérdida de peso, esta visita (y esfuerzo) no va a ser eficaz y por lo tanto debe ser limitado. Debemos demostrar que estamos dispuestos a trabajar con el paciente codo con codo, sin paternalismos, pero de la misma forma el paciente debe mostrar su compromiso e intención de cambiar su estilo de vida.

La idea es desarrollar un plan de salud personalizado para atender su salud en general y ayudar a perder peso sin obsesionarse con la rapidez en la pérdida de peso, el/la paciente debe entender que su exceso de peso es consecuencia de mucho tiempo sin prestarse la atención necesaria en este sentido. Tenemos que evaluar si el paciente está dispuesto a empezar a trabajar con nosotros o simplemente quiere regresar a su casa y continuar con su vida habitual. También hay que hacer un esfuerzo identificando posibles signos de depresión, ansiedad y/o aburrimiento/frustración, que impiden que el paciente adquiera el compromiso que el equipo le solicita. Cuando el paciente está interesado y motivado para perder peso, tenemos que estar dispuestos a dedicar tiempo formular las preguntas adecuadas y a escuchar.

Un enfoque multidisciplinar ideal incluye, como mínimo, los representantes de cinco especialidades: enfermería, medicina, fisioterapia, nutrición y psicología/psiquiatría y en muchos casos, cirugía. El equipo debe evaluar en detalle la salud del paciente. Nuestros esfuerzos, además de tratar su obesidad y comorbilidades, deben dirigirse a desarrollar un estilo de vida saludable que le permita seguir a largo plazo recomendaciones claras y basadas en la evidencia científica.

1. Historia clínica.

El enfoque de la historia clínica completa debe estar diseñado para identificar los factores desencadenantes de la obesidad, por ejemplo haber dejado de fumar recientemente, presencia de inmovilidad (por fractura u otra lesión), inicio de tratamientos farmacológicos, cambio de trabajo o de estado civil, etc. Es importante llevar a cabo una evaluación detallada con información relacionada con el historial biopsicosocial de obesidad, fluctuaciones en el peso corporal, esfuerzos de pérdida de peso, preferencias, elecciones y hábitos alimentarios, además de la historia y nivel actual de actividad física. Los detalles de la historia del peso del paciente deben ser cuidadosamente documentados, ya que los pacientes con obesidad mórbida suelen haber tenido una larga lucha con su peso. No es raro que los pacientes sientan culpa o vergüenza, por tener una enfermedad que la sociedad ha asociado con la falta de fuerza de

voluntad y la pereza. El/la profesional suele incluir un registro de los medicamentos para la pérdida de peso que ha tomado el paciente, y la pérdida de peso lograda con los diferentes programas de pérdida de peso.

Una evaluación nutricional evaluará la ingesta de alimentos. En pacientes obesos incluidos en programas específicos de tratamiento podemos, a través de los registros periódicos (Tabla 4), llevar a cabo cambios en la dieta recomendada que sirvan también para saber más sobre sus preferencias alimenticias, los patrones de comida (por ejemplo, cuántas comidas, cuándo, dónde, con quién, duración de las mismas), la presencia de hábitos alimentarios compulsivos o comportamiento bulímico y atracones de comida, las emociones ligadas a estos episodios, etc. Es importante valorar adecuadamente el nivel de actividad física del paciente y si él / ella es capaz de llevar a cabo algún ejercicio. También debemos abordar sus dificultades (por ejemplo, las limitaciones físicas, económicas, laborales y sociales) para llevar a cabo los cambios de estilo de vida que les estamos pidiendo que desarrollen lentamente.

No todos los médicos están de acuerdo con que los pacientes con obesidad mórbida deben someterse a una evaluación psicológica/psiquiátrica. Algunos clínicos piden esta consulta sólo para cumplir con los requisitos necesarios antes de que un paciente se someta a cirugía bariátrica. Dada la alta prevalencia de depresión en pacientes con obesidad mórbida, una gran mayoría de ellos se podría beneficiar de una evaluación psicológica. El objetivo de este examen de salud mental es la evaluación de la posibilidad de que estas personas padezcan trastornos de la conducta alimentaria que requieran tratamiento específico: depresión, estrés no controlado, historia de abuso físico / sexual y trastornos de personalidad. La evaluación del estado mental debe ser realizada por un psicólogo o psiquiatra que esté familiarizado con las alteraciones psicológicas y emocionales comunes en los pacientes con obesidad. En el caso de que el paciente sea un candidato a cirugía bariátrica, el profesional de salud mental también tiene que confirmar que el paciente tiene expectativas realistas de la cirugía y que comprende y acepta el estilo de vida postoperatorio y los cambios de comportamiento que se requieren. La fuerza de la red de apoyo del paciente es muy importante, dadas las altas tasas de problemas maritales y familiares que se producen después de la cirugía bariátrica. Los pacientes por lo general precisarían pruebas completas dirigidas a evaluar su personalidad, el estado psicológico y su calidad de vida. Los datos obtenidos a través de estas evaluaciones serán útiles para tener una idea del estado psicológico del paciente y sus expectativas en relación con su peso corporal.

Es imprescindible identificar posibles comorbilidades y a las complicaciones posibles de éstas. Áreas de particular importancia para los pacientes con obesidad mórbida son síntomas sugestivos de comorbilidades (ver tabla 3). En general, los pacientes con obesidad mórbida han estado refiriendo las consecuencias de su exceso de peso: aumento de fatiga, somnolencia, dolores articulares, cefaleas, y otras características semiológicas relacionados con la DM2, la

hipertensión, la dislipemia, la osteoartritis, el asma y la larga lista de los medicamentos que toma para tratar estos problemas. Por lo general, estos pacientes han estado viendo a diferentes especialistas para tratar sus comorbilidades. Sin embargo, no siempre son escuchados y eso lleva a perder una oportunidad para identificar las posibles razones / detonantes responsables de su aumento del peso corporal y que pueden ser los que obstaculizan su pérdida de peso.

Tabla 4. Ventajas y Limitaciones de los diferentes modelos de encuestas dietéticas.
Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Sobrepeso y Obesidad. Madrid: SEEDO;2012

Registro dietético	
*Personas voluntarias colaboradoras.	*Complejidad técnica y coste elevado.
*Precisión dependiente del cálculo o medida.	*Requiere estrecha colaboración.
*Independiente de memoria.	*Modifica los hábitos.
	*Problema para estimar las ingestas fuera de casa.
	*Registros incompletos
Recordatorio de 24 horas	
*Sencillo y rápido.	*Fallos de memoria.
*Poco molesto para el paciente.	*No recoge variabilidad intraindividual.
*Aplicable para la mayoría de los casos.	*No aplicable a niños ni enfermos mentales.
*Coste medio-bajo.	*Olvidos selectivos (tóxicos).
*No altera la ingesta	*Difícil estimar raciones.
Encuesta de frecuencia	
*Método simple y rápido.	*Lista limitada de alimentos.
*No produce modificación en hábitos.	*Influenciado por la dieta reciente.
*Permite conocer hábitos estables.	*No útil en analfabetismo.
*Bueno para describir patrones de ingesta.	*Puede ser largo.
*Coste bajo.	*Poco útil en vitaminas y minerales.
*En ocasiones se puede prescindir del encuestador.	*Problemas de diseño y validación.
Historia dietética	
*Mejor método para la ingesta habitual.	*Difícil estandarizar.
*No produce modificación en hábitos.	*Encuestador experto.
*Útil en analfabetismos.	*Componente subjetivo elevado.
*Considera variaciones estacionales.	*Fallos en la memoria.
*No depende de la memoria.	*Coste medio-alto.

2. Examen físico

Después de obtener una historia clínica detallada, se debe realizar un examen físico completo. El examen debe incluir el peso corporal y la altura, para así poder determinar el índice de masa corporal (IMC: peso medido en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) y el perímetro de cintura. Debemos prestar especial atención a la orofaringe, a la distribución de la grasa corporal y la circunferencia abdominal. La presencia de obesidad androide (asociado con un mayor riesgo cardiovascular) vs. distribución de la grasa ginoide, debe ser determinada.

Los hallazgos más comunes en la exploración física de los pacientes con obesidad mórbida, son depósitos de tejido adiposo o grasa a nivel del paladar blando, la lengua y la pared posterior y lateral de la orofaringe (por ello disminuye el área de la faringe y se produce el colapso de la vía aérea durante el sueño), sonidos cardíacos y respiratorios distantes, estrías abdominales, intérrigo, acantosis nigricans, dolor osteoarticular, edemas distales en miembros inferiores y signos de insuficiencia venosa. El examen físico proporcionará información acerca de un factor importante que por lo general no se habla: el nivel de higiene personal de nuestro paciente. Esta variable puede proporcionar información importante sobre el apoyo familiar, la vida social, y el nivel de frustración del paciente.

3. Evaluación

El examen físico suele ser seguido por varias pruebas de laboratorio y posiblemente, interconsultas a otros especialistas. Una analítica sanguínea completa con diferencial, pruebas metabólicas, vitamina B12, folato, panel de tiroides, hierro (capacidad de fijación de hierro), perfil lipídico, proteína C-reactiva (marcador inflamatorio relacionado con el riesgo CV), y análisis de orina se debería obtener en todos los pacientes. No es raro encontrar desnutrición en los pacientes con obesidad mórbida (por ejemplo, déficit de cobalamina, hierro y/o ácido fólico). Otras determinaciones de hormonas que en ocasiones se realizan son testosterona, cortisol, insulina y HOMA-IR. También una medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con DM2, y una revisión a fondo de su control de glucemia capilar en casa, sería de gran utilidad para la optimización de las terapias dirigidas a la diabetes. Los hallazgos más comunes en los pacientes con obesidad mórbida incluyen infiltración de grasa en hígado, colelitiasis, hernia hiatal y reflujo gastroesofágico. Una ecografía del abdomen (para evaluar la colelitiasis, tamaño del hígado y esteatosis), se realiza rutinariamente.

La solicitud de interconsultas a cardiología, neumología, gastroenterología, y las consultas de psiquiatría suelen valorarse en función de las necesidades individuales del paciente. En función de la historia clínica y la exploración física, puede ser necesaria la valoración de pruebas tales como: pruebas de esfuerzo, ecocardiografía y polisomnografía. Un electrocardiograma también debería realizarse de forma rutinaria. El SAOS es común en la obesidad severa, pero a menudo se

pasa por alto o se diagnostica erróneamente como depresión, fibromialgia o síndrome de fatiga crónica.

Los pacientes pasan varios días o semanas mientras se lleva a cabo la realización de las diferentes pruebas, procedimientos y consultas que indicadas. Generalmente se sigue desarrollando un plan personalizado terapéutico, que debe ser revisado y negociado con el paciente desde la primera visita.

Tratamiento médico de la obesidad mórbida.

Los componentes clásicos del tratamiento médico de la obesidad mórbida son: modificaciones dietéticas (reducción de la ingesta calórica), incremento del gasto energético (vía actividad física) a través de cambios en el estilo de vida. El manejo médico incluye también fármacos antiobesidad.

1. Modificaciones dietéticas.

La composición en macronutrientes de diferentes dietas en la pérdida de peso es un asunto de gran interés, y diferentes ensayos clínicos han tratado de comparar su eficacia (30-40). La mayoría de estudios han indicado que las dietas bajas en calorías provenientes de los carbohidratos ayudan a los pacientes a alcanzar una pérdida de peso mayor a corto plazo que las dietas bajas en grasas (30-36). En línea con estas observaciones, una revisión de la Cochrane confirmó que las dietas bajas en carbohidratos están asociadas a una pérdida mayor que otras (41). A continuación resumiré algunas evidencias y recomendaciones basadas en el consenso FESNAD-SEEDO (42).

Modificaciones en el total de la ingesta calórica: Dieta hipocalórica equilibrada.

Evidencias:

*Una reducción del contenido calórico de 500 a 1000 kcal diaria induciría una pérdida de peso que oscila entre 0,5 y 1,0 kg / semana, equivalente a una pérdida ponderal del 8% durante un periodo promedio de 6 meses (nivel de evidencia 1 +).

*Una serie de medidas tales como: la reducción del tamaño de las raciones o la reducción de la densidad calórica de la dieta, pueden facilitar el cumplimiento de una dieta hipocalórica y pérdida de peso en pacientes obesos (nivel de evidencia 3).

Recomendaciones.

*Un déficit calórico de entre 500 y 1000 kcal / día frente a las necesidades calóricas de los pacientes obesos adultos es suficiente para inducir una pérdida de peso del 8% en los primeros 6 meses de terapia (Recomendación Grado A).

*La restricción del tamaño de la porción consumida y / o de la densidad calórica de la dieta son eficaces medidas estratégicas para reducir el peso vía manejo dietético. (Recomendación Grado D).

Modificaciones dietéticas basadas en la diferente combinación de macronutrientes.

Dietas modificadas en grasa vs. Dietas modificadas en carbohidratos.

Evidencias:

*En comparación con una dieta baja en grasas, una dieta baja en carbohidratos logra a corto plazo (6 meses) una mayor pérdida de peso (Evidencia Nivel 1 + +).

* A largo plazo (1 año o más), una dieta baja en carbohidratos consigue una pérdida similar a una dieta baja en grasas (Evidencia Nivel 1 +)

* A largo plazo (1 año o más), una dieta baja en carbohidratos permite alcanzar un mayor aumento en la concentración de colesterol de elevada densidad (CII-HDL) y una reducción mayor de la concentración de triglicéridos que con una dieta reducida en grasas saturadas (Evidencia

de nivel 1 +).

*A largo plazo (1 año o más), una dieta baja en grasas saturadas permite alcanzar una mayor reducción en la concentración de colesterol de baja densidad (LDL-CL) que una baja en carbohidratos (Evidencia de nivel 2 +)

*Las dietas bajas en carbohidratos causan mayores efectos adversos que las bajas en grasas (Evidencia Nivel 2 + +)

*Con las dietas bajas en carbohidratos, la mortalidad a largo plazo se incrementa si las grasas que contiene son de origen animal (Evidencia Nivel 3).

Recomendaciones:

*La reducción en la proporción de carbohidratos y el incremento de grasas no es útil para potenciar los efectos de la dieta en la pérdida de peso (Grado de recomendación A).

*Para controlar los niveles de colesterol LDL-CL en un paciente obeso una dieta baja en grasas es útil, mientras que una dieta baja en carbohidratos permite controlar mejor las concentraciones de triglicéridos y colesterol HDL (Recomendación Grado B).

*Las dietas bajas en carbohidratos no deberían contener una proporción elevada de grasas de origen animal (grado de recomendación D).

Dietas modificadas en carbohidratos.

Dietas enriquecidas en fibras.

Evidencias:

*No hay suficientes datos que permitan establecer una evidencia sobre el papel de la dieta enriquecida en fibra o cereales integrales sobre la pérdida de peso.

*Los suplementos de glucomanano añadidos a la dieta pueden tener un discreto efecto, mediante un mecanismo saciante, lo que favorece la pérdida de peso (nivel de evidencia 1+).

*Los suplementos de fibra diferentes de glucomanano, añadidos a la dieta, pueden contribuir mínimamente a la pérdida de peso (nivel de evidencia 2+).

*El tratamiento de la obesidad con una dieta enriquecida o suplementada con glucomanano, Plantago ovata y β -glucanos disminuye los niveles de colesterol LDL del paciente obeso (nivel de evidencia 1+).

Recomendaciones.

*En el tratamiento de la obesidad, los suplementos de fibra (fundamentalmente glucomanano) pueden aumentar la eficacia de la dieta en la pérdida de peso (recomendación de grado C).

*Los obesos con alteraciones lipídicas se pueden beneficiar de la prescripción de dietas enriquecidas con fibra o suplementos de fibra (fundamentalmente glucomanano) (recomendación de grado B).

Dietas con bajo contenido glucémico.

*El Índice Glucémico (IG) es un sistema para cuantificar la respuesta glucémica de un alimento que contiene la misma cantidad de hidratos de carbono que un alimento de referencia(43). La Carga Glucémica (CG) surge como producto del IG y de la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, y aporta una indicación de la cantidad de glucosa disponible para metabolizar o almacenar tras la ingesta de un alimento que contenga hidratos de carbono (44).

Evidencias:

*Las modificaciones del IG o de la CG de la dieta no tienen efecto persistente sobre la pérdida de peso en el tratamiento de la obesidad (nivel de evidencia 1+).

*No hay datos suficientes que permitan establecer una evidencia sobre el papel de las dietas bajas en IG o CG sobre el mantenimiento del peso perdido tras una dieta hipocalórica.

Recomendaciones:

No se puede recomendar la disminución de IG y CG como estrategia específica en el tratamiento dietético de la obesidad (recomendación de grado A).

Dietas hiperproteicas.

Evidencias:

*La dieta hiperproteica puede inducir a corto plazo (menos de 6 meses) mayor pérdida de peso que una dieta convencional rica en hidratos de carbono (nivel de evidencia 2+).

*La dieta hiperproteica no induce a largo plazo (más de 12 meses) una mayor pérdida de peso que una dieta convencional rica en hidratos de carbono (nivel de evidencia 1+).

*No hay datos suficientes en el momento actual que nos permitan establecer la eficacia de las dietas hiperproteicas en el mantenimiento del peso perdido tras una fase inicial de pérdida de peso con otro tipo de dieta.

*La dieta hiperproteica favorece la preservación de la masa magra mejor que una dieta rica en hidratos de carbono (nivel de evidencia 2+).

*Las dietas hiperproteicas pueden incrementar a largo plazo el riesgo de mortalidad total y cardiovascular, fundamentalmente cuando la proteína es de origen animal (nivel de evidencia 2+).

Recomendaciones:

*En el tratamiento de la obesidad no se recomienda inducir cambios en la proporción de proteínas de la dieta (recomendación de grado A).

*Para garantizar el mantenimiento o incremento de la masa magra, durante una dieta hipocalórica, resulta eficaz aumentar el contenido de proteínas de la dieta por encima de 1,05 g/kg (recomendación de grado B).

*Si se prescribe una dieta hiperproteica se debe limitar el aporte de proteína de origen animal

para prevenir un mayor riesgo de mortalidad a muy largo plazo (recomendación de grado C).

Dietas de sustitución de comidas.

Evidencias:

*La utilización de sustitutos de una o más comidas por preparados comerciales puede facilitar el seguimiento de una dieta hipocalórica de manera más eficaz, favoreciendo, en este caso, tanto la pérdida de peso como el mantenimiento del peso perdido (nivel de evidencia 1-).

*Este efecto beneficioso es mayor cuando dichos sustitutos se emplean en el contexto de tratamientos estructurados que incluyan pautas de actividad física, educación y modificación de la conducta alimentaria (nivel de evidencia 3).

*No se han descrito efectos adversos clínicamente importantes asociados a la utilización de sustitutos de comida en el contexto de dietas hipocalóricas (nivel de evidencia 3).

Recomendaciones:

*La sustitución de algunas comidas por sustitutos de comidas, en el contexto de dietas hipocalóricas, puede resultar de utilidad para la pérdida de peso y el mantenimiento del peso perdido en adultos obesos o con sobrepeso (recomendación de grado D).

Dietas de muy bajo contenido calórico.

Evidencias:

*A corto plazo (inferior a 3 meses), las dietas de muy bajo contenido calórico (DMBC) (400-800 kcal/día) originan una mayor pérdida de peso que las dietas de bajo contenido calórico (> 800 < 1200 kcal/día) (nivel de evidencia 1+).

*A largo plazo (superior a un año) estas dietas no originan una mayor pérdida ponderal que las dietas de bajo contenido calórico (nivel de evidencia 1+).

*En el preoperatorio de la cirugía bariátrica en los pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico, la utilización de una DMBC previa a la cirugía permite disminuir el riesgo quirúrgico (nivel de evidencia 1+).

*No hay datos suficientes en el momento actual que nos permitan establecer si las DMBC con productos comerciales, en el postoperatorio inmediato de la cirugía bariátrica, contribuyen a que el paciente alcance un aporte proteico adecuado.

*Las DMBC presentan un mayor riesgo de efectos adversos que las dietas de bajo contenido calórico (nivel de evidencia 1-).

*En el momento actual las evidencias de que disponemos no permiten afirmar que las DMBC se asocien a una mayor pérdida de masa magra, en relación con la masa grasa, en comparación con las dietas hipocalóricas menos restrictivas.

Recomendaciones:

*Las DMBC se podrán utilizar en el tratamiento del paciente con obesidad, atendiendo a una indicación clínica concreta y con un seguimiento médico estrecho (recomendación de grado D).

*Las DMBC no se deben utilizar en los pacientes que no cumplan las indicaciones y los requisitos establecidos (recomendación de grado A).

*La utilización de DMBC puede justificarse en el preoperatorio de la cirugía bariátrica en pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico, bajo control médico y considerando los posibles efectos adversos que pueden observarse (recomendación de grado B).

*La utilización de DMBC con productos comerciales podría justificarse en el postoperatorio inmediato de la cirugía bariátrica, para contribuir a que el paciente alcance un aporte proteico adecuado (recomendación de grado D).

Dieta mediterránea.

Evidencias:

*Pese a que existen resultados inconsistentes, los estudios apuntan hacia un posible papel de la DietMed en la prevención del sobrepeso y la obesidad (nivel de evidencia 2-).

*Las evidencias disponibles sugieren que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea podría prevenir el aumento del perímetro abdominal (nivel de evidencia 2+).

Recomendaciones:

*Una mayor adherencia a la DietMed podría prevenir el sobrepeso y la obesidad y prevenir el aumento del perímetro abdominal (recomendación de grado C).

Ventajas de la Dieta Mediterránea:

La mayoría de los estudios prospectivos que han investigado la asociación entre la calidad de la dieta y el riesgo de obesidad encontraron que un patrón alimentario global en función de la dieta mediterránea tradicional se asoció inversamente con el riesgo de obesidad o aumento de peso (45-48).

La asociación inversa entre la dieta mediterránea y los índices de adiposidad también ha sido reportada en algunos estudios (49-53). Algunos ensayos clínicos han añadido soporte para esta asociación (54-56).

Mediante estudios nutrigenéticos (57-59) se han analizado las interacciones biológicas y estadísticas entre la dieta mediterránea y sus componentes y variaciones en genes clave en el metabolismo lipídico, inflamación, adipocitoquinas, obesidad, diabetes, y enfermedades cardiovasculares (APOA1, APOA2, ABCA1, LIPC, COX-2, FTO, TCF7L2, PRKAG3, PRKAA2, ADIPOQ, CD36, NR1H3, etc). Se han observado numerosas interacciones estadísticamente significativas en las que una mayor adherencia a la dieta mediterránea, o a algunos de sus alimentos típicos, es

capaz de revertir los efectos desfavorables que tienen las variantes alélicas de riesgo en estos genes sobre sus fenotipos específicos, siendo capaz de modular los efectos desfavorables de determinadas variantes genéticas, dislipemias, hiperglucemia, obesidad.

Estas evidencias sugieren que nuestro patrón mediterráneo de dieta típicamente basado en alimentos integrales, mínimamente procesados, que incorpora frutas, frutos secos (nueces), verduras, legumbres, granos integrales, vino tinto, fibra dietética, pescado, proteína vegetal y grasa vegetal (a partir de aceite de oliva virgen extra), goza de elementos cualitativos que favorecen la pérdida de peso, el control glucémico y el manejo del síndrome metabólico (60). Recientemente ha sido demostrada, además, la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares en personas en alto riesgo que consumieron una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces (61).

2. Actividad física.

El aumento en la actividad física es un componente importante del tratamiento médico de la obesidad, dado que supone un aumento en el gasto energético. Existe una evidencia de categoría A que nos indica que con, o sin dieta asociada el efecto de la actividad física es positivo tanto para la pérdida de peso como para su mantenimiento (62). Sin embargo, recomendaciones posteriores del *American College of Sports Medicine* indica que la actividad física en sí misma, tiene un efecto limitado sobre la pérdida de peso (63). Desde la publicación en 1999 del informe: “*A one year follow-up to Physical Activity and Health: A report of the Surgeon General*” (64) por parte del máximo responsable de la Sanidad en los EEUU, se ha acumulado un amplio cuerpo de conocimientos basados en la Evidencia acerca de los beneficios de la actividad física. Las evidencias se suceden, pero en los pacientes con obesidad mórbida la literatura es escasa.

Con el fin de actualizar el conocimiento científico, un Comité de Expertos revisó los resultados de nuevas investigaciones y clasificó la fuerza de la evidencia de los beneficios de la Actividad Física sobre la salud. Los resultados de esta revisión se publicaron en el informe: *Physical Activity Advisory Committee Report, 2008* (65). Estas guías indican que los beneficios para la salud de la actividad física incluyen la prevención de la enfermedad y la reducción de numerosos factores de riesgo asociados a muchas enfermedades y condiciones crónicas, pasando a formar parte de las recomendaciones de tratamiento de algunas de ellas, como en el caso de la Obesidad.

Beneficios para adultos.

Los beneficios de la actividad física incluyen: Menor riesgo de muerte prematura, de padecer enfermedades cerebrovasculares, DM2, cáncer de mama y de colon, prevención del aumento de peso, pérdida de peso (en combinación con restricción calórica), mejoría en la función cardiorrespiratoria, muscular y en la timia (66, 67). En personas mayores existe una fuerte evidencia en cuanto a la mejoría de la función cognitiva en aquellas personas que son físicamente activas, y una evidencia moderada en lo que se refiere a mejoría general de la salud funcional, reducción de la obesidad abdominal, reducción del riesgo de padecer fractura de cadera, reducción del riesgo de sufrir cáncer de pulmón, así como también conseguir el mantenimiento del peso perdido.

Recomendaciones para adultos

Las recomendaciones indican que:

- 1-todos los adultos deben evitar la inactividad y todos aquellos que participen de actividad física deberían obtener algunos beneficios para la salud.
- 2-Para obtener beneficios considerables de la práctica de actividad física en adultos, ésta

debería ser de una duración de al menos 2,5 horas a la semana (150 minutos) de actividad de intensidad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa o una combinación de ambas (Categoría: “Activo”).

3-Para obtener un beneficio adicional, los adultos deberían incrementar su actividad aeróbica a 300 minutos de actividad moderada o 150 de actividad vigorosa o una combinación de ambas, considerada como “altamente activa”(65, 68).

Las directrices también recomiendan que los adultos deben comenzar realizando pequeñas cantidades de actividad física, e incrementar gradualmente su duración, frecuencia e intensidad, para minimizar el riesgo de lesión. En cuanto al tipo de ejercicio se recomiendan actividades dirigidas al fortalecimiento muscular que involucren todos los grupos musculares dos o más días a la semana, y los adultos mayores con riesgo de caída deben hacer ejercicios que mantengan y/o mejoren su equilibrio.

Además de las recomendaciones provenientes de las guías, de diferentes estudios han surgido recomendaciones complementarias que inciden en evitar el sedentarismo como herramienta fundamental en la promoción de la salud (69, 70). Estas recomendaciones intentan que las personas obesas que mantienen un patrón de actividad/sedentarismo favorable en extremo a la inactividad alcancen paulatinamente mayores niveles de actividad física, y puedan beneficiarse de sus efectos beneficiosos y protectores.

Algunos estudios han focalizado su atención sobre este perfil de paciente sedentario, con el objetivo de observar el efecto que determinadas dosis de actividad física (en intensidad y duración) produciría mayor beneficio en cuanto a pérdida de peso y función cardio-respiratoria, concluyendo que la duración del ejercicio (150 minutos) es más importante que que la intensidad (moderada versus vigorosa), aunque en pacientes con IMC 27-40 Kg/m² (71).

El auge de las nuevas tecnologías en cuanto al desarrollo y comercialización de instrumentos para medir la cantidad de actividad física (podómetros, acelerómetros, etc.) va, sin duda a ayudar a la evaluación de la cantidad de actividad física necesaria para optimizar los resultados dosis-respuesta en las intervenciones sobre el estilo de vida (72).

En pacientes con obesidad mórbida existen pocos estudios aleatorizados evaluando el impacto de una prescripción personalizada de actividad física. Goodpaster y colaboradores (73) diseñaron el primer estudio dirigido específicamente para evaluar los efectos de una intervención intensiva sobre los estilos de vida sobre la pérdida de peso, grasa abdominal, esteatosis hepática y otros factores de riesgo cardio-metabólicos en personas con obesidad grado II y III (IMC >35 Kg/m² y >40 Kg/m², respectivamente) sin DM2. Sus resultados indicaron que una intervención sobre los estilos de vida: dieta y actividad física (retrasada 6 meses o prescrita desde el inicio del ensayo) resultó en una pérdida de peso clínicamente significativa y cambios favorables en los factores de riesgo cardiometabólico.

En definitiva, la evidencia disponible en lo que a la actividad física se refiere, indica que las personas físicamente activas viven más años que las personas sedentarias y lo hacen con una mayor calidad de vida, mejorando su descanso, reduciendo el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, DM2, HTA, dislipemias y cáncer de colon .

Con relación a la obesidad, parece ayudar a la pérdida de peso (aunque no induce a una pérdida de peso por sí misma) y, en una dosis suficiente, ayudaría al mantenimiento del peso perdido (74-77).

3. Modificaciones en el estilo de vida.

La ineffectividad de los cambios en el estilo de vida en personas con obesidad mórbida ha sido casi un axioma. El pesimismo al respecto de su eficacia ha sido tal que, en las Guías del NIH de 1998 (11) se hizo la siguiente afirmación: “Las personas que padecen obesidad extrema, con frecuencia no obtienen beneficio de los tratamientos más conservadores en lo que a pérdida de peso y su mantenimiento se refiere”, y este posicionamiento se encuentra publicado ampliamente documentado en la literatura hasta 2009 (78).

A esta circunstancia, la supuesta ineficacia de los programas de pérdida de peso para obesos mórbidos basados en los cambios en los estilos de vida, se une el hecho de que han sido pocos los ensayos clínicos diseñados con la intención específica de determinar la efectividad de un programa intensivo interdisciplinar de pérdida de peso, en obesos mórbidos.

Los cambios en los estilos de vida relacionados con el tratamiento de la obesidad en otros rangos de su clasificación (grado I-II), sí han sido documentados de manera más amplia (79-81). Esto nos ha proporcionado acceso a una batería de acciones documentadas científicamente, estandarizadas y basadas en la evidencia que en estos grados inferiores de obesidad con y sin patologías concomitantes (IMC >25-29,9, 30-35 Kg/m²) y la DM2 principalmente, se han mostrado efectivos, especialmente en aquellos casos en que el tratamiento farmacológico (82-84) ha estado disponible. La modificación del estilo de vida incluye tres componentes clásicos: actividad física, aspectos nutricionales (ya introducidos) y terapia de comportamiento (85), a continuación se examinará brevemente los resultados de esta aproximación.

Los programas de Modificación del Estilo de vida están basados en sesiones semanales o quincenales, en grupo o individuales, dirigidos a aumentar la actividad física y a incluir modificaciones en la dieta basadas en las elecciones de los individuos vía educación para la salud y apoyo.

Dos de los estudios más reconocidos, dirigidos a pacientes diabéticos son: el Diabetes Prevention Program (DPP) (13, 80) y el Estudio Action for Health in Diabetes (LOOK AHEAD)(14, 79, 81).

Los participantes en el DPP fueron aleatorizados a un grupo que tomaba metformina, un grupo que tomaba placebo y a otro en el que se les ofrecía un programa de modificación del estilo de vida, basado en 16 sesiones individuales de educación durante las primeras 24 semanas y bimensuales el resto del período. Se les prescribió una dieta hipocalórica (1200-2000 Kcal/día en función del grado de sobrepeso), baja en grasas, compuesta por alimentos convencionales, y 150 minutos semanales de actividad física (generalmente caminar a paso ligero), con un objetivo de pérdida de peso del 7% del peso inicial.

En el Estudio Look Ahead, más de 5100 participantes con DM2 y sobrepeso fueron aleatorizados

a:

*un grupo de Apoyo y Educación Diabetológica (Diabetes Support and Education -DSE-) o

*una terapia intensiva de cambio en el estilo de vida (Intensive Lifestyle Intervention -ILI-) con un objetivo de pérdida de peso del 7% sobre el peso basal y un aumento de la actividad física hasta alcanzar una media de 175 minutos a la semana (79), acudiendo (los primeros seis) meses a tres sesiones grupales y una visita individual al mes y sustituyendo dos comidas al día por batidos, con un objetivo de ingesta calórica de 1200 a 1800 Kcal/día. De los meses 7º a 12º los pacientes tuvieron una sesión individual y una grupal al mes, utilizando batidos para sustituir una comida al día. De los años 2 a 4, los participantes acudieron a una visita individual en el hospital y tuvieron un contacto telefónico o vía e-mail al mes, con sesiones grupales periódicas para ayudar a la pérdida del 7% de peso inicial y/o a neutralizar la posible recuperación del peso perdido.

Estos ejemplos ilustran la variedad de planteamientos en lo que a sesiones grupales para la pérdida de peso y su mantenimiento a través de cambios en el estilo de vida se refiere. La bibliografía existente nos indica que se suele producir una reducción del 7 al 10% (86) y que la mayoría de las terapias de pérdida de peso basadas en los cambios en el estilo de vida se han proporcionado por grupos académicos multidisciplinares, de modo presencial, en el Hospital, dirigidas a grupos de 10-20 pacientes (77) con una duración de 20 a 26 semanas y un período adicional de control y mantenimiento (también de 20 a 26 semanas). El reto consiste en mantener esta pérdida de peso a medio y a largo plazo (87), ya que la consolidación de esta pérdida de peso es muy importante para fortalecer la toma de conciencia sobre su salud que estas personas van adquiriendo. Es importante que este cambio sea lo suficientemente duradero como para permitir una mejoría significativa en sus comorbilidades (17, 88), su calidad de vida (88) y su composición corporal (89).

En cuanto a la obesidad mórbida, indicar que los primeros estudios comparando cirugía bariátrica con el tratamiento habitual para la pérdida de peso, generaron una cierta confusión entre el concepto tratamiento convencional y el de “Intensive lifestyle Intervention” y, sobre todo, han sesgado la toma de decisiones (73).

Uno de los pocos ensayos clínicos focalizados en el tratamiento de la obesidad mórbida, el Louisiana Obese Subjects Study (LOSS Study) (90), tuvo como objetivo principal probar la siguiente hipótesis: Pueden los médicos de Atención Primaria implementar un sistema de tratamiento intensivo de la obesidad mórbida que mantenga una pérdida de peso significativa en relación al tratamiento habitual en una evaluación a dos años?

Ryan y cols., obtuvieron resultados que indican que pacientes con obesidad severa aleatorizados a un programa intensivo de pérdida de peso en Atención Primaria, perdieron una cantidad de peso significativa en comparación con aquellos que recibían el tratamiento habitual (21% de los

pacientes perdieron el 10% o más del peso inicial). En sus resultados, Ryan y colaboradores, reportaron una pérdida de peso del 5% o mayor en un 31% de los pacientes analizados, y del 10% en un 21% de los casos, con mejoría en muchos parámetros metabólicos. Estos resultados indican que con un entrenamiento mínimo a los profesionales de la salud se podría ayudar a un tercio de los pacientes que acuden en busca de ayuda, para el tratamiento de su obesidad en un entorno asistencial como el de la Atención Primaria.

En el ensayo clínico llevado a cabo por Goodpaster y colaboradores (73), en una población de pacientes con IMC >35 Kg/m², compararon los resultados obtenidos en función del momento en que se había introducido la actividad física moderada/intensa en un programa de pérdida de peso con restricción calórica formal. De este estudio no aleatorizado se obtuvieron evidencias de la mejoría en la salud de sus participantes, especialmente en factores de riesgo (principalmente perímetro de cintura, grasa visceral, tensión arterial y en enzimas hepáticos/esteatosis hepática). Estos pacientes alcanzaron unas pérdidas de peso medias de entre el 10,8 y el 13,1% de su peso basal en el primer año, no estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es decir, más allá de la diferencia de seis meses en la incorporación de la actividad física entre los dos grupos, queda patente que en ambos casos la actividad física fue determinante para alcanzar estas pérdidas de peso, mejorando el riesgo relativo de estos pacientes de padecer alguna de las múltiples comorbilidades de la obesidad II y III. La recomendación alta actividad de la guía americana de 2008 (actividad física moderada 300 minutos a la semana) demostró que la composición corporal de sus participantes mejoró.

Un estudio reciente publicado por Johnson y cols. (91) concluyó que pacientes expuestos a una intervención intensiva sobre el estilo de vida mejoraron sus patrones de ingesta en comparación a un grupo que se sometió a cirugía bariátrica al año.

La mejoría de los pacientes con obesidad mórbida utilizando intervenciones intensivas sobre los estilos de vida, podría beneficiar a un enorme número de personas: a aquellas que van a someterse a cirugía bariátrica y a las que no están interesadas en cirugía y quieren perder peso. Estas intervenciones también pueden ayudar a los profesionales a identificar precozmente aquellos pacientes que no van a responder a estos cambios en el estilo de vida, y al sistema sanitario y al país, reduciendo las listas de espera de cirugía bariátrica.

4. Fármacos.

El tratamiento farmacológico de la obesidad es de elección como coadyuvante del tratamiento dietético y la actividad física, con el objetivo de incrementar la pérdida de peso en el paciente con obesidad mórbida. Está indicado cuando el objetivo marcado no se pueda alcanzar únicamente con estos cambios en el estilo de vida y siempre que los pacientes no presenten ninguna contraindicación para su administración.

Las características de una medicación ideal para el tratamiento de la obesidad son:

- Disminución del peso (eficacia a corto plazo).
- Mantenimiento del peso perdido (eficacia a largo plazo).
- Buena tolerancia.
- Ausencia de efecto rebote.
- Disminución en la morbilidad asociada.
- Disminución de la mortalidad.

En el momento de diseñar el estudio base de esta tesis existían dos fármacos en el mercado, aprobados para el tratamiento de la obesidad, la sibutramina y el orlistat.

La Sibutramina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, con lo que la concentración de estos neurotransmisores aumentaba en el espacio sináptico, estimulando de este modo el sistema nervioso simpático y con ello sus funciones. A nivel del tejido adiposo, tanto la noradrenalina como la serotonina estimulan la lipólisis, por lo que también incrementaba ligeramente la degradación de la grasa almacenada. Sin embargo, el sistema nervioso simpático está implicado en la regulación del aparato cardiovascular, entre otros, por lo que las recomendaciones que incluía su ficha técnica indicaban que la sibutramina debía administrarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial o antecedentes de ella, y estaba contraindicada en aquellos con hipertensión arterial no controlada, antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o accidente cerebrovascular.

La mayoría de las reacciones adversas a la sibutramina (tabla 5) aparecían al principio del tratamiento (4 primeras semanas) y su intensidad y frecuencia disminuían con el tiempo. En general, no eran graves, no motivaban la suspensión del tratamiento y eran reversibles. Los efectos secundarios observados en los ensayos clínicos en fase II y III, por órgano o aparato, se describen en la tabla 5 (Muy frecuente > 1/10, frecuente \leq 1/10 y > 1/100).

Órgano o aparato	Incidencia	Reacciones adversas
Aparato cardiovascular	Frecuente	Taquicardia Palpitaciones Aumento de la presión arterial/hipertensión Vasodilatación (sofocos)
Aparato digestivo	Muy frecuente	Estreñimiento
	Frecuente	Náuseas Empeoramiento de las hemorroides
Sistema nerviosa central	Muy frecuente	Sequedad de boca Insomnio
	Frecuente	Aturdimiento Parestesia Cefalea Ansiedad
Piel	Frecuente	Sudoración
Órganos de los sentidos	Frecuente	Alteraciones del gusto

Tabla 5: Posibles reacciones adversas de la sibutramina

Varios autores (82, 83) demostraron la eficacia de tratamientos multidisciplinarios que incluían terapia de comportamiento y farmacoterapia (sibutramina, orlistat, rimonabant) en pacientes con obesidad (no mórbidos). Un grupo de sujetos obesos recibió tratamiento con sibutramina comparado a un segundo grupo que, además de la sibutramina y dietas líquidas, recibió terapia de comportamiento. A los 12 meses, el grupo que recibió sólo farmacoterapia había perdido un 4,1% de peso corporal inicial, mientras que el grupo que además del tratamiento farmacológico recibió terapia de comportamiento y dietas líquidas consiguió una pérdida de peso del 16,5%. Wadden y cols., demostraron que la combinación de terapia de comportamiento y farmacoterapia causó una pérdida media de 12,1 Kg. en un año, una pérdida de peso aproximadamente doble a la conseguida por el grupo que recibió solo sibutramina (5 Kg.) o solo terapia de comportamiento (6,7 Kg.). Este estudio mostró que casi el doble de pacientes en el grupo que recibió terapia combinada perdió un 10 % o más de su peso inicial, comparado al que recibió monoterapia. Aunque no se identificaron los componentes de la terapia de comportamiento que contribuyeron a una mayor pérdida de peso, el mantenimiento de un registro de las calorías consumidas a diario, se correlacionó positivamente con pérdida de peso en todos los rangos. Un análisis secundario demostró que los individuos en el grupo de terapia combinada que estaban en el tercio superior manteniendo un registro detallado de sus calorías consumidas, perdieron 18,1 Kg., mientras que los pacientes del grupo que estaba en el tercio inferior, en lo que a pérdida de peso se refiere, solo perdieron 7,7 Kg.

Estudios posteriores han demostrado (92), más recientemente, que la pérdida de peso media en pacientes obesos en un entorno asistencial de atención primaria con el uso de este fármaco (o del orlistat, indistintamente) oscilaba alrededor del 5% a los 2 años, mientras su efectividad disminuía si se abandonaba el tratamiento.

La sibutramina fue retirada del mercado en diciembre de 2009. El estudio SCOUT (Sibutramina Cardiovascular Outcomes) (SCOUT) (93-95), en el que alrededor de 10.000 pacientes fueron reclutados durante un máximo de seis años, fue diseñado para determinar el impacto de la pérdida de peso con sibutramina en los eventos cardiovasculares en un grupo numeroso de sujetos con sobrepeso y obesos con riesgo conocido o alto para enfermedad cardiovascular. La EMEA reconoció que el uso de sibutramina no estaba de acuerdo con la información de prescripción de la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio SCOUT, al estar la sibutramina contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. De la misma forma, la duración del tratamiento en el estudio fue también más larga que la normalmente recomendada. Sin embargo, dado que los pacientes obesos y con sobrepeso tienden a tener un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, la EMEA decidió que los datos del SCOUT eran relevantes para desaconsejar el uso del medicamento en la práctica clínica y decidió su retirada, dejando muy limitado el armamentarium terapéutico para el tratamiento de la obesidad, solo con el Orlistat. El Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática, enzima secretada a nivel intestinal y procedente del páncreas. Actúa hidrolizando el colesterol esterificado, el cual se separa en ácidos grasos y colesterol libre, este último será absorbido por la membrana intestinal y volverá a ser reesterificado. Al inhibir esta enzima, el colesterol no puede absorberse y es eliminado por las heces. Este fármaco permite la eliminación del 30% de las grasas ingeridas y, a largo plazo, permite una pérdida del 6-8% sobre el peso inicial.

Sus reacciones adversas más frecuentes son: cefalea, dolor/molestia abdominal, flatulencia con descarga fecal e incontinencia fecal.

En un ensayo clínico con pacientes tratados con orlistat (96), el 52% completó el tratamiento en comparación con el 34% en el grupo placebo ($P < 0.0001$). Después de cuatro años de tratamiento, la incidencia acumulada de diabetes fue 9.0% con placebo y 6.2% con orlistat, correspondiendo a una reducción del riesgo del 37.3% ($P = 0.0032$). La pérdida media de peso después de cuatro años fue significativamente mayor con orlistat (5.8 vs. 3.0 kg con placebo; $P < 0.001$)

En el informe final del mismo estudio, reportado en 2006 (97) la pérdida de peso fué significativamente mayor en el grupo que tomó orlistat para el total del periodo estudiado ($P < 0.001$). Además, redujo la incidencia de diabetes en aquellos pacientes que a nivel basal no tenían alteraciones en la tolerancia oral a la glucosa.

Una importante limitación del Orlistat es el coste, y puesto que no está cubierto por el Sistema Sanitario, lo más habitual es que los pacientes terminan abandonándolo. Esto deriva, generalmente, en su fracaso como tratamiento contra obesidad mórbida.

La necesidad de fármacos para el tratamiento de la obesidad ha llevado a un auge en los ensayos clínicos cuyo objetivo es la aprobación de nuevas moléculas que actúen como coadyuvante de la

dieta y el ejercicio en la pérdida de peso.

A continuación se incluyen las principales innovaciones farmacológicas que se encuentran ya en fase III de investigación, o ya aprobados (98) clasificándolas en dos grupos, monoterapia y terapia combinada.

Monoterapia.

Lorcaserina:

Agonista 5HT_{2c} que activa el receptor de serotonina 2C en el cerebro, lo que puede ayudar a comer menos, aumentando la sensación de saciedad después de ingerir pequeñas cantidades de alimento. En el ensayo clínico BLOOM (98, 99) se aleatorizaron 3182 personas con sobrepeso y/o obesidad a un grupo que tomó 10 mg. de lorcaserín y a un grupo control que tomaba placebo, dos veces al día. Concluyeron que asociado al resto de componentes clásicos de la terapia (nutrición, actividad física y terapia grupal), el tratamiento con lorcaserín se asoció a una pérdida de peso significativa (5,8 +/- 0,2 Kg.) en comparación al grupo que tomó placebo (2,2 +/- 0,1 Kg.), así como a una mejoría en el mantenimiento del peso perdido. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo intervención fueron: cefalea, vértigo y náuseas, con similares porcentajes de efectos adversos en comparación al grupo placebo.

Liraglutida:

La liraglutida es un análogo del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) humano que actúa como agonista de los receptores de GLP-1, aprobada para el tratamiento de la DM2, con buenos resultados principalmente en HbA_{1c}, mejora de la función de las células beta pancreáticas y tensión arterial sistólica, que ha sido evaluada en población obesa (IMC 30-40 Kg./m²) sin DM2 (100) en comparación a orlistat o placebo. Tras 20 semanas de tratamiento fue bien tolerada, induciendo a una pérdida de peso variable en función de la dosis, la máxima siendo con mejoría en la prevalencia de prediabetes (84-96%), en la tensión arterial y la calidad de vida, a cualquiera de las dosis analizadas (1,2 mg., 1,8 mg., 2,4 mg., o 3 mg), con una pérdida de peso entre 4,8 y 7,2 Kg., en función de la dosis, a las 20 semanas de tratamiento. Náuseas y vómitos fueron los efectos adversos más frecuentes en los pacientes que tomaron liraglutida, superiores en comparación al grupo placebo, aunque en general fueron bien tolerados. Se encuentra en fase III como tratamiento para la obesidad

Terapia combinada.

Bupropion/Naltrexona:

El bupropion es un inhibidor no selectivo de dopamina, serotonina y norepinefrina. La naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados en los SNC y periférico, antagonizando las acciones de los opiáceos de administración exógena.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (101) en el que participaron 1742 pacientes, se probaron varias concentraciones de la terapia combinada (16-32 mg de naltrexona + 360 mg. De bupropion), comparándola a un grupo que tomó placebo. A las 56 semanas de tratamiento se analizaron los resultados de los pacientes incluidos en el análisis primario (n=1453), obteniendo resultados estadísticamente significativos en pérdida de peso en las dos dosis probadas: -5% +/- 0,3% en el grupo con con la dosis más baja de naltrexona y -6,1% +/- 0,3% en el grupo que tomó naltrexona 32 mg. + bupropion 360 mg. También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el perímetro de cintura, resistencia a la insulina, niveles plasmáticos de HDL-Colesterol, triglicéridos y proteína C- Reactiva. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefaleas, estreñimiento, vértigos y vómitos, que presentaron una mayor incidencia en los grupos que tomaban la combinación de naltrexona 32 mg. + 360 mg. de bupropion. En un estudio posterior, de 24 semanas de duración, también se demostró que esta terapia combinada mejoraba significativamente los síntomas depresivos (98, 102). Se encuentra en fase III de investigación.

Fentermina/Topiramato:

La fentermina es una amina simpaticomimética con actividad supresora del apetito, y topiramato un anticonvulsivo que tiene como efecto adverso la pérdida de peso. El ensayo EQUATE evaluó los efectos de dos combinaciones de dosis diferentes (mid 7,5mg./46mg.-full 15 mg./92mg.) que obtuvieron unos resultados de pérdida de peso de -8,5% y -9,2%, mientras que el grupo placebo obtvo unos resultados de pérdida de peso del -1,7%. Los efectos adversos más significativos del tratamiento con fentermina/topiramato fueron sequedad de boca, parestesias, estreñimiento, alteraciones en el sentido del gusto e insomnio (102). Está aprobado por la FDA.

A modo de recapitulación, a pesar de los alentadores resultados de los estudios citados, en la práctica habitual, la todavía escasa presencia de fármacos antiobesidad en el mercado, la escasez de programas educativos intensivos, la escasa adherencia a estos programas y otros factores, como la limitación temporal que imponen los sistemas sanitarios a la atención a este tipo de pacientes, favorecen la predisposición a eludir un tratamiento médico y recomendar un tratamiento quirúrgico, a los pacientes con obesidad mórbida.

Posiblemente, de confirmarse las expectativas de estos nuevos fármacos en el largo plazo, podríamos ser testigos de cambios importantes en el abordaje terapéutico de la obesidad mórbida en años venideros.

Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida.

1. Recomendaciones IFSO.

La técnica quirúrgica ideal debería cumplir los criterios recomendados por la IFSO(103):

1. Conseguir una pérdida del sobrepeso (PSP) superior al 50% de forma permanente.
2. Beneficiar al menos al 75% de los pacientes.
3. Ofrecer una buena calidad de vida.
4. Ser reversible y con resultados reproducibles.
5. Tener una morbilidad menor del 10% y una mortalidad menor al 1%, con un índice de reintervenciones anual inferior al 2%.

Todas las técnicas se pueden realizar por laparotomía o por laparoscopia, pero cada día existen más evidencias sobre los beneficios del abordaje laparoscópico, siendo de mayor utilización(104). Está demostrado que la laparoscopia reduce el dolor y la estancia postoperatorias, además de favorecer la recuperación de los pacientes obesos mórbidos y con comorbilidades, especialmente las respiratorias.

Las técnicas se pueden clasificar según el siguiente esquema:

2. Técnicas Malabsortivas.

El ejemplo es el bypass yeyuno-ileal, actualmente en desuso por su elevada morbilidad.

3. Técnicas Restrictivas.

Son técnicas que producen una restricción al paso del alimento, consiguiendo una saciedad postprandial precoz. En este grupo se incluyen: la banda gástrica ajustable, la gastroplastia tubular (o gastrectomía vertical), y la gastroplastia vertical con banda (actualmente en desuso).

3.1. Gastrectomía tubular.

Es una técnica restrictiva descrita por primera vez en 1993 (105) que consiste en realizar una gastrectomía de aproximadamente un 90% paralela a la curvatura menor gástrica. La técnica surgió como parte de la derivación biliopancreática con cruce duodenal y se indicó inicialmente como técnica única en pacientes con elevado riesgo quirúrgico.

Aunque es una técnica puramente restrictiva, con la eliminación del fundus puede tener un efecto metabólico secundario debido a la disminución de la producción de ghrelina. También, puede tener influencia sobre las incretinas en relación a un rápido vaciamiento de nutrientes en duodeno y yeyuno.

La indicación inicial fue para pacientes con IMC >60 Kg/m² como parte de un abordaje en dos

tiempos de la obesidad. Los buenos resultados a corto y medio plazo hacen que pueda ser también indicada como técnica única en casos de IMC más bajos.

La principal contraindicación es la presencia de hernia de hiato o enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático. La complicación más frecuente son las náuseas y vómitos, y la más temida es la fístula a nivel del ángulo de His.

La gastrectomía vertical consigue pérdidas del 40 al 60% del exceso de peso a más de 2 años. No está claro el comportamiento más allá de este periodo de observación, pero parece que existe una tendencia a la recuperación ponderal a partir del tercer año. Los mejores resultados se obtienen en pacientes más jóvenes y con menor IMC (106). Los efectos sobre las comorbilidades también son positivos, especialmente sobre la diabetes, con mejoría de hasta el 85% de los pacientes según algunas series.

Existen todavía muchas discrepancias sobre la técnica. Las más importantes son:

- Tamaño de la sonda de calibrado
- Refuerzo de la línea de sutura
- Dejar o no el antro en la sección gástrica

4. Técnicas Mixtas.

Las técnicas mixtas asocian una técnica restrictiva con una malabsortiva. Las más importantes son el bypass gástrico, el cruce duodenal y la derivación biliopancreática.

4.1. Bypass gástrico o Derivación gástrica.

El bypass gástrico constituye actualmente el “gold standard” de la cirugía bariátrica. Es una técnica mixta que consiste en la realización de un pequeño reservorio de unos 20 a 30cc y una derivación intestinal en Y de Roux. Esta técnica ha sufrido diversas modificaciones a lo largo de los años.

El mecanismo de acción es múltiple. Por un lado existe una saciedad precoz por el reservorio gástrico de pequeño tamaño, en segundo lugar existe un componente malabsortivo de mayor o menor grado en función de la configuración de las asas de intestino delgado, y en tercer lugar existe un efecto pro-incretínico debido a la llegada precoz de los alimentos a regiones del íleo distal, donde se secretan hormonas con acciones incretínicas.

El bypass gástrico consigue de forma rápida (107) pérdidas ponderales de entre el 60-70% de sobrepeso a los 5 años, con un porcentaje de complicaciones inferior al 10% y una mortalidad global del 0,2-1% (108, 109). Se ha observado que es capaz de resolver o mejorar la diabetes mellitus a medio plazo en un 86% (110) de los casos. También mejora los demás parámetros del síndrome metabólico, pero en menor medida.

El abordaje laparoscópico se considera actualmente de elección, y en algún trabajo se ha

demostrado que presenta menor morbimortalidad que el laparotómico. La técnica consiste en elaborar un pequeño reservorio desde la curvatura menor mediante suturas mecánicas. Y a continuación, la derivación intestinal en Y de Roux. Existen múltiples variantes en función del tipo de anastomosis y de la longitud de las asas.

La principal contraindicación es la presencia de estados malabsortivos, la anemia ferropénica no controlada con suplementos, la enfermedad inflamatoria intestinal y los síndromes diarreicos (110). No se conoce cómo se modifica la absorción de los fármacos inmosupresores, por lo que no se recomienda en pacientes trasplantados.

Las principales complicaciones a corto plazo son la hemorragia y las fístulas anastomóticas. A medio y largo plazo los principales problemas son los déficits nutricionales como hierro, calcio, vitamina B12 y en menor medida de vitaminas liposolubles, y otros oligoelementos. Es preciso un adecuado seguimiento médico para el diagnóstico y tratamiento precoz de estos déficits.

4.2. Cruce duodenal.

La derivación biliopancreática con cruce duodenal descrita por Hess(111) consiste en la realización de una gastrectomía vertical, sección duodenal y anastomosis duodenoileal en Y de Roux. Esta es una técnica mixta de predominio malabsortivo y una de las técnicas bariátricas más complejas, pero presenta excelentes resultados ponderales a medio y largo plazo, con buena calidad de vida asociada. Al igual que la derivación biliopancreática presenta muy buenos resultados en el control de las comorbilidades metabólicas.

Las indicaciones serían en pacientes mayores de 50 años con IMC superior a 30 y con un importante componente metabólico entre sus patologías asociadas. La contraindicación relativa es la presencia de hernia de hiato y de enfermedad por reflujo, así como estados malabsortivos, enfermedad inflamatoria, síndromes diarreicos,...

Las secuelas a medio y largo plazo son riesgo de desnutrición proteica, déficit de calcio, hierro y vitaminas liposolubles, colelitiasis y coledocolitiasis. A corto plazo la sección duodenal y su anastomosis, así como el riesgo de fístulas en el ángulo de His son los puntos comprometidos de la técnica.

4.3. Derivación biliopancreática.

La técnica inicialmente descrita por Scopinaro consiste en una hemigastrectomía con una derivación de un 50% de asa biliopancreática, 40% de asa alimentaria y 10% de asa común. Es una técnica mixta, pero mayoritariamente malabsortiva. Los efectos vienen derivados de un asa común muy corta.

Esta técnica ha demostrado un excelente control ponderal con pérdida de más del 65% del

exceso de peso a medio y largo plazo (112). También ha demostrado un excelente control de las comorbilidades metabólicas (113), especialmente de la diabetes, con índices de resolución por encima del 90%. También ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad.

El asa común corta es también la responsable de las principales complicaciones malabsortivas, especialmente proteicas, de calcio y vitaminas liposolubles. Las diarreas, con esteatorrea, pueden ser importantes en algunos casos. Otras complicaciones descritas son las úlceras anastomóticas, los cálculos renales.

Por el contrario, aporta la ventaja sobre el bypass gástrico de tener una mejor tolerancia a la ingesta debido al mayor volumen del estómago. Los pacientes a medio y largo plazo pueden “comer de todo”.

Desde que Walter Pories publicó su artículo documentando la remisión de la DM2 en pacientes obesos mórbidos (114), la cirugía bariátrica ha dado paso al desarrollo de la cirugía metabólica (115), ya que en más del 85% de los casos intervenidos se ha producido una remisión total o mejoría significativa en la DM2 (116). El auge en este tipo de abordaje de la DM2 (linkada a la obesidad, y a la obesidad mórbida) ha venido acompañado de numerosos estudios clínicos intentando discernir si es necesario este tipo de tratamiento cuando fracasa el tratamiento médico de la DM2, cuál sería la técnica más adecuada, y el conjunto de características que la harían óptima como tratamiento de la DM2(19, 117-120) .

En lo que se refiere a la obesidad mórbida, en general, la cirugía Bariátrica es el tratamiento más eficaz disponible para alcanzar una pérdida importante de peso (121, 122).

En 1991, una Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estableció las directrices para el tratamiento Obesidad Mórbida (123). El panel hizo recomendaciones muy claras, que se incluyen en la tabla 6, junto a la situación en la que éstas han quedado tras un auge espectacular de la cirugía de la Obesidad en los últimos años.

Hay que recordar aquí que la obesidad mórbida se definió como uno de los criterios para la cirugía bariátrica, previo fracaso en programas de pérdida de peso supervisados, y en muy pocos casos las personas tratadas quirúrgicamente han participado previamente en dichos programas.

Recomendaciones del Consenso del NIH	Práctica clínica real
<p>1. Tratamiento previo en un programa no quirúrgico con componentes integrados de nutrición, ejercicio adecuado y modificación del estilo de vida</p> <p>2. El juicio de la terapia no quirúrgica como fracaso debe ser seguido por un cambio en la terapia o un cambio de terapeuta.</p> <p>3. Selección cuidadosa después de una evaluación por un equipo multidisciplinar (conocimientos biológico-médicos, nutricionales y psicosociales).</p> <p>4. Explorar con el médico las opciones de tratamiento no considerados anteriormente (ventajas y desventajas de cada uno).</p> <p>5. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, el paciente debería ser capaz de tomar una decisión autónoma sobre su tratamiento.</p> <p>6. Debe darse una información exhaustiva al paciente acerca del resultado probable de la cirugía.</p> <p>7. Evaluación completa de la probabilidad de que el paciente sea capaz de tolerar la cirugía sin riesgos excesivos y de su capacidad para cumplir adecuadamente con el régimen post-operatorio.</p> <p>8. La operación debe ser realizada por un cirujano experimentado sustancialmente con un apoyo adecuado para todos los aspectos de manejo peri operatorio y evaluación.</p> <p>9. La necesidad de control para toda la vida después de la terapia quirúrgica debe quedar clara.</p> <p>10. Post-operatorio debe ir acompañado de elevada atención médica, asesoramiento nutricional y esta vigilancia debe continuar por un período indefinidamente largo.</p>	<p>1. Por lo general, después de asumir el fracaso de los pacientes en varias dietas sin supervisión.</p> <p>2. Muy pocos pacientes tienen la oportunidad de participar en estos programas supervisados.</p> <p>3. El acceso a los especialistas normalmente se produce en la ruta de acceso a la cirugía bariátrica, no en el contexto del tratamiento de la obesidad mórbida.</p> <p>4. Los médicos son más propensos a documentar las dietas en las que fracasaron los pacientes que en trabajar con los pacientes para desarrollar un programa exitoso de pérdida de peso.</p> <p>5. En muchos casos los pacientes han tomado la decisión de someterse a una cirugía bariátrica antes de consultar con un profesional. En muchas circunstancias que tienen una escasa comprensión de las distintas técnicas quirúrgicas.</p> <p>6. Los médicos deberían enfatizar que la cirugía bariátrica no es una cirugía estética y que existen riesgos significativos en función del estado de salud del paciente.</p> <p>7. La evaluación pre quirúrgica es cada vez menos profunda, las evaluaciones psiquiátricas y cardíaco no suelen ser un requisito y no se realizan de forma rutinaria.</p> <p>8. Esto no siempre es posible. La presión de muchos hospitales y clínicas, para convertirse en centros de excelencia acorta la "curva de aprendizaje" de muchos cirujanos. No todos los hospitales cuentan con la infraestructura y el personal para ofrecer un manejo peri operatorio adecuado.</p> <p>9. La realidad es que muchos pacientes se pierden en todo el mundo durante el seguimiento.</p> <p>10. No todos los pacientes llegan a entender esta circunstancia y pueden sufrir deficiencias nutricionales o vitamínicas.</p>

Tabla 6. Recomendaciones consenso NIH Vs. Práctica clínica real.

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL.

Hipótesis.

Los obesos mórbidos en el grupo experimental, pierden una cantidad de peso similar o superior al grupo quirúrgico y a los controles que siguen el tratamiento estándar que proporciona el Hospital. Los participantes alcanzarán un 10% de pérdida de peso en dos años (4 Kg/m² de BMI). Este tratamiento estará asociado a una mejora de las comorbilidades y a un menor gasto para el Sistema Nacional de Salud.

Objetivos.

El objetivo principal del estudio TRAMOMTANA es evaluar en pacientes con obesidad mórbida, el impacto de un programa intensivo multidisciplinar de pérdida de peso, no quirúrgico que incluye: Educación para la salud en estilos de vida saludables y su promoción, medicamentos y apoyo en el proceso de cambio en el estilo de vida.

Participantes.

1. Tamaño muestral.

El tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta un error de tipo 1 del 5%, y una potencia del 80%, para ser capaz de detectar efectos clínicamente significativos en términos de diferencias estandarizadas en el porcentaje de cambio de peso basal. Dado el carácter longitudinal del estudio y la necesidad de cambios en los estilos de vida, se esperaba que el 50% de los pacientes del grupo de intervención (ILI) no finalizara el estudio. Se aumentó el tamaño de la muestra a 60 pacientes aleatorizados para el brazo de intervención del estudio (grupo ILI), este poseerá el 50% del tamaño total de la muestra. El grupo control (GMT) tuvo una proporción de 25% del tamaño de la muestra y, finalmente, el grupo GQ la proporción restante (25%).

2. Generación de la secuencia de aleatorización.

La aleatorización fue generada por ordenador, después de que todos los criterios de elegibilidad fueran cumplidos, el estudio no fue ciego. A los sujetos asignados al azar a la consulta de Endocrinología del Investigador Principal, se les ofreció participar en el grupo ILI, mientras que los pacientes asignados a otros médicos del servicio de Endocrinología se les ofreció participar como controles (grupo GMT), mientras recibían el tratamiento convencional de la obesidad que actualmente se ofrece en nuestro hospital (figura 2).

Se reclutaron ciento cuarenta y tres (143) individuos con obesidad mórbida (IMC > 40Kg/m²) con

edades comprendidas entre 18-65 años. Los pacientes fueron reclutados del Servicio de Endocrinología del Hospital Univeristario Son Espases y no se les remuneró por participar, ni tampoco se costearon gastos médicos asociados.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares, de acuerdo con las directrices de la declaración de Helsinki. Se obtuvo la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se registró en la Base de datos Europea de ensayos clínicos (EudraCT).

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Un consentimiento informado adicional fue obtenido antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico o intervención.

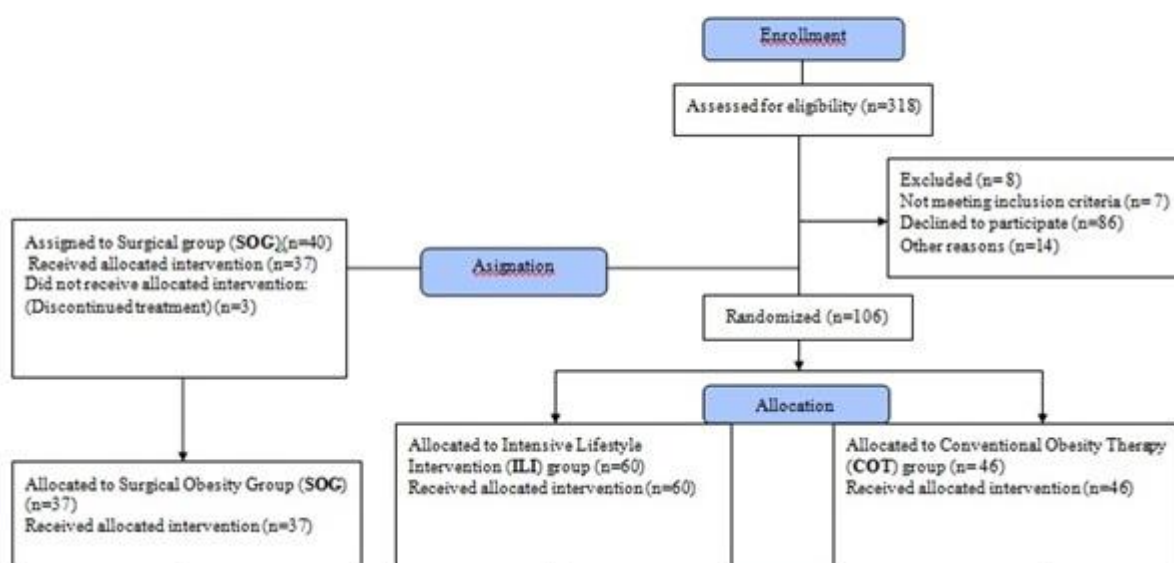


Figura 2: Diagrama de flujo CONSORT. Basal.

3. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Varones o mujeres de cualquier grupo étnico con IMC > 40 Kg/m²
- Presentar una tensión arterial < 160/100 mmHg. (sistólica/diastólica). Los pacientes cuya presión arterial excedía estos niveles durante la visita de screening empezaron tratamiento antihipertensivo. Tales individuos volvieron a ser reevaluados tres meses después para revisar su elegibilidad basada en la tensión arterial.
- Paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, diagnosticada de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes de 1997: glucosa en ayunas >126 mg/dl, síntomas de

hiperglucemia con valores de glucosa plasma > 200 mg/dl o glucemia > 200 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de la glucosa de 75 gramos. Tantos individuos tratados con medicación oral como con insulina fueron candidatos a participar en este estudio.

- El paciente debía presentar una HbA1c menor de 11%.

Los pacientes cuya HbA1c excedía estos niveles durante la visita de screening empezaron tratamiento hipoglucemiente. Tales individuos pudieron ser reevaluados tres meses después para valorar de nuevo su elegibilidad basada en la tensión arterial.

- El paciente debía presentar un nivel de triglicéridos en ayunas menor de 600 mg/dl.

- Enfermedad cardiovascular: Potenciales sujetos para el estudio fueron aquellos con una historia del infarto del miocardio no complicado, bypass de arteria coronaria, angiografía coronaria percutánea, historia de stents coronarios, angina cardiaca crónica estable, historia de arritmias complejas de reposo o inducidas por ejercicio y enfermedad cardiaca congestiva (clase estable de NYHA I o II) si han pasado más de tres meses desde el último episodio.

Todos los participantes fueron evaluados de su status cardiovascular antes de participar en este estudio.

- El paciente firmó y fechó voluntariamente el formulario de consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de les Illes Balears, después de haber explicado al sujeto la naturaleza del estudio y después de darle oportunidad de exponer sus preguntas.

Los participantes debían estar dispuestos a cambiar sus hábitos de vida y a utilizar medicamentos con intención de perder peso.

4. Criterios de exclusión

- Incapaz o poco dispuesto a firmar el consentimiento o a participar en las sesiones de grupo o consultas.

- Diagnos actual de esquizofrenia, u otros tipos de psicosis o trastorno bipolar.

- Hospitalización para tratamiento de la depresión durante los últimos seis meses.

- Historia de abuso de alcohol o drogas estupefacientes en los últimos doce meses.

- Historia de pérdida de peso superior a los 10 Kg. en últimos tres meses.

- Incapacidad de caminar 50 metros.

- Historia de cirugía bariátrica previa, o de resecciones intestinales.

- Tratamiento crónico con corticoesteroides.

- Embarazo.

- Cáncer que hubiera requerido tratamiento en los últimos cinco años, a excepción de los cánceres de piel (no-melanoma) o cánceres que se muestran claramente curado en opinión del investigador.

- VIH Positivo.

- Tuberculosis activa.
- Enfermedad cardiovascular (Infarto de miocardio o procedimiento cardiaco en los últimos tres meses.
- Cualquier anormalidad durante la prueba de esfuerzo.
- Enfermedad renal: creatinina en suero superior al 1.4 mg/dl (mujeres) o 1.5 mg/dl (hombres), o actualmente en tratamiento con diálisis.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Hepatitis crónica B o C o cirrosis.
- Enfermedad inflamatoria del intestino.
- Síndrome de Cushing.
- Acromegalia.
- Amputación de miembros inferiores como resultado de causas no-traumáticas.
- Cualquier trasplante de órganos importante (no incluya los trasplantes de la córnea o del pelo).

5. Criterios de retirada de los sujetos y procedimientos específicos.

- Solicitud del sujeto para su retirada del estudio.
 - Si el investigador determinaba que se habían introducido medicamentos o dosis prohibidas.
 - Si el investigador consideraba que es lo más conveniente para el sujeto.
 - Si una participante quedaba embarazada mientras estaba recibiendo la medicación del estudio.
 - En caso de notificación de un evento adverso, problemas de seguridad o incumplimiento del protocolo.
 - Si se producían resultados de laboratorio anormales de importancia clínica o acontecimientos que impidieran continuar con el estudio según determinación del investigador
 - Los sujetos eran retirados del tratamiento con el medicamento, si su tensión arterial se incrementaba por encima de 15/9.5 mm/Hg., o si desarrollaban efectos secundarios significativos y/o de importancia clínica.
 - Si un sujeto era retirado del estudio se le solicitaba acudiera a revisiones cada tres meses y se intentó, con la ayuda de su médico de cabecera, el obtener la evolución de sus posibles efectos secundarios.
 - No reemplazamos pacientes en este estudio, empleamos un esfuerzo significativo en motivar e incentivar a los participantes para que “la tasa de caída” fuera la menor posible.
- Tras finalizar la fase de intervención de dos años evaluamos a los pacientes de nuevo en el mes 30.

Intervenciones.

1. Grupo de Intervención Intensiva en el Estilo de Vida (ILI).

Un total de 60 sujetos fueron reclutados para recibir una intervención intensiva de modificación del comportamiento de su estilo de vida. Asistieron a reuniones semanales grupales entre las semanas 1 a la 12, después las sesiones se llevaron a cabo una vez cada dos semanas desde la semana 13 hasta la semana 52. Las reuniones incluyeron de 10 a 12 sujetos, con una duración de 90 minutos, y fueron dirigidas por un enfermero con titulación de postgrado (Máster Oficial) en nutrición humana y calidad de los alimentos. Las sesiones de grupo se centraron en los aspectos cualitativos de los hábitos alimentarios, como son la distribución de la ingesta de energía, la frecuencia de consumo y la elección de alimentos. Se proporcionó información sobre los beneficios de la dieta mediterránea y se alentó a los pacientes a seguir esta dieta. No hubo restricciones en la ingesta de calorías. Las estrategias de educación nutricional tuvieron en cuenta aspectos sociales, status económico y peculiaridades culturales de los pacientes, además de sus hábitos, costumbres y preferencias, el reconocimiento de sus circunstancias personales y situaciones.

Los sujetos fueron instruidos para completar tareas semanales que incluían mantenimiento de registros de consumo de alimentos (recordatorio de 24 horas), incluyendo la actividad física realizada. Estas agendas fueron revisadas en las reuniones semanales.

La prescripción de actividad física se hizo por parte de un médico especialista en medicina del deporte. Previamente, un fisioterapeuta adiestró a los pacientes para que fueran capaces de llevar a cabo maniobras de auto-exploración y ejercicios de estiramiento sin resistencias, en series de 2 minutos cada 4-6 horas coordinadas con control de la respiración, antes de pasar a ejercicio aeróbico. Este patrón de incorporación a la práctica de actividad física fue útil para que los pacientes fueran conscientes de las limitaciones de su cuerpo como “herramienta”, y se recomendó a los pacientes para realizar la actividad física posteriormente en casa, aumentando el tiempo de forma gradual con una meta objetivo de 150-175min de actividad física como actividad física semanal. Los programas individuales fueron adaptados en base a las características fisiopatológicas de los participantes.

Los pacientes, que cumplían con los requisitos, podían recibir tratamiento farmacológico para perder peso (sibutramina, orlistat) o antidepresivos a discreción del médico. El cuarenta por ciento de los pacientes incluidos en este grupo recibió tratamiento con sibutramina durante un periodo de 1 a 2 meses hasta que fue retirada del mercado en enero de 2010.

2. Grupo Médico Tradicional (GMT).

El Grupo Médico Tradicional (GMT) (n = 46) recibió el tratamiento estándar ofrecido en consultas externas de endocrinología, que consiste en educación nutricional, tratamiento médico y seguimiento disponible para pacientes con obesidad mórbida respetando los protocolos

aprobados por la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN). Los pacientes tenían visitas periódicas con endocrino y nutricionista cada 3-6 meses durante la duración del estudio (tabla 7). La terapia farmacológica, fue determinada por su endocrino de manera personalizada.

3. Grupo quirúrgico (GQ).

El grupo quirúrgico (n = 37) estuvo constituido por pacientes que ya estaban incluidos en lista de espera de Cirugía Bariátrica en nuestro hospital. Se incluyeron 29 pacientes dispuestos a participar. Los pacientes se sometieron a una intervención de derivación laparoscopia bilio-pancreática (DBP), esta técnica se realiza rutinariamente en nuestra Institución, siguiendo las guías Interdisciplinarias Europeas para la Cirugía de la Obesidad Mórbida (124-126).

	Meses									
	-1	1	3	6	9	12	15	18	21	24
<i>Grupo intensivo</i>										
Endocrino	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Nutrición	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Actividad física	X	X								
<i>Grupo tradicional</i>										
Endocrino	X			X		X		X		X
<i>Grupo quirúrgico</i>										
Psiquiatría	X			X		X				X
Nutrición	X		X	X	X	X		X		X
Endocrino	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cirugía	X	X	X	X	X	X		X		X

Tabla 7: Visitas a los diferentes especialistas/mes. La secuencia de mes 24 se repite al seguimiento del mes 30° (seguimiento post-intervención).

Medida de los resultados.

1. Resultado primario

Las variables principales fueron el peso y el índice de Quetelet, o índice de masa corporal (IMC).

Los resultados primarios de peso corporal (kg) e IMC (Kg/m²) se midieron en las visitas del estudio. La altura y peso basales se midieron en la primera visita con los sujetos descalzos y en ropa ligera mediante una báscula digital (Tanita WB-3007311) con tallímetro mecánico, que permite que la altura de los pacientes se tome al mismo tiempo que el peso. La talla fue tomada con el paciente descalzo, los pies juntos y siguiendo el plano de Frankfurt. El IMC fue calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. La circunferencia de cintura fue medida en centímetros utilizando una cinta métrica flexible con el paciente en pie. El peso en el grupo III se midió semanalmente durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los siguientes 21 meses y siempre cada 3-6 meses en los grupos de cirugía bariátrica y GMT, respectivamente, durante las visitas rutinarias con cirujano y endocrino.

2. Resultados secundarios

Cambio en las comorbilidades: fueron evaluados los cambios posteriores a la intervención de las principales comorbilidades asociadas a la obesidad como la DM2, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia mediante análisis de sangre.

La evolución de la DM2 se evaluó mediante el cambio porcentual de glucosa plasmática en ayunas (FPG) y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La presión arterial y el pulso se tomaron en cada ocasión por duplicado, utilizando para ello un dispositivo automático y entre toma y toma transcurrieron 5 minutos de descanso. Los niveles de lípidos en ayunas, se obtuvieron a nivel basal y cada seis meses después del inicio de la intervención. Las muestras de sangre de 40ml se obtuvieron de la vena antecubital. Las muestras se prepararon usando centrifugación a baja velocidad a (4.000g durante 10 minutos) y fueron almacenadas en el Biobanco de nuestro hospital. El protocolo y el proceso se detallan en anexos.

3. Consumo de recursos.

Conjuntamente con la Subdirección económica del Hospital Universitario Son Espases, se evaluaron los costes derivados de las visitas a los diferentes especialistas, el coste de las sesiones, cirugía y gasto en fármacos por grupo en estudio durante el periodo de intervención de dos años. La evaluación del gasto en fármacos se amplió hasta el seguimiento seis meses post-intervención.

4. Análisis estadístico.

Basalmente, se compararon las variables continuas normalizadas entre los grupos mediante el análisis de la varianza de la distribución de Fisher, y las variables basales categóricas mediante análisis por chi-cuadrado.

Debido a las pérdidas de seguimiento (abandono), se realizó un análisis estadístico por protocolo. Los cambios de las variables continuas al año se expresaron como porcentajes de

variación global unitarias (media +/- desviación estándar, porcentaje de cambio unitario entre el valor inicial y el valor final para dichas muestras pareadas, es decir, porcentaje de variación unitaria por cada paciente, en comparación con los mismos pacientes de referencia a nivel basal. Se realizó primero un análisis de la varianza total entre los tres grupos y después ajuste por Bonferroni por parejas intergrupos para comparar los tres tratamientos 2 a 2. Las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar y las variables categóricas como números de individuos y porcentajes. Considerando un error de tipo 1 del 5%, con un poder del 80%, y teniendo en cuenta un índice de masa corporal basal de 45Kg/m² de media, con una desviación estándar de 4-5Kg/m², se previó que la reducción en el IMC debía ser de al menos cuatro unidades en kg/m², lo que equivale a una reducción del 10% en el índice de masa corporal para un obeso mórbido tipo. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo, los valores de p se obtuvieron de las variables continuas normalizadas. Los datos se analizaron usando R-project versión 2.12.0.

RESULTADOS

Primer año.

Abandono.

La tasa de seguimiento para el grupo ILI fue del 70% a los 6 meses y del 58,3% a los 12 meses. La tasa de seguimiento para el grupo GMT fue de 75,8% a los 6 meses y de 69,7% a los 12 meses.

Veinticinco sujetos en el grupo ILI (41,6%) no completaron el estudio a un año. Este número incluye a cualquier persona que asistió a la visita basal y no regresó. Diez sujetos (30,3%) no completaron el estudio a un año en el grupo GMT (n = 32). Siete sujetos (15,2%) en el grupo quirúrgico abandonaron durante el seguimiento el primer año. La mayoría de los pacientes que abandonaron el estudio, lo hicieron porque sufrieron cambios en el estatus social, empleo o desarrollaron complicaciones médicas no relacionadas con la intervención.

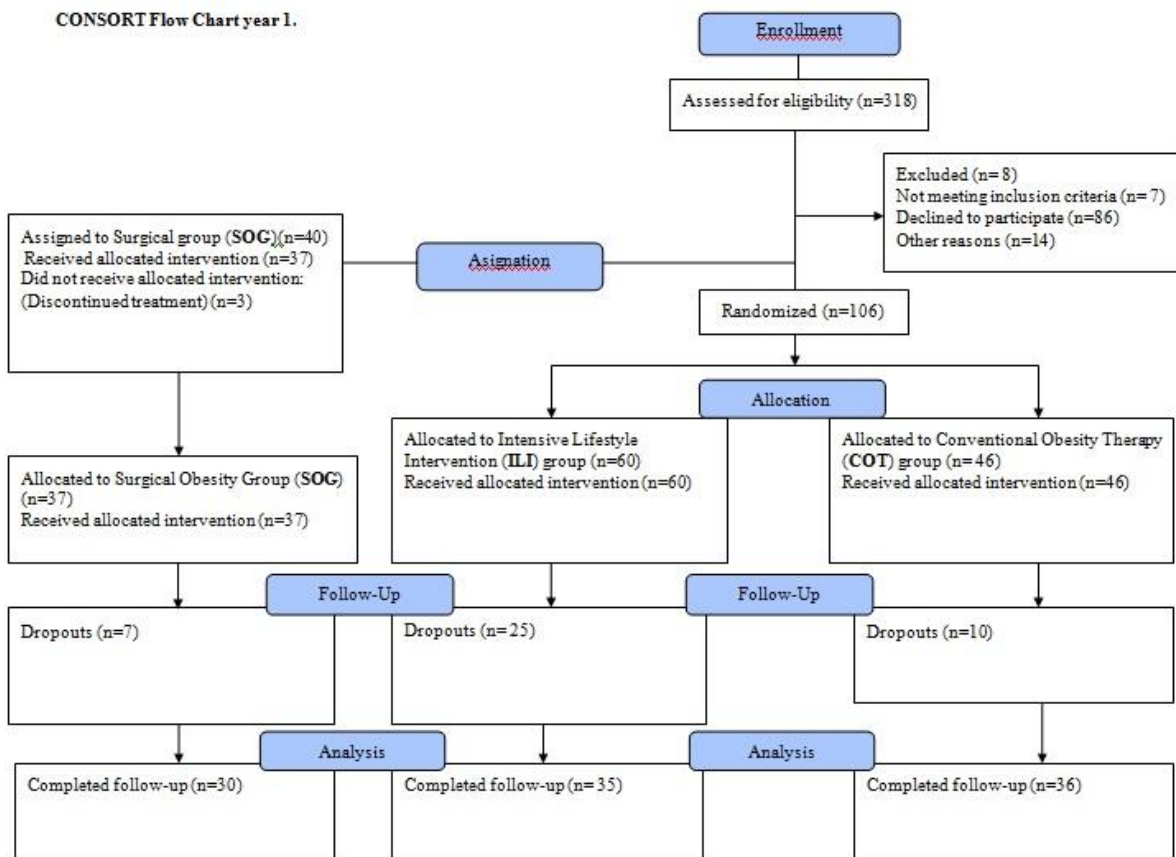


Figura 1: Diagrama de flujo CONSORT. Año 1.

Las características basales de los grupos se muestran en la tabla 8.

Característica	ILI (N=60)	GMT (N=46)	GQ (N=37)	p-value †
Edad	47.8 ± 11.5	46.9 ± 10.3	44.1 ± 9.8	0.2533
Sexo masculino/femenino-nº (%masculino)	17/43 (28.33)	17/29 (36.96)	11/26 (29.73)	0.6164
Peso - Kg	122.2 ± 20.1	126 ± 17.9	132.8 ± 24.4	0.0526
Talla - cm	1.63 ± 0.1	1.64 ± 0.1	1.64 ± 0.1	0.8161
Índice de masa corporal ‡	45.8 ± 5	46.8 ± 4.6	49.2 ± 5.9	0.0068
Presión arterial sistólica	131.9 ± 18.7	136.1 ± 14	132.6 ± 14.4	0.3933
Presión arterial diastólica	86.8 ± 10	86.6 ± 10	82.8 ± 8.9	0.1129
Frecuencia cardiaca	82.9 ± 11.7	89 ± 10.6	81 ± 7.9	0.0014
Colesterol - (mg / dl)				
Total	202.8 ± 37.2	194.4 ± 31.8	178.8 ± 38	0.0067
HDL-CL	49.4 ± 10.4	44.1 ± 9.1	40.2 ± 6.2	<0.0001
LDL-CL	121.8 ± 31.8	119.2 ± 23	118 ± 28.9	0.7915
Triglicéridos - (mg / dl)	162 ± 62.4	151.4 ± 66.7	136.5 ± 63.9	0.1647
Diabetes - nº (%)	15 (25)	11 (23.91)	9 (24.32)	0.9905
Glucosa - (mg / dl)	122.1 ± 40.1	116.4 ± 40.6	110.4 ± 26.9	0.3242
HbA1c(%)	6.7 ± 1.7 (N=15)	7.8 ± 1.7 (N=11)	6.4 ± 0.8 (N=9)	0.2291
Diabetes - nº. (%)	15 (25)	11 (23.91)	9 (24.32)	0.9905
Nivel de estudios				
Básicos - nº (%)	42 (70)	33 (71.73)	34 (91.89)	0.0333
Medios - nº (%)	12 (20)	9 (19.56)	3 (8.11)	0.2601
Superiores - nº. (%)	6 (10)	4 (8.7)	0 (0)	0.148
Estado civil				
Solter@ - nº. (%)	11 (18.33)	12 (26.08)	11 (29.72)	0.3985
Casad@ - nº. (%)	37 (61.67)	26 (56.52)	15 (40.54)	0.1208
Viud@ - nº. (%)	4 (6.67)	2 (4.34)	2 (5.4)	0.8744
Separad@ & Divorciad@ - nº (%)	8 (13.33)	6 (13.03)	9 (24.32)	0.2847
Origen				
España - nº (%)	58 (96.67)	42 (91.3)	34 (91.89)	0.4611
Latino América - nº (%)	1 (1.67)	3 (6.52)	2 (5.41)	0.4256
Resto Europa - nº (%)	1 (1.67)	1 (2.17)	1 (2.7)	0.9411
Uso de tabaco				
Actual - nº (%)	9 (15)	10 (21.74)	7 (18.92)	0.6659
0 - 20 - nº (%)	1 (11.11)	7 (70)	5 (71.43)	0.0307
> 20 - nº (%)	8 (88.88)	3 (30)	2 (28.57)	0.3993
Nunca o ex-f - nº (%)	51 (85)	36 (78.26)	30 (81.08)	0.6659
Raza				
Caucasiana - nº (%)	59 (98.33)	44 (95.65)	35 (94.59)	0.5788
Otra - nº (%)	1 (1.67)	2 (4.34)	2 (5.41)	0.5788

Tabla 8. Características basales de la población.

En este estudio el 21,7% de los pacientes en el grupo ILI fueron superobesos (IMC > 50). (figura 2).

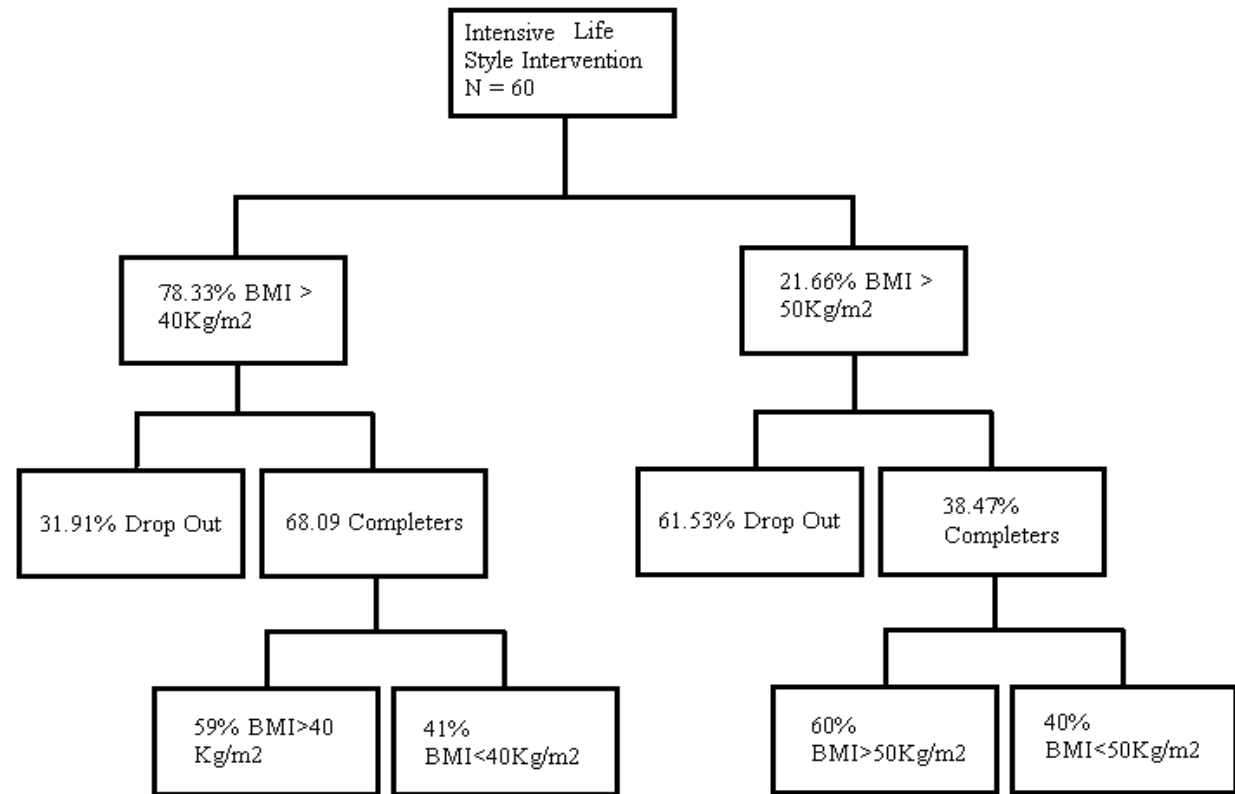


Figura 2. Evolución BMI, año 1.

Pérdida de peso.

En un año, los pacientes que recibieron ILI tuvieron un mayor porcentaje de pérdida de peso que los pacientes del grupo GMT. Los sujetos en el grupo ILI perdieron $-13,1\text{Kg} \pm 9,2\text{Kg}$ en comparación con la pérdida de $0,9\text{ Kg} \pm 7\text{ Kg}$ en el grupo GMT (tabla 9). Esto corresponde a una disminución porcentual del $-10,5\%$ en el peso corporal durante el tratamiento de ILI y una reducción de $-0,6\%$ en el peso corporal durante el tratamiento de GMT.

El grupo de pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica perdió un $-30,8\%$ de media de su peso corporal inicial un año después de la intervención. El grupo ILI se asoció con una disminución significativa en el IMC vs. el grupo GMT ($P = <0,0001$) y la variable circunferencia de la cintura disminuyó en $7.1\text{cm} \pm 6,2\text{cm}$ en el grupo ILI. Es importante destacar que el 40% de los pacientes incluidos en el grupo ILI no eran obesos mórbidos después de 1 año de terapia, por lo que potencialmente dejarían de cumplir con los criterios para ser incluidos en lista de espera para cirugía bariátrica. (figura 2).

La pérdida de peso lograda tras un año en el grupo ILI fue variable (figura 3) y se podrían identificar cuatro niveles de respuesta de pérdida de peso. En este grupo ILI, el 25,7% de 35 sujetos ($n = 9$) alcanzó una pérdida de peso de menos del 5% del peso corporal inicial (baja

respuesta), el 20% (n = 7) experimentó una pérdida de peso entre el 5-10% (respuesta moderada), el 54,29% de los pacientes (n = 19) obtuvo una pérdida de peso $\geq 10\%$, de los que podemos subdividir que el 42,9% (n = 15) sufrió una pérdida de peso entre 10-20% (alta respuesta), finalmente un 11,4% (n = 4) logró una pérdida de peso $\geq 20\%$ después de un año de intervención (respuesta muy alta).

Es de interés destacar que el 18% de los pacientes había perdido más del 15% de su peso corporal original, después de 6 meses de terapia. Esta pérdida de peso se logró en un 23% de los pacientes después de un año de intervención.

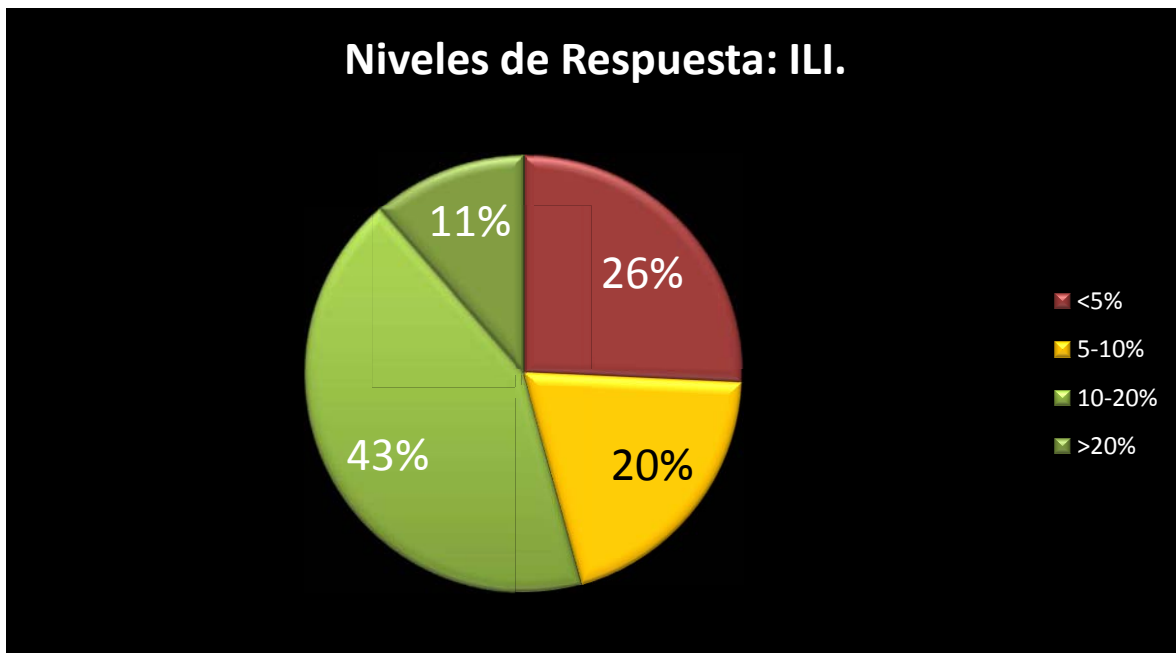


Figura 3: % de pérdida de peso. Niveles de respuesta

Impacto en marcadores bioquímicos de diabetes.

Los marcadores bioquímicos de gravedad de la diabetes (FPG) y su control a largo plazo (HbA1c) mejoraron muy discretamente en los pacientes del grupo ILI en comparación con el grupo GMT, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 9).

La media de glucosa plasmática en ayunas disminuyó después de un año en el grupo ILI, de 120.5mg/dl \pm 37.6mg/dl a 106.2 mg/dl \pm 18.4 mg/dl, en comparación con 118mg/dl \pm 45.5 mg/dl a 119.5mg/dl \pm 47.4mg/dl.

La media de glucosa plasmática en ayunas se redujo de 106.5mg/dl \pm 19.1mg/dl a 95 mg/dl \pm 10.9mg/dl y la media de HbA1c disminuyó de 6,1% \pm 0,4% a 5,6% \pm 0,8% un año después en el grupo de cirugía bariátrica (GQ), respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c entre los grupos ILI y GMT.

Impacto en otras comorbilidades de la obesidad.

La media en el nivel de colesterol de baja densidad (LDL-C) no mostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo ILI en comparación con el GMT en un año. El GQ mostró una mejora significativa en este parámetro (Tabla 2). ($P < 0,0001$). La media en el nivel de HDL-Colesterol fue mayor al año 1 en el grupo ILI, siendo de $56 \text{ mg/dl} \pm 12.3 \text{ mg/dl}$ en el grupo ILI en comparación con $45.5 \text{ mg/dl} \pm 9.8 \text{ mg/dl}$ en el GMT ($P = 0.11$).

En la tabla 9 se encuentran desglosados los cambios en HDL-CL por sexos.

Hubo una disminución en el nivel de triglicéridos en suero en el grupo ILI de $-15,9\%$ después de un año de intervención en comparación con un aumento del $5,5\%$ en el GMT ($P = 0,015$), pasando de una media de $175.3 \text{ mg/dl} \pm 71.4 \text{ mg/dl}$ a $136 \text{ mg/dl} \pm 51.8 \text{ mg/dl}$.

Presión arterial y pulso.

La Tabla 9 muestra los cambios en las medidas clínicas de las enfermedades concomitantes, en su mayoría relacionadas con los factores de riesgo cardiometabólico. Al año, la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó ligeramente en el grupo ILI, mientras que la presión arterial sistólica no cambió en el grupo GMT y disminuyó discretamente en el GQ (tabla 9).

Resultados Quirúrgicos y complicaciones.

Las operaciones bariátricas de BPD realizadas fueron a 30 pacientes. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 4 días. La tasa global de complicaciones mayores fue del 2% y la tasa de complicaciones menores fue del 6% . Por lo general, estas complicaciones fueron neumonía, fugas gastrointestinales e infecciones en las heridas.

Impacto de la Actividad Física

Los pacientes llevaron a cabo el proceso de adaptación a la actividad física en el siguiente orden: ejercicios de exploración anatómica, estiramiento, fuerza y dirección con el terapeuta físico antes de pasar a la actividad física aeróbica, adquirieron la rutina de la práctica de ejercicio regular (42,8%).

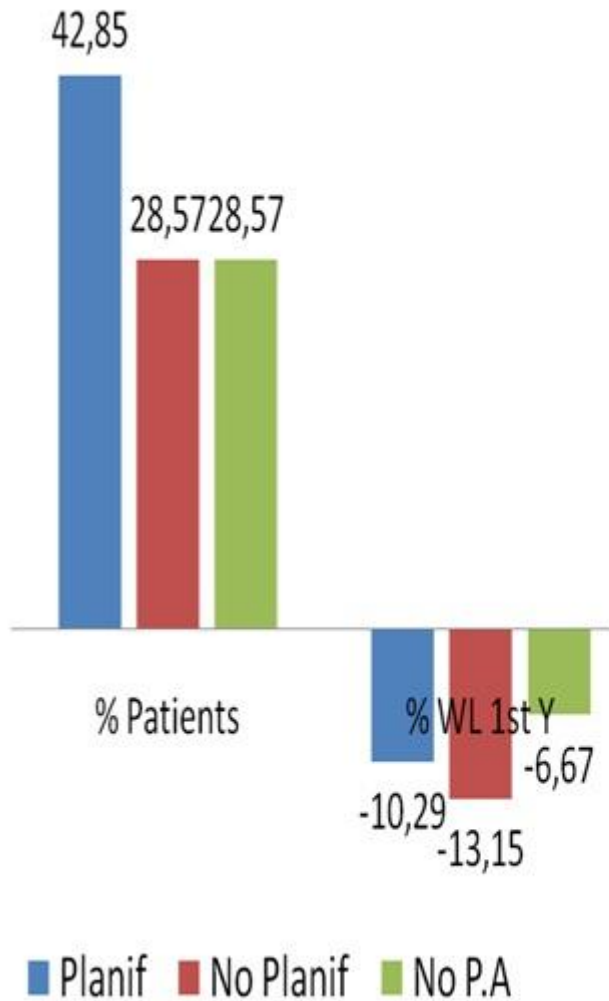


Figura 4: aproximación a la actividad física y pérdida de peso. Año 1.

Aquellos pacientes que habían practicado ejercicio en el pasado y los que no siguieron la secuencia antes mencionada de adaptación (28,6%), tuvieron más complicaciones, lesiones y fueron menos regulares en la adaptación y en su rendimiento. Los datos muestran que el 28,6% de los pacientes en el grupo ILI no habían iniciado la adaptación o actividad física al año.

En la figura 4 se detallan los cambios en el peso corporal al año (%WL 1stY) en función del tipo de aproximación a la actividad física.

Variable	ILI (N=35)		GMT (N=36)		GQ (N=30)		p-value Overa II	p-value †		
								ILI vs. GMT	ILI vs. GQ	GMT vs. GQ
Peso	121.2 ± 22.1	108.1 ± 18.6	126.4 ± 18.4	125.5 ± 18.7	132.1 ± 25.7	91.4 ± 22.1	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	-10.5 ± 6.5		-0.6 ± 5.2		-30.8 ± 10					
Índice de masa corporal	45 ± 4.9	40.2 ± 5.3	46.7 ± 5	46.4 ± 4.8	49.5 ± 6.4	33.8 ± 5.8	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	-10.8 ± 6.5		-0.6 ± 5.2		-31.4 ± 10					
Presión arterial sistólica	130.2 ± 20.4	130.3 ± 18.6	135.6 ± 12.7	140.6 ± 15.8	131.9 ± 15.5	128.2 ± 16.8	0.2315	1	0.84	0.27
	1.9 ± 17.6		4.1 ± 12.1		-2.1 ± 13.7					
Presión arterial diastólica	86 ± 11.9	84.6 ± 10.9	86.2 ± 10.3	85.9 ± 13.6	81 ± 8.8	79.9 ± 12.7	0.9922	1	1	1
	-0.2 ± 16.3		-0 ± 13.2		-0.5 ± 18.4					
Frecuencia cardiaca	83.4 ± 13.1	80.4 ± 13.7	89.4 ± 11.8	89.3 ± 11.4	79.4 ± 8	77.3 ± 7.1	0.6135	1	1	1
	-2.5 ± 16.3		0.1 ± 5.9		-2 ± 11					
Glucosa	120.5 ± 37.6	106.2 ± 18.4	118.3 ± 45.5	119.5 ± 47.4	106.5 ± 19.1	95 ± 10.9	0.0224	0.128	1	0.027
	-6.5 ± 22.6		2.1 ± 16.5		-9.5 ± 10.8					
Hemoglobina glicosilada	6.3 ± 1 (N=10)	6.3 ± 0.8 (N=10)	7.8 ± 1.7 (N=11)	7.4 ± 2 (N=11)	6.1 ± 0.4 (N=6)	5.6 ± 0.8 (N=6)	0.185	0.55	0.25	1
	1.29 ± 7.7		-4.7 ± 10.49		-8.03 ± 12.3					
Colesterol Total	209.2 ± 41.4	206.3 ± 38.6	195.6 ± 34.4	192.4 ± 28.3	174.6 ± 34.3	146.6 ± 32.9*	0.0005	1	0.0021	0.0014
	-0.4 ± 12.4		-0 ± 16.3		-14.4 ± 19.5					
HDL-Colesterol	49.7 ± 11.4	56 ± 12.3	44.5 ± 10.3	45.5 ± 9.8	40.1 ± 6.9	42.2 ± 12.1*	0.0835	0.11	0.26	1
	17.5 ± 41.2		3.4 ± 11.6		5.3 ± 23.3					
HDL-Colesterol (hombres)	40.9 ± 10 (N=9)	54.3 ± 20.8 (N=9)	38.3 ± 10 (N=12)	41.2 ± 9.9 (N=12)	34.9 ± 6.9 (N=9)	36.9 ± 13 (N=9)	0.1956	0.36	0.33	1
	40.7 ± 73		9.5 ± 15.8		6.5 ± 29.5					
HDL-Colesterol (mujeres)	52.8 ± 10.4 (N=26)	56.5 ± 8.1 (N=26)	47.6 ± 9.1 (N=24)	47.7 ± 9.2 (N=24)	42.3 ± 5.7 (N=21)	44.5 ± 11 (N=21)	0.1598	0.17	1	1
	9.5 ± 18.6		0.4 ± 7.5		5.1 ± 20.9					
LDL-Colesterol	125.3 ± 37	124.9 ± 40.6	119.1 ± 25.0	117.6 ± 25.3	116 ± 24.6	82.2 ± 28.5*	<0.0001	1	<0.0001	<0.0001
	0.7 ± 22.3		1.5 ± 26.6		-27.4 ± 26.2					
Triglicéridos	175.3 ± 71.4	136 ± 51.8	151 ± 72	154.4 ± 71.9	131.5 ± 66.3	112.7 ± 49.8*	0.018	0.015	0.72	0.353
	-15.9 ± 28.2		5.5 ± 33.6		-6.7 ± 31.5					

Tabla 9. Cambio en las variables principales a un año.

Segundo año.

Abandono.

Cuarenta y dos sujetos en el grupo ILI (70%) no completaron el estudio a dos años. La tasa de caída para el grupo GMT fue de 37% y la del grupo quirúrgico 37,8%.

Este número incluye a cualquier persona que asistió a la visita basal y no regresó. La mayoría de los pacientes que abandonaron el estudio, lo hicieron porque sufrieron cambios en el estatus social, empleo o desarrollaron complicaciones médicas no relacionadas con la intervención.

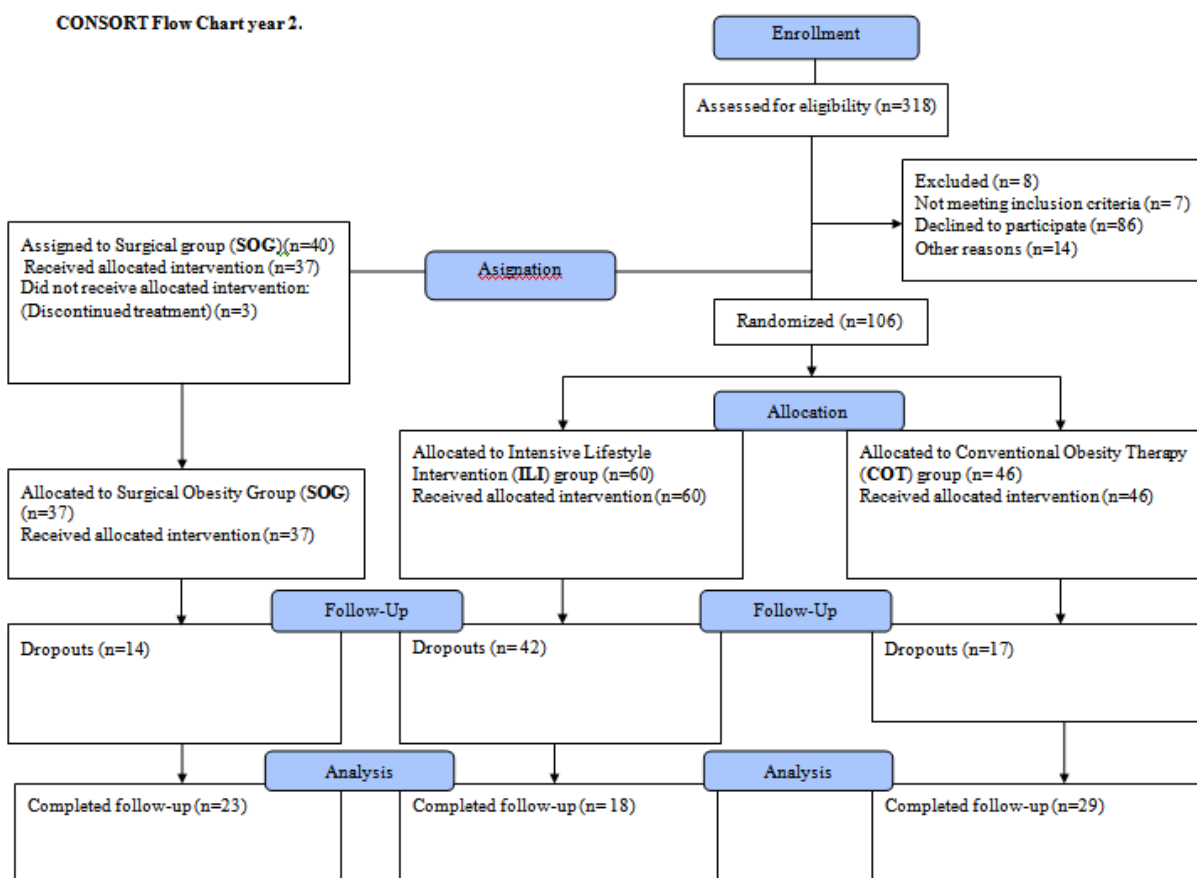


Figura 5. Consort flow Chart, año 2.

Pérdida de peso.

A los dos años, los pacientes que recibieron ILI tuvieron un mayor porcentaje de pérdida de peso que los pacientes del GMT. Los sujetos en el grupo ILI perdieron un -11,3% +/- 8,7% en el peso corporal durante el tratamiento de ILI y una reducción de -1,6% +/-7% en el peso corporal durante el tratamiento de GMT ($p=0,0044$).

La pérdida de peso lograda tras dos años de ILI fue variable (tabla 10) y se podrían identificar cuatro niveles de respuesta de pérdida de peso (Figura 6). En el grupo ILI, sólo el 44,4% de sujetos que seguía en el estudio, seguía siendo obeso mórbido a los dos años, cuando basalmente este porcentaje era del 78,3%. En cuanto a los pacientes que eran superobesos basalmente (IMC>50 Kg./m²) ya sólo suponían el 11,1% de la muestra, cuando basalmente eran el 21,7%. El 44,44% de los pacientes que seguían en el estudio a los dos años, tenían un IMC < 40Kg/m², siendo destacable que un 11,1% de los pacientes alcanzaron un IMC que los clasificaría como pacientes con sobrepeso.

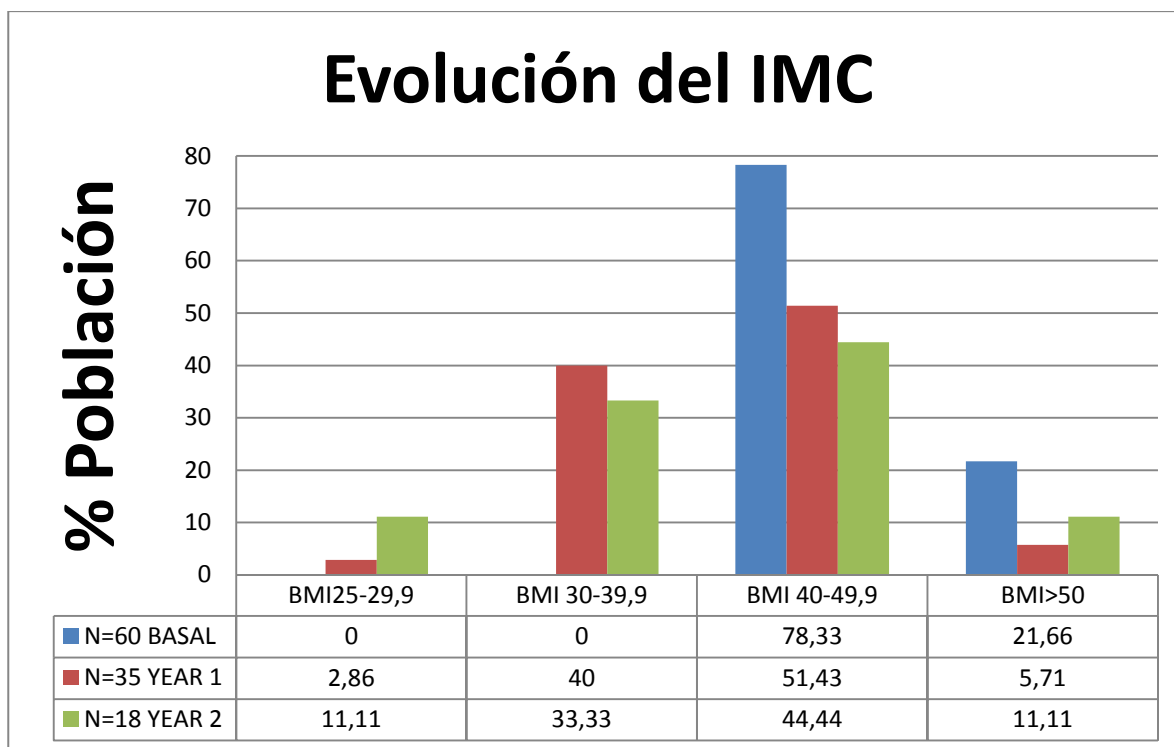


Figura 6: evolución del IMC. Año 2°.

El grupo de pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica perdió un -29,6% +/- 13,1% de media de su peso corporal inicial dos años después de la intervención.

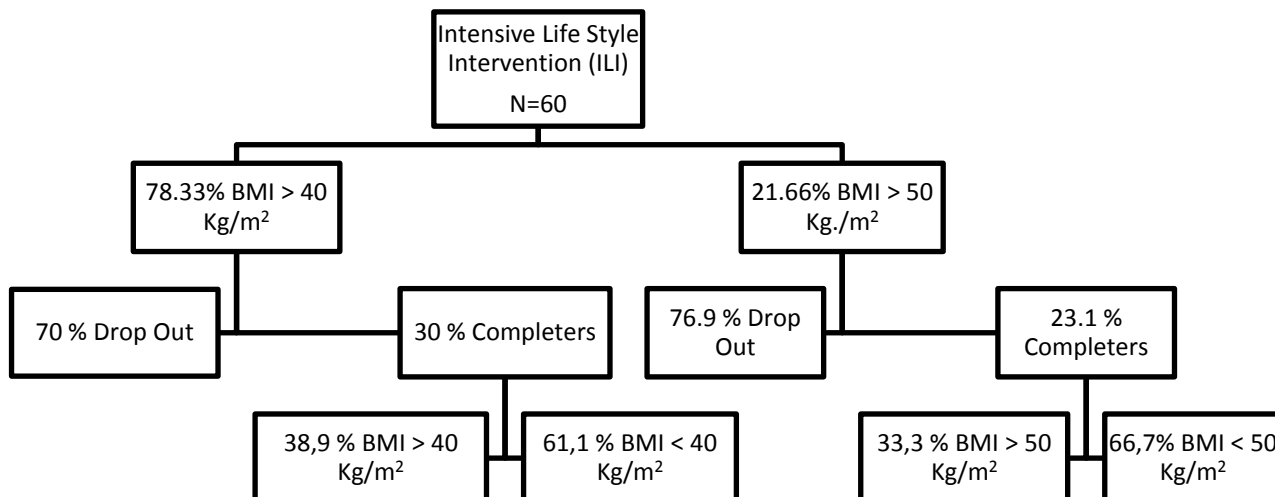


Figura 7. Evolución BMI. Año 2

El 61% de los pacientes que iniciaron el estudio con $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2 < 50 \text{ Kg/m}^2$ y que seguían la terapia ILI a los dos años (30%), habían bajado su IMC por debajo del rango de la obesidad mórbida, por lo tanto ya no podrían ser incluido en la lista de espera de cirugía bariátrica. En el caso de los pacientes que empezaron el estudio con $IMC > 50 \text{ Kg/m}^2$ y seguían en el estudio a los dos años (23,1%), habían disminuido un grado en la severidad de su obesidad en un 66,7% de los casos. (figura 7).

Impacto en marcadores bioquímicos de diabetes.

La media de glucosa plasmática en ayunas (FPG) mejoró en $-12,7\% \pm 24,2$ en el grupo ILI mientras que en el grupo GMT aumentó un $4,3\% \pm 30,8\%$. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,09$). El grupo quirúrgico obtuvo una mejoría de $-11,5\% \pm 18,1\%$ en la glucemia basal.

El marcador de control a largo plazo (HbA1c) mejoró ligeramente en todos los pacientes del GMT ($-3,1\% \pm 20,5\%$) y en el GQ ($-8,4\% \pm 9,8\%$), mientras que en el ILI no cambió ($0,4\% \pm 9\%$). En lo que a esta variable se refiere, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Tabla 10).

Impacto en otras comorbilidades de la obesidad.

Niveles de lípidos.

La media en el nivel de colesterol de baja densidad (LDL-C) mostró una mejoría ($27,7\% \pm 21,4\%$) que fue estadísticamente significativa en el GQ en relación a los otros dos grupos ($p < 0,0001$), que no mostraron mejoría. En lo que a HDL-Colesterol se refiere, el grupo ILI a los

dos años es el único en el que sus parámetros de corte (40 mg/dl en mujeres y 50 mg/dl en hombres) se ven superados.

No hubo una disminución estadísticamente significativa en el nivel de triglicéridos entre los tres grupos a los dos años.

Presión arterial y pulso.

La Tabla 10 muestra los cambios en las medidas clínicas de las enfermedades concomitantes, en su mayoría relacionadas con los factores de riesgo cardiometabólico. Al año, la presión arterial sistólica y diastólica no cambió significativamente entre los tres grupos.

Impacto de la Actividad Física

Los pacientes que comenzaron el proceso de adaptación a la actividad física en el siguiente orden: ejercicios de exploración anatómica, estiramiento, fuerza y dirección con el terapeuta físico antes de pasar a la actividad física aeróbica, adquirieron la rutina de la práctica de ejercicio regular (61,1%)(Figura 8).

Aquellos pacientes que habían practicado ejercicio en el pasado y los que no siguieron la secuencia antes mencionada de adaptación (27,8%), tuvieron más complicaciones, lesiones y fueron menos regulares en la adaptación y en su rendimiento. Los datos muestran que el 11,1% de los pacientes no habían iniciado la adaptación o actividad física al año.

En la figura 10 se detallan los cambios en el peso corporal a los dos años (%WL 2ndY) en función del tipo de aproximación a la actividad física.

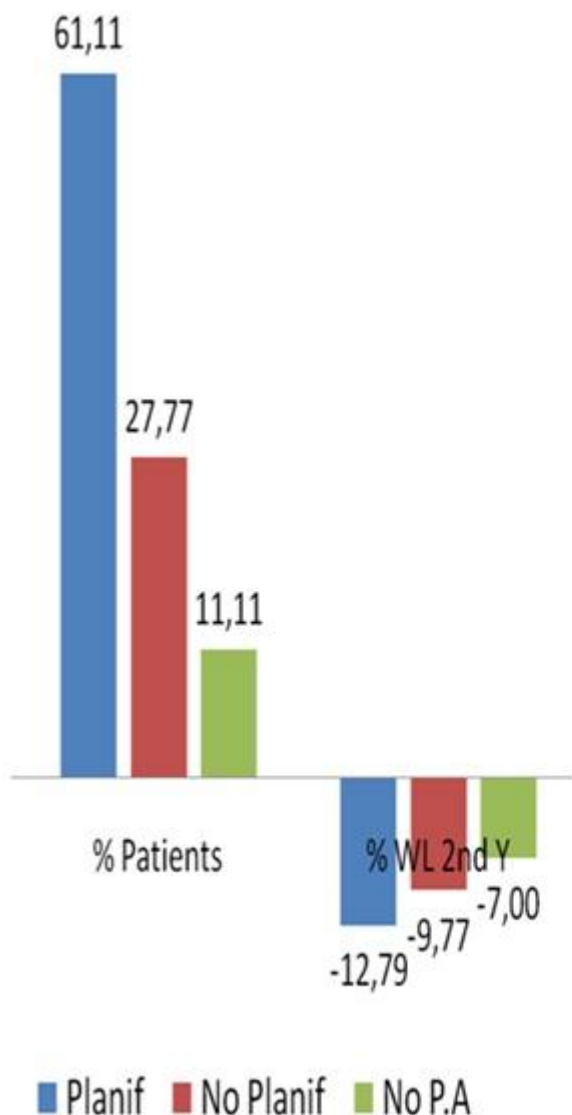


Figura 8. Aproximación a la Actividad Física y pérdida de peso. Año 2.

Variable	ILI (N=18)		COT (N=29)		SOG (N=23)		p-value Overa II	p-value †		
	ILI vs. COT	ILI vs. SOG	ILI vs. SOG	COT vs. SOG	ILI vs. COT	ILI vs. SOG		COT vs. SOG		
Peso	123.3 ± 27.2	109.5 ± 26.7	127.1 ± 18.3	125.1 ± 20.2	133.6 ± 27	93.2 ± 22.7	<0.000 1	0.004 4	<0.000 1	<0.000 1
	-11.3 ± 8.7		-1.6 ± 7		-29.6 ± 13.1					
Índice de Masa Corporal	45.8 ± 5.5	40.6 ± 6.9	47.2 ± 5.3	46.2 ± 5.4	49.5 ± 7	34.4 ± 6.1	<0.000 1	0.004 1	<0.000 1	<0.000 1
	-11.6 ± 8.7		-1.8 ± 7		-29.7 ± 13.1					
Presión arterial sistólica	126.6 ± 20.3	129.4 ± 15.7	137.8 ± 12.7	138 ± 21	128.7 ± 13.9	130.4 ± 18.1	0.698	1	1	1
	4.2 ± 17.6		0.5 ± 14.9		1.6 ± 12.3					
Presión arterial diastólica	84.6 ± 12.9	84 ± 12.3	86.4 ± 11.1	84 ± 11.9	78 ± 7.5	77 ± 9.6	0.7969	1	1	1
	0.4 ± 14		-2.2 ± 11.7		-0.6 ± 14.3					
Frecuencia cardíaca	80.3 ± 11.8	70.6 ± 12	90.5 ± 12.8	80.8 ± 12.8	77.2 ± 6.4	78.1 ± 10.6	0.002	1	0.0065	0.0064
	-11.6 ± 11.8		-10.1 ± 11.8		1.9 ± 16.2					
Glucosa	135.6 ± 45.2	112.3 ± 37.3	119.3 ± 47.3	124 ± 63.2	106.8 ± 20.5	92.1 ± 14.5	0.0366	0.09	1	0.091
	-12.7 ± 24.2		4.3 ± 30.8		-11.5 ± 18.1					

Hemoglobina glicosilada	6.4 ± 0.9 (N=8)	6.5 ± 1.2 (N=8)	7.7 ± 1.8(N=10)	7.5 ± 2.5(N=10)	6.1 ± 0.5 (N=5)	5.6 ± 0.7 (N=5)	0.6124	1	0.98	1
	0.4 ± 9		-3.1 ± 20.5		-8.4 ± 9.8					
Colesterol Total	209.4 ± 40.6	207.9 ± 32	193.8 ± 24.5	188.8 ± 27.5	177.3 ± 37.3	149.8 ± 29.3	0.0061	1	0.011	0.027
	0.9 ± 15.3		-2.1 ± 11.1		-13.5 ± 18.9					
HDL-Colesterol	49.6 ± 11.3	52.6 ± 11.3	44.1 ± 10.2	44.2 ± 9.7	40.5 ± 7.8	43.5 ± 13.3	0.5572	1	1	0.92
	6.9 ± 12.1		2.2 ± 19.4		8.3 ± 28.2					
HDL-Colesterol (Hombres)	41.8 ± 11.2 (N=5)	43.8±11.9(N=5)	35.4 ± 8.5(N=8)	37.8 ± 6.2(N=8)	34.8 ± 7.4 (N=8)	38.1 ± 13.4(N=8)	0.9113	1	1	1
	5.2 ± 10.5		11.7 ± 31.8		-11.9 ± 34.9					
HDL-Colesterol (mujeres)	52.5 ± 10.3(N=13)	56 ± 9.5 (N=13)	47.5±8.9(N=21)	46.7±9.8(N=21)	43.5 ±6.2(N=15)	46.3 ± 12.8(N=15)	0.2366	0.41	1	0.54
	7.6 ± 13		-1.4 ± 11.1		6.4 ± 25					
LDL-Colesterol	126.7 ± 31	130.2 ± 30.3	120.7 ± 19.9	117.9 ± 24.1	115.8 ± 27.3	81.7 ± 24.1	<0.0001	0.79	<0.0001	<0.0001
	5.2 ± 22.2		-1.5 ± 16.4		-27.7 ± 21.4					
Triglicéridos	177.6 ± 73.8	150.6 ± 46	142.4 ± 49.7	138.1 ± 42.6	141.5 ± 71.1	114.7 ± 66.2	0.1235	0.88	1	0.13
	-8.7 ± 27.2		-0.1 ± 21.6		-15.7 ± 32.7					

Tabla 10. Cambios en las variables principales a dos años.

		ILI	COT	SOG	ILI	COT	SOG	ILI	COT	SOG
A1 AÑO 1	Nº VISITAS END	6	3	6	62,85	62,9	62,9	377,10	188,55	377,10
	Nº VISITAS ADICIONALES OTROS ESPECIALISTAS	2			109,5			218,92		
	PROTOCOLO END	5		5	62,85	62,9	62,9	314,25	0,00	314,25
	Nº VISITAS PSQ						29,2			87,69
	Nº VISITAS CGD						63,3			379,80
	SESIONES							144,93		
	DIAS FARMACOS	365	365	365	1,06	2,6	3,05	386,90	949,00	1.113,25
TOTAL AÑO 1								1.442,10	1.137,55	2.272,09
A2 AÑO 2	Nº VISITAS END	4	2	4	62,85	62,9	62,9	251,40	125,70	251,40
	Nº VISITAS ADICIONALES OTROS ESPECIALISTAS									
	PROTOCOLO END	4		2	62,85	62,9	62,9	251,40	0,00	125,70
	Nº VISITAS PSQ			1			29,2			29,23
	Nº VISITAS CGD			2			63,3			126,60
	SESIONES							117,76		
	DIAS FARMACOS	365	365	365	1,11	3,27	2,87	405,15	1.193,55	1.047,55
	CIRUGÍA BARIATRICA									3.944,00
TOTAL AÑO 2								1.025,71	1.319,25	5.524,48
COSTE TOTAL								2.467,81	2.456,80	7.796,57

Tabla 11. Consumo de recursos a dos años.

Consumo de recursos.

Se evaluaron los costes derivados de las visitas a los diferentes especialistas según el protocolo del ensayo, el coste de las sesiones (ver tabla 11) y el consumo de fármacos por grupo en estudio. El coste final del tratamiento ILI fue más eficiente a los dos años, teniendo en cuenta la pérdida de peso en el periodo y el número de sesiones en dos años (tabla 11).

En el primer año el grupo quirúrgico tuvo un consumo de recursos de 2.272 EUR, y en el segundo de 1530 Euros, que se elevó a 5.524 como total, incluyendo el coste del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) de la Cirugía (3.994 Euros), siendo el total de 7796,57 Euros en dos años.

Es importante destacar que el consumo diario en fármacos por el grupo GMT aumentó en el año 2 de 2,6 a 3,27 Euros/día mientras en ILI se mantuvo sin cambios significativos.

Seguimiento: Mes 30°

Abandono.

Cuarenta y seis sujetos en el grupo ILI no completaron el seguimiento en el mes 30. En el grupo GMT 27 y en el GQ 14.

Este número incluye a cualquier persona que asistió a la visita basal y no regresó. La mayoría de los pacientes que abandonaron el estudio, lo hicieron porque sufrieron cambios en el estatus social, empleo o desarrollaron complicaciones médicas no relacionadas con la intervención.

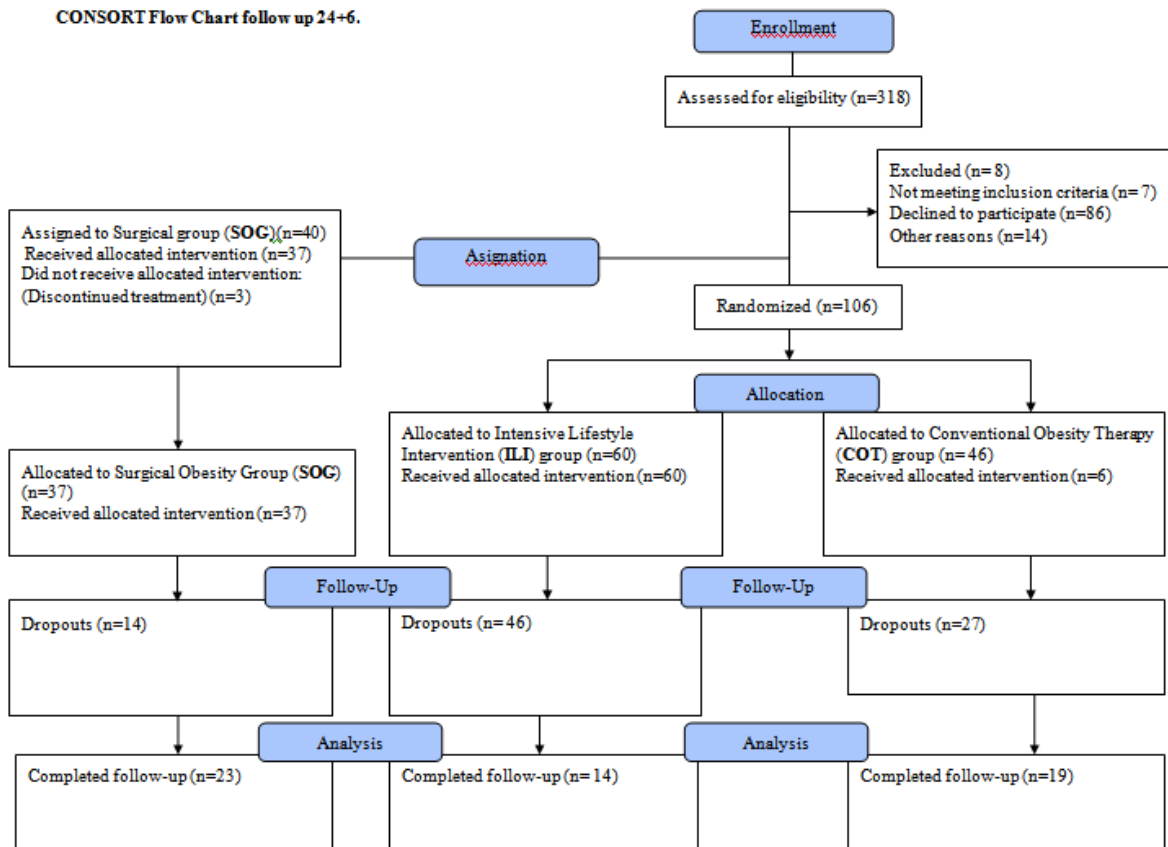


Figura 9 CONSORT flow Chart. Mes 30.

Pérdida de peso.

En el seguimiento realizado seis meses después de finalizar la intervención, los pacientes que recibieron ILI tuvieron un mayor porcentaje de pérdida de peso que los pacientes del grupo GMT. Los sujetos en el grupo ILI mantuvieron una pérdida de peso del $-9,6\% \pm 7,8\%$ Kg en comparación con la pérdida de $-3,3\% \pm 7,3\%$ en el grupo GMT ($p = 0,23$) (tabla 12). El grupo quirúrgico mantuvo una pérdida de peso del $30,3\% \pm 12,6\%$.

% PERDIDA DE PESO: BASAL, PRIMER AÑO, SEGUNDO AÑO Y MES 30

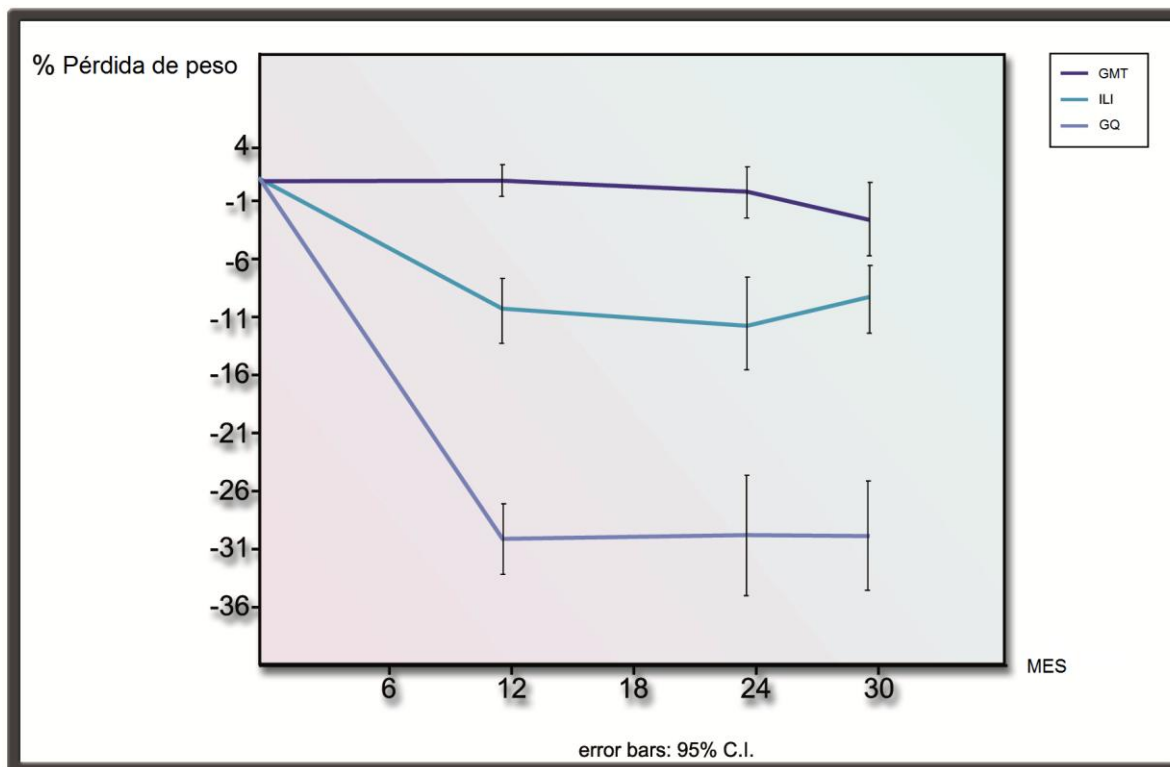


Figura 10: pérdida de peso en porcentaje. Basal, año 1, año 2, seguimiento 24+6.

Impacto en marcadores bioquímicos de diabetes.

La media de glucosa plasmática en ayunas mejoró en $-16,4\% \pm 22,4\%$ en el grupo ILI mientras que en el GMT el cambio fue de $-1\% \pm 28,1\%$. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,19$). El GQ obtuvo una mejoría de $-11\% \pm 18,4\%$ en la glucemia basal.

El marcador de control a largo plazo (HbA1c) mejoró ligeramente en los pacientes del GMT ($-9,41\% \pm 18,8\%$) y en el GQ ($-7,36 \pm 11,1\%$), mientras que en el ILI aumentó ($7,5\% \pm 6,02\%$). En lo que a esta variable se refiere, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Tabla 12).

Variable	ILI (N=14)		GMT (N=19)		GQ (N=23)		p-value Overa II	p-value †		
								ILI vs. GMT	ILI vs. GQ	GMT vs. GQ
Peso	114.5 ± 19.9	103.7 ± 20.8	129.6 ± 18	125.1 ± 19	133.5 ± 27	92.5 ± 23.6	<0.0001	0.23	<0.0001	<0.0001
	-9.6 ± 7.8		-3.3 ± 7.3		-30.3 ± 12.6					
Índice de masa corporal	43.9 ± 4.2	39.6 ± 5.1	47.8 ± 5.2	46.4 ± 5.1	49.5 ± 7	34.1 ± 6.4	<0.0001	0.15	<0.0001	<0.0001
	-9.9 ± 7.8		-2.5 ± 9.2		-30.5 ± 12.6					
Presión arterial sistólica	125.9 ± 22.6	126.1 ± 17.5	139.2 ± 15.5	134.4 ± 18.1	128.7 ± 13.9	129.3 ± 16	0.5377	0.98	1	1
	2.2 ± 16.8		-2.9 ± 12.9		1.3 ± 14.5					
Presión arterial diastólica	83.1 ± 13.8	84.2 ± 10.2	84.6 ± 12.3	81.6 ± 10.7	78 ± 7.5	73.8 ± 11.6	0.4656	1	0.66	1
	3.1 ± 16.6		-2.1 ± 17.2		-4.3 ± 18.7					
Frecuencia Cardíaca	78.07 ± 7.7	72.36 ± 5.73	88.95 ± 12.59	82.84 ± 14.45	77.22 ± 6.36	79.3 ± 6.51	0.0079	1	0.039	0.017
	-6.5 ± 12.1		-6.7 ± 9.6		3.3 ± 12					
Glucosa	135 ± 50.8	104.2 ± 22.5	126.4 ± 56.4	118.8 ± 43.1	106.8 ± 20.5	92.4 ± 12.9	0.1517	0.19	1	0.5
	-16.4 ± 22.4		-1 ± 28.1		-11 ± 18.4					
HbA1c	6.2 ± 0.9 (N=6)	6.6 ± 0.8 (N=6)	7.7 ± 1.9 (N=9)	6.9 ± 1.9 (N=9)	6.1 ± 0.5 (N=5)	5.7 ± 0.8 (N=5)	0.0965	0.12	0.32	1
	7.47 ± 6.02		-9.41 ± 18.8		-7.36 ± 11.1					
Colesterol total	212.4 ± 45.4	210.9 ± 34.2	187.1 ± 24.3	178.3 ± 25.8	177.3 ± 37.3	145.5 ± 32.7	0.0179	1	0.022	0.142
	1.6 ± 17		-4.1 ± 11.7		-15.5 ± 22.5					
HDL-CL	50.4 ± 12.5	51.8 ± 13.6	44.7 ± 11.9	45 ± 10.1	40.5 ± 7.8	44.4 ± 14.1	0.5462	1	1	1
	3.25 ± 12.67		3.56 ± 17.77		10.4 ± 30.78					
HDL-CL (hombres)	39.8 ± 11.8 (N=4)	37.8 ± 7.7(N=4)	33.4 ± 10.3(N=5)	37 ± 9 (N=5)	34.8 ± 7.4 (N=8)	34.9 ± 8.3 (N=8)	0.5637	0.93	1	1
	-2.5 ± 14.2		14.5 ± 22.2		3.5 ± 28.2					
HDL-CL (mujeres)	54.6 ± 10.4(N=10)	57.4±11.2 (N=1)	48.7 ± 9.8(N=14)	47.9 ± 9 (N=14)	43.5 ± 6.2 (N=15)	49.4 ± 14.1(N=15)	0.2477	1	1	0.3
	5.55 ± 12		-0.34 ± 14.96		14.09 ± 32.42					
LDL-CL	128.6 ± 35.2	137.7 ± 34.5	115.7 ± 21.2	108.7 ± 20.8	115.8 ± 27.3	79.2 ± 25.6	<0.0001	0.1342	<0.0001	0.0006
	10.2 ± 23.3		-4.6 ± 15.2		-29.9 ± 22.3					
Triglicéridos	168.8 ± 66.2	155.6 ± 55.6	135.6 ± 44.6	124.5 ± 38.4	141.5 ± 71.1	103.5 ± 39.4	0.098	1	0.2	0.21
	-3.4 ± 30.9		-5.1 ± 23.6		-20.9 ± 28.8					

Tabla 12. Resultados del seguimiento. Seis meses después de finalizar la intervención.

Impacto en otras comorbilidades de la obesidad.

Niveles de lípidos.

La media en el nivel de colesterol de baja densidad (LDL-C) mostró una mejoría (-29,9% +/- 22,3%) que fue estadísticamente significativa en el grupo GQ en relación a los otros dos grupos (p<0,05) (tabla 12). En lo que a HDL-Colesterol, el sub-grupo de mujeres en el grupo ILI al seguimiento de seis meses después de los dos años fué el único en el que sus parámetros de corte (50 mg/dl en hombres) se ven superados.

No hubo una disminución estadísticamente significativa en el nivel de triglicéridos entre los tres grupos.

Presión arterial y pulso.

La Tabla 12 muestra los cambios en las medidas clínicas de las enfermedades concomitantes, en su mayoría relacionadas con los factores de riesgo cardiometabólico. Al año, la presión arterial sistólica y diastólica no cambió significativamente entre los tres grupos.

Impacto de la Actividad Física

Aquellos pacientes que habían practicado ejercicio en el pasado y los que no siguieron la secuencia antes mencionada de adaptación (42,85%), tuvieron más complicaciones, lesiones y fueron menos regulares en la adaptación y en su rendimiento. Los datos muestran que el 7,14% de los pacientes no habían iniciado la adaptación o actividad física a los 30 meses de iniciado el estudio. En la figura 11 se detallan los cambios en el peso corporal al seguimiento (24 + 6) en función del tipo de aproximación a la actividad física.

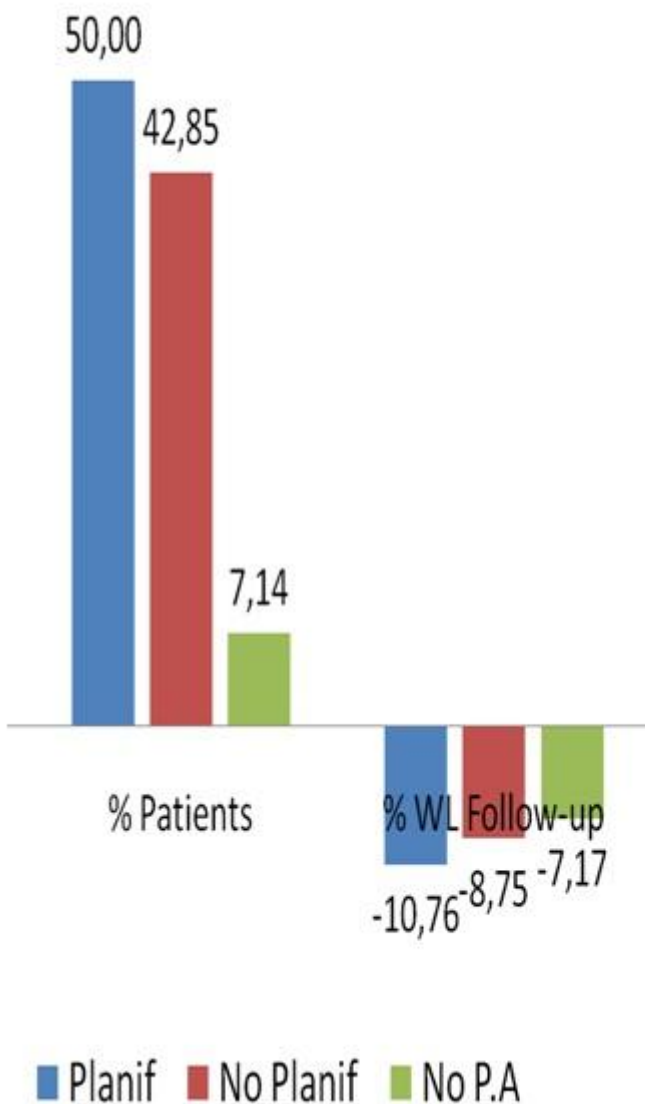


Figura 11. Aproximación a la Actividad Física y pérdida de peso. Seguimiento 24+6.

En la figura 12 se detallan los cambios en el peso corporal al año, dos años y seguimiento (24 + 6) en función del tipo de aproximación a la actividad física.

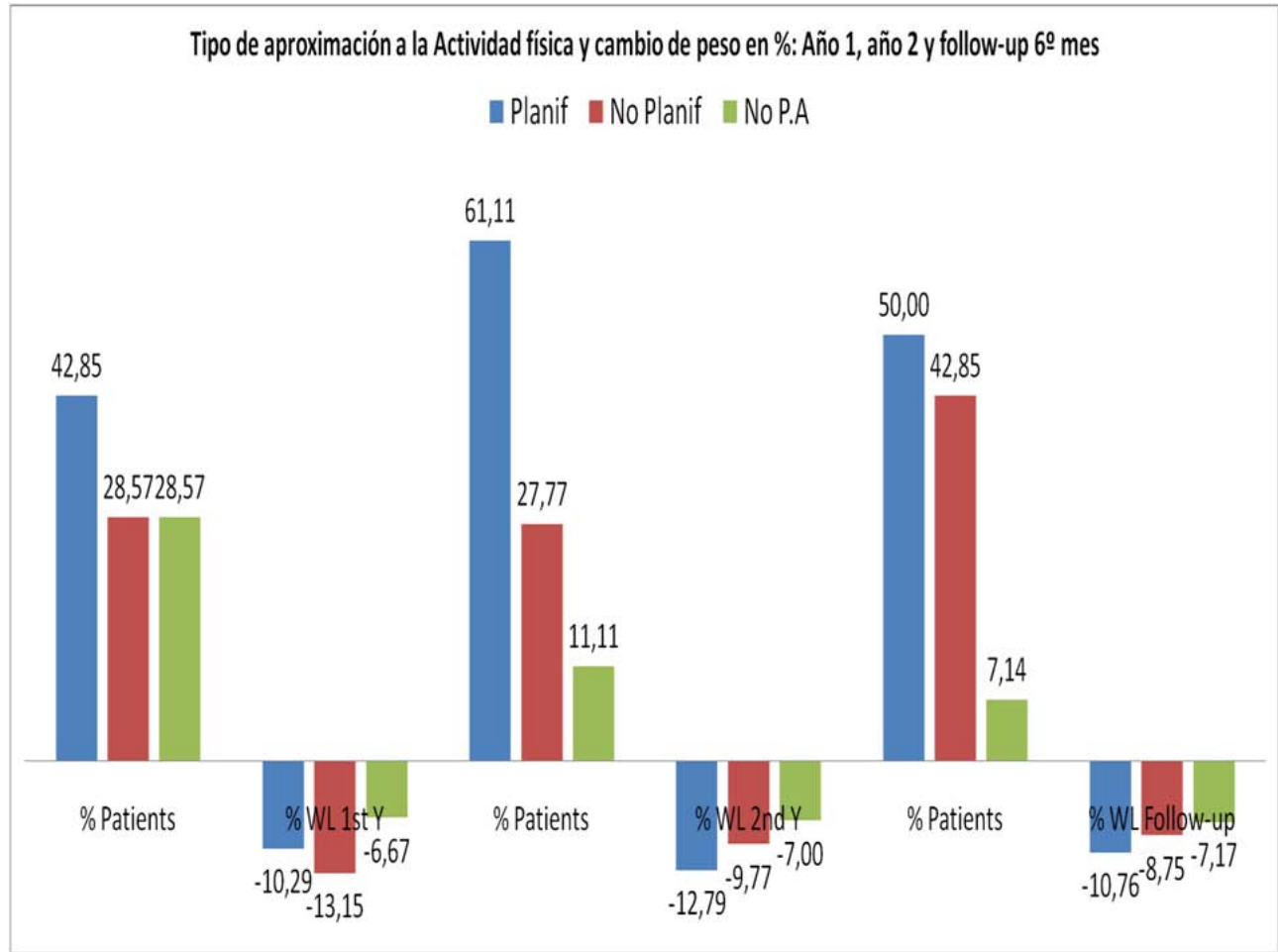


Figura 12. Aproximación a la Actividad Física y pérdida de peso. Años 1, 2 y seguimiento 24+6.

Gasto en fármacos:

El gasto en fármacos al seguimiento en el mes 30º siguió siendo menor en el grupo ILI (489 euros/año) que en el resto de los grupos: control (941,7 euros/año) y Quirúrgico (1303,05/euros/año)(figura 14).

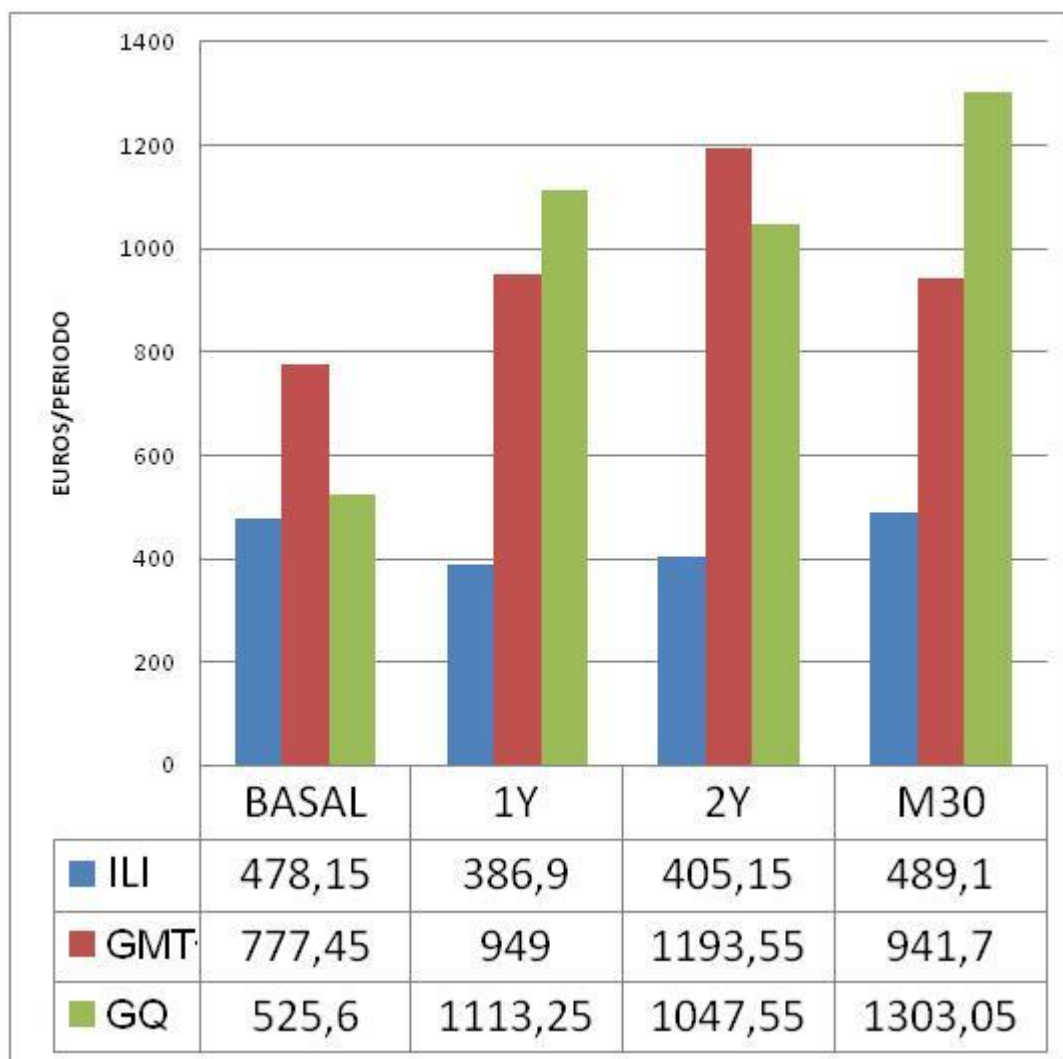


Figura 13. Gasto en Farmacia. Basal, año, dos años y seguimiento mes 30°.

RECAPITULACIÓN

Abandono

La tasa de caída en los pacientes que asistieron al programa de pérdida de peso intensivo basado en cambios en el estilo de vida fue 41,6% en el primer año, 70% al segundo año y 76,67% en el seguimiento post-intervención al 30º mes. Este elevado número de pacientes que no completaron el programa de pérdida de peso, está de acuerdo con estudios previos en la literatura y, es uno de los principales factores limitantes para el éxito final de las intervenciones de pérdida de peso (127) 127 en pacientes con obesidad.

Fabricatore et al. (128) 128 realizaron un exhaustivo análisis multivariante tratando de predecir el éxito en los tratamientos de pérdida de peso basados en cambios en los estilos de vida. Entre sus conclusiones destaca que, el éxito temprano en la pérdida de peso tenía un mayor poder predictivo sobre las demás variables del proceso anteriormente discutidas. En función de este parámetro (la pérdida de peso temprana), tal vez los pacientes podrían clasificarse en diferentes niveles de grupo de terapia (129), con el objetivo de minimizar la percepción de fracaso y sentimientos de incapacidad o baja autoestima.

La subpoblación de pacientes obesos tipo IV (IMC > 50 kg/m²), probablemente debería ser cuidadosamente evaluada antes de su inclusión en este tipo de terapia, y distribuida en grupos específicos, en un esfuerzo por minimizar el estigma y por promover el desarrollo de estrategias específicas para retener a estos pacientes.

Investigaciones previas sobre el abandono, han intentado examinar las razones de esta circunstancia, comparando las diferencias entre variables obtenidas entre los que completaron el programa y los que no finalizaron el estudio y han proporcionado cierto nivel de evidencia científica, sobre la influencia de los factores demográficos, específicamente la edad. Curiosamente, los pacientes más jóvenes tienden a ser más propensos a terminar prematuramente el tratamiento. Otros factores psicosociales como un alto nivel de estrés, la presencia de síntomas depresivos y altas expectativas de éxito en el tratamiento de estas terapias para la pérdida de peso (130-132), se han asociado con un mayor tasa de caída. Sin embargo, el género y la etnicidad no se asociaron consistentemente con la deserción en los programas de pérdida de peso. El reto de mejorar la adherencia a este tipo de terapias pasaría pues, por la detección de factores que nos permitan maximizar los resultados, minimizando errores de previsión gracias a dichos factores predictivos.

Pérdida de peso.

Numerosos estudios han demostrado la importancia de los cambios en el estilo de vida para el tratamiento de la obesidad (12) Programas como el Diabetes Prevention Program (DPP) (13) y el ensayo clínico Action for Health in Diabetes (LOOK AHEAD) (14, 133, 134) han generado una fuerte evidencia científica acerca de los resultados a largo plazo de intervenciones multidisciplinares intensivas sobre los estilos de vida. La modificación del estilo de vida, o control de peso basado en cambios en la conducta de las personas, incluye tres componentes clásicos (15): actividad física, aspectos nutricionales y terapia de comportamiento, pero el éxito de las terapias de pérdida de peso depende de la estructura, marco teórico y técnicas aplicadas en y por los pacientes. TRAMOMTANA (3, 4) es el primer ensayo aleatorio que compara dos tratamientos médicos (Intervención Intensiva en el Estilo de Vida frente a una Terapia de Obesidad Convencional) para inducir la pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida, de dos años de duración. En relación al primer año, los datos señalan que los pacientes incluidos en un grupo ILI obtuvieron una pérdida de peso promedio estadísticamente significativa mediante la intervención intensiva sobre los estilos de vida, en comparación con el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico tradicional (GMT), estos resultados son constantes a lo largo del segundo año, tanto en IMC como en peso.

Este estudio también confirma las conclusiones de estudios anteriores que muestran los beneficios de la modificación del estilo de vida, para inducir la pérdida de peso clínicamente significativa en pacientes obesos, pero no obesos mórbidos (18).

Consideramos que esta observación es relevante dado el estado actual de los pacientes con obesidad mórbida, donde existe un claro desequilibrio entre los pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía y el número real de casos que se llegan a realizar mediante el procedimiento de cirugía bariátrica.

A pesar de que la pérdida de peso en el grupo ILI fue muy inferior a la obtenida en el grupo quirúrgico (GQ), es importante destacar que una pérdida de peso corporal promedio de 10%, la cual representa una reducción de 4 kg/m² de IMC pueden producir importantes beneficios de salud, como lo han demostrado recientemente Nordestgaard et al.(135). En este estudio, por cada aumento de 4 kg/m² en el IMC se describió un aumento del 26% en las probabilidades de Cardiopatía isquémica.

Martins et al.(18) demostró en un ensayo no aleatorizado que la pérdida de peso clínicamente beneficiosa en pacientes con obesidad mórbida es posible a través de intervenciones conservadoras no quirúrgicas, en particular programas en la comunidad y campamentos de pérdida de peso.

El resultado de este estudio remarca las directrices de los NIH (Institutos Nacionales de Salud) respecto a la guía de Conferencia de Consenso (85) para el tratamiento de la obesidad mórbida,

en la que se propusieron recomendaciones muy claras, en concreto "en la mayoría de los casos", los pacientes con obesidad mórbida, antes deberían ser considerados para un tratamiento supervisado de pérdida de peso, no quirúrgico.

Impacto en las comorbilidades de la obesidad.

1. DM2: Durante el primer año, en el grupo ILI se produjo una mejoría discreta en las cifras de glucosa (GLU) en ayunas y HbA1c. En el segundo año se mantuvieron en HbA1c y la mejoría en GLU aumentó (-12,07%), sin alcanzar significación estadística con relación al grupo de tratamiento médico tradicional ($p=0,09$). En el seguimiento realizado seis meses después de la intervención, los cambios fueron muy variables, discretos y no significativos. Estudios como el LOOK AHEAD tampoco han mostrado, en el rango de pacientes con obesidad mórbida, mejorías estadísticamente significativas en una reciente evaluación de sus resultados a cuatro años (136). En el seguimiento del mes 30º (post intervención), es destacable el aumento del 7,5% en la hemoglobina glicosilada de los pacientes analizados en el grupo ILI, reflejo de lo que ocurrió con la práctica totalidad de las variables estudiadas, una vez que la intervención terminó.

2. Lípidos

Durante el primer año, es de destacar la mejoría estadísticamente significativa en el grupo ILI en comparación al GMT en lo que a triglicéridos se refiere. El Colesterol HDL mejoró, siendo el único grupo en el que, en el análisis por sexos, mantuvo el rango de normalidad en hombres y mujeres, incluso hasta los dos años. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios de referencia, como el de Goodpaster et al (73), y podrían estar relacionados con el aumento progresivo en la realización de actividad física (137-139).

Al seguimiento en el mes 30º post inicio de la intervención, las mujeres participantes mantuvieron el rango de normalidad en sus cifras de HDL-CI, con un mantenimiento de la mejora en los triglicéridos en el total de la población.

3. Presión arterial y frecuencia cardiaca:

No se produjeron cambios estadísticamente significativos, aunque sí una reducción discreta, mayor en la frecuencia cardiaca en el grupo ILI.

Actividad física:

Los pacientes que siguieron el programa de ejercicio supervisado incluido en el grupo ILI, mostraron más confianza en la incorporación de hábitos saludables de ejercicio en su rutina diaria, menos lesiones y mayor pérdida de peso a medida que pasó el tiempo, sin embargo, entre el final de la intervención y el seguimiento al mes 30º se produjo un descenso del 11% en el número de pacientes que practicaban actividad física de la forma prescrita durante el estudio, que podría atribuirse al descenso en la motivación, como se ha descrito en previamente (73, 140, 141).

Consumo de fármacos:

De la misma forma que en el estudio LOOK AHEAD (142), este estudio muestra que la intervención parece haber sido suficiente para inducir una reducción significativa en el uso de medicamentos en los pacientes del grupo ILI en comparación con el grupo médico tradicional y el grupo quirúrgico. Esta reducción también empieza a ser menos destacable durante el seguimiento post-intervención, efecto repetido en las variables en estudio.

Coste global del periodo intervención:

Al evaluar los costes derivados de las sesiones de grupo y consultas siguiendo el protocolo del ensayo, encontramos que el coste global de ILI es prácticamente igual al del tratamiento habitual, e inferior a la cirugía bariátrica. Sin embargo, es difícil extrapolar nuestros resultados al de otros estudios realizados con el ánimo de evaluar los costes de diferentes tratamientos para la obesidad, ya que existen diferencias en el modelo de gestión entre ellos que hacen que la perspectiva y el abordaje de la valoración económica difieran, y que requieren de un análisis a más largo plazo, como recomienda la literatura (129, 143-145).

Limitaciones del estudio.

Deben reconocerse varias limitaciones en este estudio. En primer lugar, no pudimos aleatorizar la rama de cirugía bariátrica, ya que los cirujanos tuvieron que seguir la lista de espera de los pacientes ya autorizados para el procedimiento bariátrico de nuestro hospital.

En segundo lugar, el abandono de los participantes en el grupo Intervención (ILI), ha sido muy importante. Se ha intentado mantener la motivación y la adherencia de los pacientes mediante llamadas telefónicas de recordatorio de las sesiones, y durante el ensayo algunas sesiones se realizaron en entornos diferentes, como la Escuela de Hostelería de la U.I.B. (Show cooking saludable) o el comedor del Hospital Universitario Son Espases (taller comer fuera de casa/comer despacio y masticar). Estos esfuerzos no parecen haber sido suficientes y, a pesar de que la tasa de caída parece estar en línea con la evidencia científica disponible (127, 128), el abandono de los pacientes ha sido un factor limitante.

TRAMOMTANA es un ensayo clínico que no permite detectar diferencias en la mortalidad o los eventos cardiovasculares.

La evaluación económica se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las visitas previstas a los diferentes especialistas teniendo en cuenta el protocolo del ensayo. Es obvio que los pacientes habrán visitado otros especialistas, dada la multitud de comorbilidades que acompañan a la obesidad mórbida. Un futuro estudio económico podría evaluar los costes reales de las visitas totales y reales de los pacientes a atención primaria (medicina y enfermería) y a atención especializada.

El TRAMOMTANA es un estudio piloto unicéntrico, serían necesarios estudios con diseños más complejos y mayor número de pacientes/centros para definir mejores métodos de tratamiento y evaluación a pacientes con obesidad mórbida.

Presentamos aquí los resultados que muestran ILI, sin restricción en la ingesta calórica, podría ser una alternativa terapéutica importante y una herramienta de apoyo a esta población, ya que en muchos casos dichos pacientes circulan entre los diferentes especialistas debido a sus comorbilidades múltiples, mientras que nadie evalúa y trata en detalle a su principal problema que es su obesidad mórbida.

Muchos pacientes han perdido la esperanza, y una terapia para el cambio en su estilo de vida como el programa TRAMOMTANA, podría ser su última oportunidad para tomar el control de su situación, especialmente si la cirugía bariátrica no es una opción viable.

Nuestros resultados proporcionan un fuerte apoyo para la recomendación de que ILI puede ser utilizado como tratamiento de la obesidad mórbida en el ámbito hospitalario y probablemente en el de Atención Primaria. TRAMOMTANA mostró que, estas terapias intensivas pueden proporcionar una pérdida de peso significativa a un importante número de pacientes con obesidad mórbida, tras sólo 6 meses de intervención. Al mismo tiempo, programas como el TRAMOMTANA pueden ayudar a identificar mejor qué pacientes son adecuados para beneficiarse de una terapia médica más conservadora (multidisciplinar, no quirúrgica), sin la necesidad de incluirlos en la lista de espera de cirugía bariátrica.

Esta intervención puede reducir potencialmente en un 40% la lista de espera para cirugía bariátrica del hospital, en cualquier hospital de nuestro Sistema Nacional de Salud.

CONCLUSIONES

1. TRAMOMTANA presenta datos sólidos a favor de la recomendación que proponemos: una intervención mediante educación para la Salud y apoyo en el proceso de cambio en los estilos de vida sobre la pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida.
2. El tratamiento multidisciplinar basado en cambios en el estilo de vida ofrecido a los pacientes del grupo ILI es más eficaz que el tratamiento médico que actualmente se ofrece a los pacientes con obesidad mórbida en las consultas de endocrinología.
3. Programas intensivos basados en cambios en el estilo de vida, como ILI, son más eficientes ayudando a perder peso que el tratamiento médico habitual. La pérdida de peso en los pacientes del grupo ILI, las mejorías en el metabolismo glucídico y el perfil lipídico, y el logro alcanzado en la introducción de hábitos de vida saludables con el tratamiento, unido a la disminución del consumo de fármacos y demuestran que es posible tratar a los pacientes con obesidad mórbida en nuestro medio de manera más eficiente que con el tratamiento médico actual, y este modelo de tratamiento debería ser considerado.
4. Un enfoque como el de TRAMOMTANA permitiría en la práctica clínica, el envío a cirugía bariátrica, de solo aquellos pacientes que realmente no han logrado perder peso a través de un programa de intervención basado en cambios en el estilo de vida.
5. Dado que sólo tenemos la capacidad de proporcionar la cirugía bariátrica a menos del 1% de los pacientes potencialmente candidatos, proponemos un enfoque multidisciplinar intensivo (ILI) como el de TRAMOMTANA, como una manera realista y efectiva de tratar a los pacientes con obesidad mórbida.

Tanto aquellos que van a operarse, como los que quieren mejorar su salud dispondrían de una herramienta que les ayudaría a adquirir y poner en marcha hábitos de vida saludables con éxito. Nuestros resultados ofrecen tres aspectos destacables al tratamiento del paciente con obesidad mórbida:

2.1-El 40% de los pacientes que siguieran el tratamiento, podrían salir de la lista de espera de cirugía bariátrica al año.

2.2-Un elevado porcentaje de los pacientes que siguieron el tratamiento perdieron un 10% de su peso corporal a los nueve meses de terapia, esta circunstancia contribuiría a una disminución considerable en el riesgo de sufrir complicaciones de las comorbilidades relacionadas con la obesidad mórbida.

2.3-Los pacientes en lista de espera para cirugía bariátrica, si son incluidos en una

terapia como TRAMOMTANA, dispondrían de una herramienta que permite un descenso de peso previo a la cirugía bariátrica, con un consiguiente descenso del riesgo quirúrgico, además de un aumento de conocimientos sobre su propio estado de salud útil para el resto del proceso.

BIBLIOGRAFÍA

References

1. Tur J, Burguera B. Therapeutic evaluation of the morbidly obese patient. *Endocrinol Nutr.* 2009 Nov;56(9):452-8.
2. Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Key points in the start and conduct of a clinical trial. from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (I). *Endocrinol Nutr.* 2011 Jun-Jul;58(6):291-8.
3. Tur J, Alos M, Iglesias L, Luque L, Colom A, Escudero A, et al. TRAMOMTANA (multidisciplinary treatment of morbid obesity: Medication, behavioral therapy, nutritional support, and physical activity). from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (II). *Endocrinol Nutr.* 2011 Jun-Jul;58(6):299-307.
4. Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Teres E, Soriano JB, et al. One-year weight losses in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Nov 20.
5. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev.* 2012 Apr;13(4):388-92.
6. Ells LJ, Lang R, Shield JP, Wilkinson JR, Lidstone JS, Coulton S, et al. Obesity and disability - a short review. *Obes Rev.* 2006 Nov;7(4):341-5.
7. Gregg EW, Guralnik JM. Is disability obesity's price of longevity? *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2066-7.
8. Hayden MJ, Dixon ME, Dixon JB, Playfair J, O'Brien PE. Perceived discrimination and stigmatisation against severely obese women: Age and weight loss make a difference. *Obes Facts.* 2010 Feb;3(1):7-14.
9. Chen EY, Bocchieri-Ricciardi LE, Munoz D, Fischer S, Katterman S, Roehrig M, et al. Depressed mood in class III obesity predicted by weight-related stigma. *Obes Surg.* 2007 May;17(5):669-71.

10. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i,xii, 1-253.
11. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults--the evidence report. national institutes of health. Obes Res. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.
12. Marquez-Ibanez B, Armendariz-Anguiano AL, Bacardi-Gascon M, Jimenez-Cruz A. Review of controlled clinical trials of behavioral treatment for obesity. Nutr Hosp. 2008 Jan-Feb;23(1):1-5.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
14. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, Haffner SM, Hubbard VS, Johnson KC, et al. Look AHEAD (action for health in diabetes): Design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. Control Clin Trials. 2003 Oct;24(5):610-28.
15. Johnston CA, Tyler C, Foreyt JP. Behavioral management of obesity. Curr Atheroscler Rep. 2007 Dec;9(6):448-53.
16. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA. 2012 Feb 1;307(5):491-7.
17. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: Prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci. 2006 Apr;331(4):166-74.
18. Martins C, Strommen M, Stavne OA, Nossum R, Marvik R, Kulseng B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity--changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. Obes Surg. 2011 Jul;21(7):841-9.
19. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012 Apr 26;366(17):1567-76.
20. Sanchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barcelo A, Pierola J, de la Pena M, Esquinas C, et al. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. Sleep Breath. 2012 Sep;16(3):649-56.

21. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
22. Lecube A, Monereo S. RICIBA (computerized registry of bariatric surgery), what do we know about bariatric surgery in Spain? *Endocrinol Nutr*. 2011 Aug-Sep;58(7):323-4.
23. Anselmino M, Bammer T, Fernandez Cebrian JM, Daoud F, Romagnoli G, Torres A. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries (II). *Obes Surg*. 2009 Nov;19(11):1542-9.
24. Encinosa WE, Bernard DM, Steiner CA, Chen CC. Use and costs of bariatric surgery and prescription weight-loss medications. *Health Aff (Millwood)*. 2005 Jul-Aug;24(4):1039-46.
25. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128(5):184,96; quiz 1 p following 200.
26. SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad*. *Med Clin (Barc)*. 2000 Nov 4;115(15):587-97.
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement: Executive summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005 Dec;4(4):198-203.
29. Barbarroja N, Lopez-Pedreria R, Mayas MD, Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Macias-Gonzalez M, et al. The obese healthy paradox: Is inflammation the answer? *Biochem J*. 2010 Aug 15;430(1):141-9.
30. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):229-41.

31. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2082-90.
32. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: One-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):778-85.
33. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: The A TO Z weight loss study: A randomized trial. *JAMA*. 2007 Mar 7;297(9):969-77.
34. Yancy WS, Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):769-77.
35. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1617-23.
36. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2074-81.
37. Yancy WS, Jr, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 25;170(2):136-45.
38. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: Hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):897-9.
39. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 3;153(3):147-57.

40. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009 Feb 26;360(9):859-73.
41. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3)(3):CD005105.
42. Gargallo Fernandez M, Marset JB, Lesmes IB, Izquierdo JQ, Sala XF, Salas-Salvado J, et al. FESNAD-SEEDO consensus summary: Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults. *Endocrinol Nutr*. 2012 Aug-Sep;59(7):429-37.
43. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: Overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):266S-73S.
44. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: Measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Dec;61 Suppl 1:S122-31.
45. Lassale C, Fezeu L, Andreeva VA, Hercberg S, Kengne AP, Czernichow S, et al. Association between dietary scores and 13-year weight change and obesity risk in a french prospective cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Nov;36(11):1455-62.
46. Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L. Adherence to a mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: The SUN cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Feb;30(2):350-8.
47. Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sanchez MJ, et al. Adherence to a mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr*. 2006 Nov;136(11):2934-8.
48. Romaguera D, Norat T, Vergnaud AC, Mouw T, May AM, Agudo A, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):912-21.
49. Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*. 2004 Dec;134(12):3355-61.

50. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the mediterranean diet: The ATTICA study. *Nutrition*. 2006 May;22(5):449-56.
51. Schroder H, Mendez MA, Ribas-Barba L, Covas MI, Serra-Majem L. Mediterranean diet and waist circumference in a representative national sample of young spaniards. *Int J Pediatr Obes*. 2010 Dec;5(6):516-9.
52. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the mediterranean diet: A systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*. 2008 Nov;9(6):582-93.
53. Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, et al. Adherence to the mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in european men and women. *J Nutr*. 2009 Sep;139(9):1728-37.
54. Cheskin LJ, Kahan S. Low-carbohydrate and mediterranean diets led to greater weight loss than a low-fat diet in moderately obese adults. *Evid Based Med*. 2008 Dec;13(6):176.
55. McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1503-11.
56. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011 Sep;124(9):841,51.e2.
57. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Dec;2(6):637-51.
58. Corella D, Gonzalez JI, Bullo M, Carrasco P, Portoles O, Diez-Espino J, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr*. 2009 Jan;139(1):128-34.
59. Corella D, Tai ES, Sorli JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, et al. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in mediterranean and asian populations: Replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond)*. 2011 May;35(5):666-75.

60. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: One-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 8;168(22):2449-58.
61. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, D P, Corella D, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Feb 25.
62. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - NCBI bookshelf [Internet].; cited 3/12/2013]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>.
63. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American college of sports medicine position stand. quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul;43(7):1334-59.
64. Morrow JR, Jr, Jackson AW, Bazzarre TL, Milne D, Blair SN. A one-year follow-up to physical activity and health. A report of the surgeon general. *Am J Prev Med*. 1999 Jul;17(1):24-30.
65. Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. to the secretary of health and human services. part A: Executive summary. *Nutr Rev*. 2009 Feb;67(2):114-20.
66. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4)(4):CD003817.
67. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The american college of sports medicine and the american diabetes association: Joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2692-6.
68. Ekelund U, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, ProActive UK Research Group. Objectively measured moderate- and vigorous-intensity physical activity but not sedentary time predicts insulin resistance in high-risk individuals. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1081-6.

69. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time: Beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):661-6.
70. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(5):590-7.
71. Chambliss HO. Exercise duration and intensity in a weight-loss program. *Clin J Sport Med*. 2005 Mar;15(2):113-5.
72. Bonomi AG, Westerterp KR. Advances in physical activity monitoring and lifestyle interventions in obesity: A review. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb;36(2):167-77.
73. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1795-802.
74. Mekary RA, Feskanich D, Hu FB, Willett WC, Field AE. Physical activity in relation to long-term weight maintenance after intentional weight loss in premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Jan;18(1):167-74.
75. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):446-54.
76. Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 May;10(3):313-23.
77. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: New developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1157-70.
78. Monkhouse SJ, Morgan JD, Bates SE, Norton SA. An overview of the management of morbid obesity. *Postgrad Med J*. 2009 Dec;85(1010):678-81.
79. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1374-83.

80. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The diabetes prevention program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2165-71.
81. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-year weight losses in the look AHEAD study: Factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Oct;19(10):1987-98.
82. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, Finer N, Van Gaal LF, Hilsted J, et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the sibutramine trial on obesity reduction and maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr*. 2003 Aug;78(2):209-14.
83. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: A randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):218-27.
84. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: Orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):71-7.
85. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults. *Am J Clin Nutr*. 1998 Oct;68(4):899-917.
86. Wadden TA, Butryn ML, Wilson C. Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2226-38.
87. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-41.
88. Sovik TT, Aasheim ET, Taha O, Engstrom M, Fagerland MW, Bjorkman S, et al. Weight loss, cardiovascular risk factors, and quality of life after gastric bypass and duodenal switch: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Sep 6;155(5):281-91.
89. Johannsen DL, Knuth ND, Huizenga R, Rood JC, Ravussin E, Hall KD. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2489-96.
90. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: Results of the louisiana obese subjects study. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 25;170(2):146-54.

91. Johnson LK, Andersen LF, Hofso D, Aasheim ET, Holven KB, Sandbu R, et al. Dietary changes in obese patients undergoing gastric bypass or lifestyle intervention: A clinical trial. *Br J Nutr*. 2012 Oct 30;116(4):601-8.
92. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):1969-79.
93. Maggioni AP. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. *Phys Sportsmed*. 2009 Oct;37(3):95-7.
94. Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: Preliminary analysis of SCOUT lead-in period. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May;18(5):987-94.
95. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):905-17.
96. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155-61.
97. Sjostrom L. Analysis of the XENDOS study (xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:31-3.
98. Carter R, Mouralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clin Med*. 2012 Oct;12(5):456-60.
99. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):245-56.
100. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1606-16.
101. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in

overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Jul 29.

102. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: Can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Aug 2.

103. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg*. 2012 May;22(5):677-84.

104. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013 Jan 22.

105. Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg*. 1993 Feb;3(1):29-35.

106. Sanchez-Santos R, Masdevall C, Baltasar A, Martinez-Blazquez C, Garcia Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, et al. Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: The experience of the spanish national registry. *Obes Surg*. 2009 Sep;19(9):1203-10.

107. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683-93.

108. MacDonald KG, Jr, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg*. 1997 May-Jun;1(3):213,20; discussion 220.

109. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*. 2000 Oct;232(4):515-29.

110. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724-37.

111. Hess DS, 2004 ABS Consensus Conference. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2005 May-Jun;1(3):329-33.

112. Scopinaro N. Thirty-five years of biliopancreatic diversion: Notes on gastrointestinal physiology to complete the published information useful for

a better understanding and clinical use of the operation. *Obes Surg.* 2012 Mar;22(3):427-32.

113. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: A long-term follow-up study. *Diabetes Care.* 2005 Oct;28(10):2406-11.

114. Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the greenville gastric bypass. *Ann Surg.* 1987 Sep;206(3):316-23.

115. Sanchez-Pernaute A, Torres Garcia AJ. Metabolic surgery. *Cir Esp.* 2008 Jul;84(1):1-2.

116. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):248,256.e5.

117. Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E, Lewis N, Pachter HL, Fielding G, et al. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass, and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg.* 2007 Nov;205(5):631-5.

118. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblan D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008 Sep;18(9):1077-82.

119. Boza C, Gamboa C, Salinas J, Achurra P, Vega A, Perez G. Laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: A case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 May-Jun;8(3):243-9.

120. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe RM, Abdul-Ghani M, Abood B, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: Analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care.* 2013 Feb 25.

121. NIH conference. gastrointestinal surgery for severe obesity. consensus development conference panel. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 15;115(12):956-61.

122. Buchwald H, Consensus Conference Panel. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*. 2005 May-Jun;1(3):371-81.
123. Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH consensus development conference, march 25-7,1991. *Nutrition*. 1996 Jun;12(6):397-404.
124. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Interdisciplinary european guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg*. 2007 Feb;17(2):260-70.
125. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Inter-disciplinary european guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Apr;31(4):569-77.
126. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Interdisciplinary european guidelines on surgery of severe obesity. *Obes Facts*. 2008;1(1):52-9.
127. Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: A systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2011 Nov;12(11):912-34.
128. Fabricatore AN, Wadden TA, Moore RH, Butryn ML, Heymsfield SB, Nguyen AM. Predictors of attrition and weight loss success: Results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2009 Aug;47(8):685-91.
129. Jakicic JM, Tate DF, Lang W, Davis KK, Polzien K, Rickman AD, et al. Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2012 Jun 27;307(24):2617-26.
130. Honas JJ, Early JL, Frederickson DD, O'Brien MS. Predictors of attrition in a large clinic-based weight-loss program. *Obes Res*. 2003 Jul;11(7):888-94.
131. Dalle Grave R, Calugi S, Magri F, Cuzzolaro M, Dall'aglio E, Lucchin L, et al. Weight loss expectations in obese patients seeking treatment at medical centers. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):2005-12.
132. Dalle Grave R, Calugi S, Molinari E, Petroni ML, Bondi M, Compare A, et al. Weight loss expectations in obese patients and treatment attrition: An observational multicenter study. *Obes Res*. 2005 Nov;13(11):1961-9.

133. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: New developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1157-70.
134. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-year weight losses in the look AHEAD study: Factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Oct;19(10):1987-98.
135. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: Causal estimates from a mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001212.
136. Unick JL, Beavers D, Bond DS, Clark JM, Jakicic JM, Kitabchi AE, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am J Med*. 2013 Mar;126(3):236,242.e2.
137. Leon AS, Gaskill SE, Rice T, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE family study. *Int J Sports Med*. 2002 Jan;23(1):1-9.
138. Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, Gagnon J, Skinner JS, Wilmore JH, et al. Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism*. 2001 Jul;50(7):841-8.
139. Zanella AM, Nakazone MA, Pinhel MA, Souza DR. Lipid profile, apolipoprotein A-I and oxidative stress in professional footballers, sedentary individuals, and their relatives. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Mar;55(2):121-6.
140. Biddle SJ, Fox KR. Motivation for physical activity and weight management. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Aug;22 Suppl 2:S39-47.
141. Chambliss HO. Exercise duration and intensity in a weight-loss program. *Clin J Sport Med*. 2005 Mar;15(2):113-5.
142. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, Feeney PA, Glasser SP, Glick H, et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1153-8.
143. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in

morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):416,23; discussion 423-4.

144. Keating CL, Moodie ML, Bulfone L, Swinburn BA, Stevenson CE, Peeters A. Healthcare utilization and costs in severely obese subjects before bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Dec;20(12):2412-9.

145. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König HH. The long-term cost-effectiveness of obesity prevention interventions: Systematic literature review. *Obes Rev.* 2012 Jun;13(6):537-53.

ANEXOS (CD).

Artículos:

Tur J, Burguera B. Therapeutic evaluation of the morbidly obese patient. Endocrinol Nutr. 2009 Nov;56(9):452-8.

Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B. Key points in the start and conduct of a clinical trial. from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (I). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):291-8.

Tur J, Alos M, Iglesias L, Luque L, Colom A, Escudero A, et al. TRAMOMTANA (multidisciplinary treatment of morbid obesity: Medication, behavioral therapy, nutritional support, and physical activity). from question to reality in an investigator-initiated clinical trial (II). Endocrinol Nutr. 2011 Jun-Jul;58(6):299-307.

Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Teres E, Soriano JB, et al. One-year weight losses in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov 20. doi: 10.1111/cen.12109. [Epub ahead of print]

Documentos:

Protocolo colección de muestras.

Proceso de muestras (Biobanco).

Autorización CEI-IB.

Autorización AEMPS.

Hoja de Información al paciente/Consentimiento Informado.

Hospital Universitario Son Dureta. Unidad de Investigación.

Código de promotor N° IB451/05 PI. N° EudraCT 2009-013737-24.

Investigador Principal (IP): Dr. Bartolomé Burguera González

TRAMOMTANA



Obtención y almacenamiento de
Muestras biológicas

Procedimiento de extracción

Se ajustará al protocolo de extracción del Hospital Universitario Son Dureta que sea vigente en el momento de la misma.

Extracción y alicuotado de las muestras a obtener en los intervalos establecidos.

	Número de tubos EXTRACCIÓN	Volumen (ml)	Alícuotas 1 ml.
Tubo EDTA 6 ml.	3	18	4 + 3 buffy coat en 2,4 ml PBS
Tubo 9nc citrato 1,8 ml.	3	5,4	3 + 1 buffy coat en 0,75 PBS
Tubo aprotinin 5 ml.	3	15	4
Tubo suero 8,5 ml.	2	17	5
Orina			3
TOTAL	11	55,4	20 + 3

Codificación de los eppendorf

Nº extracción-Código paciente-inicial tipo

EJEMPLO: 1-1-E (si EDTA)

C si citrato, A si aprotinin, S si suero, O si orina)

y si buffy coat añadir >. EJEMPLO: 1-1-C->

Almacenaje:

Las muestras de orina se almacenarán en caja aparte, en cada caja se podrán almacenar las muestras de 27 pacientes.

El resto de las muestras se almacenará en cajas de uso estándar de la unidad (81 celdillas). En cada caja se podrán incluir las muestras de 4 pacientes. Se empezarán en la esquina superior izquierda, en dirección izquierda-derecha por filas en la secuencia E, C, A, S, E>, C>.

Las cajas se almacenarán a -80°C en la estantería inferior del congelador nº 6 del Laboratorio 9 de la UNI.

Material necesario

Serán necesarias un total de 18 cajas para almacenar las muestras de orina y 120 para las muestras de la colección de sangre en ayunas (estudio completo).

El resto de material necesario para la extracción y almacenamiento de las muestras será:

	Nº TOTAL TUBOS ESTUDIO	Nº TOTAL EPPENDORF ESTUDIO	Nº TOTAL TUBOS FALCON ESTUDIO
Tubo EDTA 6 ml.	1440	3360	120
Tubo 9nc citrato 1,8 ml.	1440	1920	120
Tubo aprotinin 5 ml.	1440	1920	
Tubo suero 8,5 ml.	960	2400	
Tubo Orina	480	1440	
TOTAL		11040	240

480 palomitas vacutainer
1440 agujas vacutainer
480 aplicadores aguja-tubo vacutainer
60 compresores smarck
8 botellas alcohol 70º
480 paquetes de gasa estéril
480 tiritas

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN ESTUDIO TRAMOMTANA

PROCESO PACIENTE – ALMACENADO

1. Visita del paciente a la unidad del ensayo clínico Tramomtana.
2. Información al paciente sobre la utilización de sus datos y muestras.
3. Firma del consentimiento informado.
4. Extracción de sangre en ayunas: en tubo vacutainer correspondiente con homogeneización por inversión lenta 10 veces.
5. Recepción de orina.
6. Envío de las muestras al biobanco: inmediatamente después de la extracción.
 - tubos vacutainer de plasma (2 EDTA, 2 citrato y 3 aprotinina): a 4°C en agua-hielo.
 - tubos vacutainer de plasma (1 EDTA y 1 citrato) para la obtención de la fracción leucocitaria (Buffy coat): a temperatura ambiente.
 - tubos vacutainer de suero: a temperatura ambiente.
 - tubos de orina: a temperatura ambiente.
7. Recepción y procesamiento de las muestras de sangre en el laboratorio del biobanco.
8. Codificación y almacenaje en el congelador del biobanco a -80°C.
9. Informar de las incidencias.

Dr. Bartolomé Burguera
servicio de endocrinología
Hospital Son Dureta

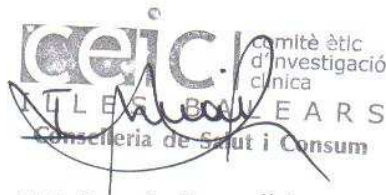
Palma, 25 de marzo de 2009

El Comité Ético de Investigación Clínica de les Illes Balears, en su reunión 03/09 de día 25 de marzo de 2009, evaluó las aclaraciones del estudio N° **IB 451/05 PI**, denominado **TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DE LA OBESIDAD MORBIDA: MEDICAMENTOS, TERAPIA DE COMPORTAMIENTO, APOYO NUTRICIONAL Y ACTIVIDAD FISICA. ESTUDIO TRAMOMTANA**, del investigador principal Dr. Bartolomé Burguera del servicio de endocrinología del Hospital Son Dureta.

Una vez presentadas y evaluadas, este Comité acuerda emitir informe favorable.

Lo que le comunica a los efectos oportunos.

Atentamente,


ceic | comitè ètic
d'investigació
clínica
ILLES BALEARS
Conselleria de Salut i Consum

Isabel Mª Borrás Rosselló
Secretaria en funciones del CEIC Illes Balears



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2009-013737-24,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Política Social
SUBDIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Dª. Cristina Avendaño Solá

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCIÓN DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 22/09/2009

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2009-013737-24

DESTINATARIO: Hospital Universitario Son Dureta.
Unidad de Investigación. D. Bartolomé Burguera González
Andrea Doria 55. Edificio D; U. de Investigación, Pº 1, Ed. Gerencia
07014 - PALMA DE MALLORCA
España

Vista la solicitud formulada por Hospital Universitario Son Dureta. para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2009-013737-24 titulado "Tratamiento multidisciplinario de la obesidad mórbida: medicamentos, terapia de comportamiento, apoyo nutricional y actividad física. estudio tramomtana", código de protocolo del promotor IB451/05PI, cuyo promotor es Hospital Universitario Son Dureta. se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 03/07/2009 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 05/09/2009 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 18/09/2009.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables.

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 22/09/2009

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO:

Hospital Universitario Son Dureta.
Unidad de Investigación. D. Bartolomé Burguera González
Andrea Doria 55. Edificio D; U. de Investigación, Pº 1, Ed. Gerencia
07014 - PALMA DE MALLORCA
España

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Tratamiento multidisciplinario de la obesidad mórbida: medicamentos, terapia de comportamiento, apoyo nutricional y actividad física. estudio tramomtana", N° EudraCT "2009-013737-24".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

CORREO ELECTRÓNICO

aaacaam@agamed.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Palma, de _____ de 2008

Estudio **TRAMOMTANA** :(**T**ratamiento **M**ultidisciplinario de la **O**besidad **M**órbida: **M**edicamentos, **T**erapia de comportamiento, **A**poyo **N**utricional y **A**ctividad física).

Estimado/a Sr. /a:

La **Unidad de Investigación** del Hospital Universitario de Son Dureta, están realizando un estudio para evaluar el impacto de un programa de pérdida de peso intensivo y médico en pacientes con obesidad mórbida.

¿Qué propósito tiene el estudio?

El objetivo principal del estudio TRAMOMTANA es evaluar, en pacientes con obesidad mórbida, el impacto de un programa de pérdida de peso intensivo, multidisciplinario, no quirúrgico, que incluya: terapia de comportamiento, actividad física, consejo dietético y medicamentos específicos para tratar la obesidad. Los resultados obtenidos se compararán a un grupo médico que seguirá el tratamiento estándar que actualmente reciben los pacientes con obesidad y un grupo quirúrgico, formado por pacientes con obesidad mórbida que se someterán a cirugía bariátrica, como tratamiento de su obesidad. Este estudio se llevará a cabo durante un periodo de 24 meses.

En este estudio evaluaremos varios parámetros:

Impacto sobre pérdida de peso. Este estudio evaluará de forma mensual el impacto de este programa médico sobre el peso corporal.

Control de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y complicaciones. Se utilizarán medidas de control del azúcar (HbA1c y azúcares por la mañana en ayunas), función del riñón dosis y número de medicamentos para tratar la diabetes, con intención de ver el impacto de este programa sobre el control del azúcar y la evolución de las complicaciones de la diabetes en los ojos, riñones y piernas.

Riesgo de enfermedad de corazón. Se realizarán medidas de tensión arterial y colesterol.

Calidad de vida y apetito. Se examinará el impacto de este tratamiento en la calidad de vida de las personas participantes.

Días en el Hospital. Se caracterizará el impacto del programa en el número de admisiones al hospital requeridas por los participantes.

Le proponemos la participación en este estudio en el que podrá ser incluido en un programa médico, intensivo; bajo supervisión de especialistas en nutrición y usando medicamentos para perder peso.

El motivo es que usted tiene un grado severo de obesidad, llamado obesidad mórbida y además tiene uno o más problemas médicos asociados a su sobrepeso. Dadas estas circunstancias, usted es candidato a cirugía bariátrica. Tanto si usted decide someterse a cirugía como si opta por el tratamiento convencional, le pedimos que participe en nuestro estudio sobre obesidad.

Tlf. Contacto 971 175334

Datos que usted debe conocer

La obesidad se ha convertido en un grave problema de salud pública y ha alcanzado el nivel de epidemia en EEUU, donde el 64 % de la población adulta padece sobrepeso. En España, el índice de obesidad entre la población adulta es del 14,5%. Ser obeso es un factor de riesgo importante, tanto para muerte prematura, como para el desarrollo de complicaciones médicas, tales como enfermedades del corazón, diabetes mellitus tipo 2, artritis, colesterol alto, hipertensión, apnea del sueño, ciertos cánceres y depresión entre otras.

La tasa de obesidad mórbida, el estado más severo de la enfermedad (IMC >35 Kg/m²), también se ha hecho epidémica: 15 millones de americanos son obesos mórbidos y ocho millones tienen un IMC > 40 Kg/m². En los individuos con obesidad mórbida, el riesgo de padecer complicaciones médicas es aún mayor. En España la incidencia de obesidad mórbida se cifra alrededor del 5%.

Diferentes estudios han demostrado el efecto beneficioso que planes dietéticos, programas de terapia de comportamiento y ejercicio físico, tienen sobre la pérdida de peso y consecuente mejora de las enfermedades asociadas a la obesidad. Igualmente, varios estudios han mostrado el efecto beneficioso de medicamentos, como la sibutramina y el orlistat, reduciendo el peso y mejorando los niveles de azúcar y colesterol.

La cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz disponible para causar pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida. En 1991, una conferencia en el Instituto Nacional de la Salud Americano estableció las pautas para tratamiento quirúrgico de la obesidad. Este grupo de médicos concluyó que los pacientes con obesidad mórbida con una o más complicaciones médicas severas causadas por la obesidad, (hipertensión, diabetes, osteoartritis, colesterol alto o apnea del sueño) eran candidatos para cirugía bariátrica. Igualmente, estos individuos deberían haber mostrado incapacidad para perder peso con tratamiento médico.

Como consecuencia de esta Reunión, existe la idea generalizada en la comunidad médica que, dado el grado severo de obesidad en estos pacientes, la cirugía bariátrica sería el único tratamiento efectivo para individuos con obesidad mórbida. Sin embargo, es necesario señalar que carecemos de estudios clínicos que evalúen el impacto de un tratamiento médico intensivo comparado con un tratamiento quirúrgico, en pacientes con obesidad mórbida, y este es el estudio en el que le proponemos que participe.

¿En qué consisten las pruebas del estudio en el que le pedimos que participe?

1. Si usted tras evaluar los pros y contras con sus médicos decide operarse le pedimos participe en este estudio. Si acepta participar, le solicitaremos permiso para tener acceso a su información médica, análisis de laboratorio y seguimiento durante, al menos dos años tras la cirugía bariátrica. Además de las visitas médicas y análisis de sangre rutinarios, tras la cirugía le pediremos nos permita obtener 10cc extra de sangre para analizar una serie de hormonas relacionadas con el apetito y la obesidad.
2. Si usted NO tiene interés en considerar la cirugía bariátrica como tratamiento de su obesidad le pedimos considere participar en nuestro estudio. En este caso usted podrá ser incluido, de manera aleatoria, en un programa de tratamiento multidisciplinario intensivo proporcionado por un equipo compuesto por: psiquiatra, dietista, fisiólogo de ejercicio y endocrinólogo. Tendrá una visita mensual con uno de estos profesionales y

Tlf. Contacto 971 175334

recibirá tratamiento médico de su obesidad con medicamentos específicos para tratar la obesidad, como sibutramina u orlistat. Estos medicamentos no tendrán coste alguno

para usted. También deberá participar en sesiones de grupo cada 15 días donde recibirá información importante sobre nutrición, ejercicio y otros problemas relacionados con la obesidad. En caso contrario, seguirá el tratamiento convencional que reciben los pacientes con obesidad y le solicitaremos permiso para acceder a su información médica durante dos años.

- Análisis de sangre. Para ello procederemos a la colocación de una vía en una vena del antebrazo y extracción sin dolor de muestras sanguíneas para determinación basal de hormonas. Las extracciones de sangre serán de 10 cc y ocurrirán cada tres meses.

Fases del estudio

FASE DE RECLUTAMIENTO (Seis meses)

El propósito de esta visita es identificar y verificar que cumple los requisitos para entrar en el estudio, obtener el **consentimiento informado** y revisar los análisis de sangre. Si usted y sus médicos deciden que la cirugía es la mejor opción será incluido en el grupo quirúrgico. Si usted no desea operarse, su nombre será incluido en un programa informático que dividirá, de manera aleatoria, a los distintos pacientes en dos grupos, uno en el que seguirán el tratamiento convencional para obesidad y otro en el que recibirán un tratamiento intensivo. Usted tendrá un 50% de posibilidades de ser incluido en uno u otro grupo de tratamiento médico.

Se revisarán con usted en detalle, los beneficios y riesgos potenciales de participar en este estudio y se contestarán todas las preguntas que usted pueda tener con respecto a participar en el mismo. Habrá cierta flexibilidad en el número de visitas que este proceso pueda llevar, para asegurarnos que se encuentra cómodo/a participando en este estudio y que todas sus preguntas han sido contestadas apropiadamente. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Son Dureta.

FASE DE INTERVENCION (Dos años)

Si sus médicos y usted han decidido que la cirugía bariátrica es su mejor tratamiento para la obesidad y usted acepta participar en el grupo quirúrgico de nuestro estudio participará en una visita médica, evaluación psiquiátrica y dietética antes de la cirugía y después seguirá el protocolo estandar de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica en nuestro hospital.

Si ha sido seleccionado para participar en nuestro grupo de tratamiento médico de la obesidad, será visto en la consulta de endocrino, nutrición y psiquiatría en una visita inicial. Estas visitas médicas serán individualizadas y después ocurrirán cada tres meses. También participará en sesiones de grupo cada 15 días. La meta será obtener una pérdida de peso de 15-20 kilos en el primer año y de 20-35 kilos en el segundo año. También le ayudaremos a aumentar su actividad física progresivamente. Este programa de ejercicio será personalizado y diseñado por un fisiólogo de ejercicio.

El grupo que recibe tratamiento médico intensivo participará en sesiones orientativas dos veces al mes y durante estas sesiones se tratarán:

- **Temas de tipo dietético** tales control de porciones, modificación de la dieta, y selección de comidas. La restricción del aporte calórico es el método primario de alcanzar pérdida del peso. Se animará a los participantes a que sigan una dieta en la cuál controlen sus porciones a través de platos precocinados y reemplazos nutricionales líquidos.

Tlf. Contacto 971 175334

- **Temas de terapia comportamiento** que incluirán consejos de tipo dietético, actividad física, aspectos sociales y de cambios de hábitos de vida, empleando técnicas de motivación, control de estímulos. La terapia de grupo seguirá los consejos detallados en el libro educativo llamado FORMA, que esta basado en el manual "Learn Program for Weight Management" en cuanto al diseño y la forma de tratar los temas, pero totalmente adaptado a la población española (Autor Dr. Miguel Ángel Rubio, Sociedad Española de Endocrinología, patrocinado por Abbott Pharmaceuticals).

- **Temas de ejercicio físico.** La actividad física es componente clave que contribuye a la pérdida del peso a largo plazo, mejora la función del corazón, pulmones y muscular, y reduce los factores de riesgo para la enfermedades del corazón y diabetes. El programa de actividad física de este estudio motivará a los participantes a que progresivamente incrementen su actividad física. Se fomentara el ejecución de periodos de ejercicio breves (diez minutos) varias veces al día. A través de sesiones de grupo se repartirá información de tipo general sobre los beneficios de la actividad física. Durante estas sesiones se evaluará igualmente preguntas y problemas que puedan haber surgido durante la realización de ejercicio. El ejercicio deberá ocurrir cinco días por semana. Trataremos igualmente de proporcionar un lugar para que puedan desarrollar una sesión de ejercicio supervisado una vez al mes para estimular el apoyo social y la realización del ejercicio.

Las medidas de peso, los análisis de sangre y hormonas se realizarán durante la primera visita clínica y después a los meses 3, 6, 9 y 12, 15, 18, 21 y 24 tanto en los grupos que reciben tratamiento médico (tradicional e intensivo) como en el grupo que se opera.

Posibles riesgos

En caso de que sus médicos y usted decidan que la cirugía es su mejor opción para tratamiento de su obesidad, y tras haber cumplimentado los requisitos necesarios, se le operará en el Hospital Son Dureta, siguiendo el protocolo habitual del Departamento de Cirugía. La pérdida de peso mediante cirugía, tendrá un impacto muy positivo mejorando, o incluso curando su diabetes, dislipidemia, hipertensión, etc.

Los riesgos de la cirugía consisten en riesgo moderado (10-15%) de infecciones, hernias y problemas de diarrea. Las estadísticas muestran que el riesgo de muerte es del 0.1%. Estos riesgos serán discutidos en detalle por los cirujanos si se decide que la cirugía bariátrica es el tratamiento de elección para su obesidad mórbida.

Si decide participar en el grupo médico de este estudio deberá comprometerse a asistir a las consultas correspondientes una vez al mes, y a las sesiones de grupo (nutrición y cambio de hábitos) una vez cada 15 días. También, si no hay contraindicaciones, podrá ser candidato para tratamiento con medicamentos específicos para la obesidad.

Tanto si usted participa en cualquiera de los distintos grupos médicos, como en el grupo de cirugía tendrá que hacerse análisis de sangre cada tres meses. Estos

Tlf. Contacto 971 175334

análisis forman parte del seguimiento rutinario de pacientes con obesidad de nuestro hospital. La extracción de sangre puede estar asociada a cierta incomodidad debido al tiempo de permanencia en la camilla y a la colocación de la aguja intravenosa en su antebrazo.

Los efectos secundarios asociados a los medicamentos son los siguientes: un número reducido de individuos tratados con sibutramina, desarrolla una elevación pequeña de la tensión arterial (3-5 mm Hg) así como dificultades para dormir (insomnio) o dolores de cabeza. Nos aseguraremos que sibutramina se empieza a una dosis de 10 mg cada mañana, y si después de dos semanas no hay elevación de la tensión arterial, incrementaremos la dosis a 15 mg/día.

Los efectos secundarios del orlistat tienen que ver con la disminución en la absorción de grasas de su dieta y suelen provocar un aumento de la cantidad de deposiciones intestinales y en ocasiones la necesidad urgente de ir al baño, si su dieta es alta en contenido graso. Los efectos secundarios gastrointestinales suelen durar menos de una semana, especialmente si se realizan cambios apropiados en la dieta.

Información que usted debe conocer:

A los efectos de lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos de la existencia de un fichero automatizado de datos de carácter personal creado para este estudio con la finalidad exclusiva de labores de información para el estudio TRAMOMTANA.

En el momento de la aceptación de participación en el estudio, usted será informado del carácter necesario de la recogida de tales datos para la realización de dicho estudio.

Le informamos sobre la posibilidad que le asiste de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de los datos personales recogidos por los investigadores del estudio TRAMOMTANA.

El investigador principal, se compromete al cumplimiento de su obligación de secreto de los datos de carácter personal y de su deber de guardarlos, y adoptará las medidas necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, de acuerdo con lo establecido por el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, aprobado por el Real Decreto 994/1999, de 11 de julio.

El acceso a la base de datos será restringido para uso exclusivo del investigador principal y del coordinador de los estudios.

Para su interés le informamos que los objetivos de este estudio son únicamente los de investigación y que en ningún caso, ni el grupo investigador ni los pacientes recibirán compensación económica alguna.

Estudio **TRAMOMTANA** :(**T**ratamiento **M**ultidisciplinario de la **O**besidad **M**órbida:
Medicamentos, **T**erapia de comportamiento, **A**poyo **N**utricional y **A**ctividad física).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He recibido suficiente información sobre este estudio.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con:

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo decidir dejar de formar parte de este estudio cuando lo desee.
Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fecha: _____

Firma del participante:

Nombre del investigador del equipo: _____

Firma del investigador del equipo: