

Obesidad y su implicación en las enfermedades gastroenterológicas

Hacia una posición del Congreso Panamericano de Gastroenterología

Coordinador: Dr. Andrés Duarte-Rojo*

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Coautores: Dr. Miguel F. Herrera,* Dr. Guillermo Robles-Díaz**,**

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **HIPAM. Depto. de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. UNAM.

Agradecimientos: Dra. Margarita Dehesa (Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología), Dr. Max Schmulson Wasserman (Revisor de Trabajos de Tubo Digestivo del Comité Científico del Congreso Panamericano de Gastroenterología 2006) y Dr. Enrique Wolpert (Presidente del Congreso Panamericano de Gastroenterología 2006) por sus comentarios en la revisión del manuscrito.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la obesidad es considerada un problema de salud global que ha alcanzado proporciones de epidemia, con más de 300 millones de adultos afectados en el mundo (1,000 millones con sobrepeso), lo que contribuye a la aparición de enfermedades crónicas, incapacidades, pérdida de días laborales y su consecuente coste económico, además de estigmatización y discriminación.¹⁻³ El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad debe realizarse por un equipo multidisciplinario dado que prácticamente cualquier órgano o sistema del cuerpo puede verse afectado por la obesidad. El especialista en gastroenterología se verá cada vez más involucrado en el manejo de estos pacientes, no sólo por las consecuencias gastrointestinales de la obesidad, sino por aquéllas que derivan de su tratamiento. Además, existen terapias endoscópicas de la obesidad, tanto en la práctica clínica como en etapas experimentales, que deben ser del conocimiento del gastroenterólogo. En el presente manuscrito se hará una revisión de la literatura publicada con respecto a las complicaciones gastrointestinales de la obesidad (incluyendo aquéllas asociadas al tratamiento) y se analizará la evidencia que apoya conductas de tratamiento y seguimiento más apropiadas, con objeto de presentar una posición del Congreso Panamericano de Gastroenterología ante este problema de salud.

DEFINICIÓN

Se considera obesidad al exceso de grasa corporal que resulta de la interacción de múltiples factores ambienta-

les y genéticos.³ La obesidad debería ser definida y valorada de acuerdo al exceso de grasa corporal, pero esto requiere maniobras sofisticadas que son difíciles de realizar en la práctica clínica.⁴ En consecuencia, la OMS ha propuesto la utilización del índice de masa corporal (IMC) para definir y guiar el tratamiento de la obesidad.² El IMC es un parámetro de antropometría con buena correlación con el porcentaje de grasa corporal, accesible y fácil de obtener, que se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la talla elevada al cuadrado (en metros). Múltiples estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo de padecer enfermedades asociadas a obesidad y de morir se incrementa de manera continua a partir de un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. La clasificación de obesidad y el riesgo asociado de presentar comorbilidades se muestran en el *cuadro 1*. El grupo de obesidad clase 3 ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) es también conocido como obesidad mórbida, y cuando el IMC es $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ se califica como superobesidad; este último tiene el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Otras variables antropométricas como la circunferencia de la cintura y el índice cintura/cadera que permiten identificar a la obesidad centrípeta o visceral, han sido asociadas fuertemente con padecimientos crónicos y mortalidad.

La definición de sobrepeso y obesidad de acuerdo con el IMC y su implicación negativa en la salud se han hecho con fundamento en estudios de poblaciones primordialmente caucásicas y económicamente favorecidas. Por consiguiente, su aplicación en países con otros orígenes étnicos o en vías de desarrollo puede ser limitada, o bien, tener diferentes puntos de corte del IMC con riesgo de morbilidad o mortalidad. Aunque no existen muchos es-

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD Y RIESGO ASOCIADO DE COMORBILIDADES

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo de comorbilidades
Peso bajo	< 18.5	Bajo
Normal	18.5-24.9	Promedio
Sobrepeso	≥ 25	
Pre-Obeso	25-29.9	Aumentado
Obesidad clase 1	30-34.9	Moderado
Obesidad clase 2	35-39.9	Intenso
Obesidad clase 3	≥ 40	Muy intenso

Tomado de referencia 2.

tudios que hayan evaluado esta posibilidad, se ha demostrado que tanto en países asiáticos como en México, el riesgo de padecer enfermedades crónicas inicia a partir de un IMC de 23 kg/m².⁶ Por otra parte, otros autores han encontrado que el IMC no es una medida de riesgo útil en personas con talla baja (≤ 150 cm en mujeres y ≤ 160 cm en hombres), condición en la que puede encontrarse un porcentaje significativo de la población latinoamericana y que llega a ser de 20% en la población mexicana.⁷

Estos hallazgos hacen suponer que las definiciones existentes de IMC para diagnosticar obesidad y establecer su riesgo de comorbilidades no son universalmente aplicables. Es más, en países con bajo ingreso, existen otras condiciones que pueden afectar la relación entre el IMC y la aparición de enfermedades asociadas, como, por ejemplo, la desnutrición. Sin embargo, mientras se cuenta con estudios a gran escala que identifiquen en forma más específica otros puntos de corte del IMC o algún otro parámetro de antropometría, se recomienda emplear la clasificación de obesidad y sus riesgos asociados de comorbilidad descritos por la OMS para establecer los lineamientos de estudio y manejo de pacientes obesos.

EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos 20 a 30 años se ha presenciado un incremento en la obesidad, no sólo en aquellos países con altos ingresos, sino también en regiones con alta prevalencia de desnutrición como Latinoamérica, Asia y algunas áreas de África. En la última década, diversos países han visto duplicada o triplicada la prevalencia de obesidad, lo que ha convertido a esta enfermedad en un problema de salud global, con involucro de todos los grupos etarios.^{1,2}

Los EUA han sido testigo de un crecimiento acelerado en el peso de su población en los últimos 40 años, de

tal manera que el porcentaje de personas con sobrepeso aumentó de 45 a 65%, mientras que el de obesidad incrementó de 13 a 31%.⁸ Además, entre los años de 1986 a 2000, el porcentaje de individuos con IMC ≥ 40 mg/kg² (obesidad mórbida) se multiplicó por 4, mientras que el de IMC ≥ 50 mg/kg² (superobesidad) lo hizo por 5.⁹ Esta tendencia también ha sido identificada en niños y adolescentes, alcanzando prevalencias de obesidad de 10-16% entre los dos a 19 años de edad; y siendo todavía mayor en el grupo de adolescentes México-Americano (12 a 19 años de edad) que tiene prevalencias de 28% en hombres y 19% en mujeres.¹⁰ En México, la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 mostró que 36% de las mujeres y 41% de los hombres tienen sobrepeso, mientras que las cifras correspondientes para obesidad fueron 29 y 19%, respectivamente.⁶ Estos datos pueden resumirse de la siguiente manera: más de una tercera parte de la población mexicana adulta tiene sobrepeso y casi una cuarta parte padece obesidad. Los niños y adolescentes entre 10 y 17 años de edad también han sido afectados, con prevalencias de 9 a 15% en hombres y de 7 a 11% en mujeres, de acuerdo con un análisis reciente en el cual también se identificó que las poblaciones de la Ciudad de México y en particular las del norte del país son las más afectadas.¹¹ Incrementos similares en la proporción de personas con obesidad han sido descritos en muchos otros países, tales como Canadá,¹² Brasil,^{13,14} Chile,¹⁵ España,¹⁶ China^{14,17} y Japón.¹⁸

Ante la creciente tendencia en el sobrepeso y obesidad en múltiples regiones del orbe, se recomienda la medición del IMC en todos los pacientes que sean atendidos por el especialista en gastroenterología, como estrategia para la oportuna identificación y tratamiento, así como para el registro y futuro análisis de estos problemas. Esta medición debe tener también como intención prevenir el desarrollo de sobrepeso en

CUADRO 2
COMPLICACIONES MÉDICAS NO GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A OBESIDAD

Endocrino/metabólicas	Resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome de ovarios poliúísticos, hiperuricemia, hiperparatiroidismo
Cáncer	Próstata, mama, cérvicouterino, endometrio, riñón
Cardiovasculares	Hipertensión, síndromes coronarios, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión pulmonar, evento cerebrovascular isquémico, tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar), insuficiencia venosa de miembros pélvicos
Posquirúrgicas	Atelectasias, neumonía, tromboembolia venosa
Gineco-obstétricas	Irregularidad menstrual, infertilidad, hipertensión asociada a embarazo, diabetes gestacional, parto complicado/cesárea, malformaciones en el producto
Genitourinarias	Incontinencia urinaria
Musculosqueléticas	Osteoartrosis, gota, lumbalgia, síndrome del túnel del carpo, fascitis plantar
Neurológicas	Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri)
Oftalmológicas	Cataratas
Postquirúrgicas	Atelectasias, neumonía, tromboembolia venosa
Psicosociales	Depresión, trastornos emocionales, trastorno por atracón, distorsión de la imagen corporal, menor calidad de vida, estigmatización, discriminación, ausentismo laboral
Respiratorias	Neumopatía restrictiva, síndrome de hipoventilación del obeso, síndrome de apnea obstructiva del sueño

Modificado de referencias 3, 4 y 19.

aquellos pacientes con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, mediante el consejo y recomendaciones pertinentes.

COMPLICACIONES MÉDICAS DE LA OBESIDAD

Comorbilidades no gastrointestinales asociadas a obesidad

Las consecuencias clínicas de la obesidad son diversas e incluyen la duplicación de la mortalidad comparada con personas que tienen IMC entre $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, así como la aparición de múltiples enfermedades crónicas, algunas de las cuales pueden afectar seriamente la calidad de vida, o bien, reducir la expectativa de la misma.³ En el *cuadro 2* se enlistan las enfermedades que ocurren en asociación con la obesidad.^{3,4,19} Los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a estas enfermedades son complejos y guardan estrecha relación con aquellos que son intrínsecos a la aparición de la obesidad, por lo que no serán discutidos en el presente trabajo; baste mencionar la existencia de un estado proinflamatorio crónico y de resistencia a la insulina.

Comorbilidades gastrointestinales asociadas a obesidad

La obesidad confiere riesgo de padecer múltiples afecciones del tracto gastrointestinal, a tal grado, que casi

cualquier órgano puede verse involucrado. En el *cuadro 3* se anotan las enfermedades con sus correspondientes riesgos en pacientes obesos.²⁰⁻²⁶ Los estudios revisados en este cuadro son principalmente de cohorte o metaanálisis en los que se comparó pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, con aquéllos con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, excepto para la esteatosis hepática y esteatohepatitis (NAFLD y NASH, respectivamente, por sus siglas en inglés: “nonalcoholic fatty liver disease” y “nonalcoholic steatohepatitis”), en donde no se cuenta con estudios de esta índole y se expresan los porcentajes de pacientes con obesidad que son afectados de acuerdo a los diversos estudios analizados. Es conveniente señalar que el riesgo para desarrollar algunas enfermedades es limítrofe desde el punto de vista estadístico y puede no ser de significancia clínica ($RM < 2.2$).²⁷ De cualquier modo, el médico deberá estar atento a los posibles síntomas y signos de las enfermedades gastrointestinales que han sido asociadas a la obesidad para poder reconocerlas y tratarlas con oportunidad. Las patologías crónicas más comunes que puedan modificarse favorablemente mediante el tratamiento de la obesidad, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa, serán motivo de un análisis más extenso en este manuscrito. Por otra parte, el reconocimiento de la obesidad permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer o desarrollar enfermedades gastrointestinales más graves

CUADRO 3
ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A OBESIDAD

Porción del tracto GI	Enfermedad	Riesgo*
Esófago ²⁰	ERGE	RM 1.94 (1.46-2.56)
	Adenocarcinoma de esófago	RM 2.78 (1.85-4.16)
Hígado ²¹	Esteatosis/NAFLD	30-95%
	Esteatohepatitis/NASH	20%
Páncreas / Vía biliar	Pancreatitis aguda ²²	RM 4.5 (1.4-14.3) M RM 8.1 (1-62.1) H
	Pancreatitis aguda grave ²³	RM 2.9 (1.8-4.6)
	Adenocarcinoma pancreático ²⁴	RR 1.19 (1.1-1.29)
	Colelitiasis ²²	RM 4.5 (3.3-6.6) M RM 4.9 (2.4-10.0) H
	Cáncer de vesícula ²⁵	RR 1.78**
	Otras	Incontinencia fecal ²⁶ Cáncer de colon ²⁵

M: mujeres, H: hombres.

* Expresado como razón de momios (RM) o riesgo relativo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza (95%) y en frecuencias de afectación en pacientes con obesidad. ** No se dispone de IC 95% en la publicación. *** En este estudio la cohorte evaluada sólo incluyó mujeres.

como ocurre en la pancreatitis aguda, donde incluso se ha propuesto a la obesidad, determinada por el IMC, como uno de los criterios pronósticos a la admisión de los enfermos.²³ En estos casos hay coincidencia de un escenario proinflamatorio crónico (obesidad) y otro agudo (pancreatitis). El mecanismo por el que los pacientes obesos son más susceptibles a la inflamación pancreática de mayor magnitud no se ha establecido, pero no parece estar relacionado con una señal inflamatoria dependiente de leptina y puede guardar relación con la mayor distribución de grasa visceral.^{28,29}

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Tratamiento no Quirúrgico de la Obesidad

Terapia Dietética. La terapia dietética es la piedra angular en el tratamiento de la obesidad y se fundamenta en la pérdida ponderal generada al alcanzar un balance energético negativo, reconociendo que la disminución de sólo 5-10% del peso corporal es suficiente para obtener un beneficio clínico.³⁰ Aunque el mayor conocimiento y aplicación de la terapia dietética corresponden a los especialistas en nutrición, el gastroenterólogo debe conocer las principales modalidades de ésta, para poder ser partícipe en la elección terapéutica más apropiada para cada paciente.

Los lineamientos de los NIH establecen que la ingesta calórica debe reducirse moderadamente hasta lograr la pérdida de peso lenta, pero progresiva, evitando el uso de dietas con alta restricción calórica y ajustando el contenido dietético para minimizar el riesgo cardiovascular;³ sin exponer al paciente a un déficit nutricional potencial como consecuencia de la restricción calórica. Se recomienda que durante los primeros seis meses de iniciado el tratamiento dietético se disminuya el peso 10%, y se mantenga este descenso durante un plazo largo (≥ 1 año). La magnitud del descenso deberá ser de 0.5-1 kilo por semana, durante los primeros seis meses. Para obtener mayor reducción de peso, una vez logrado este objetivo, se requieren ajustes que permitan un nuevo balance energético negativo, dado que la menor masa corporal disminuye también el requerimiento energético; o en su defecto, se dará paso a un régimen dietético de mantenimiento, que en condiciones óptimas deberá ser acompañado por un programa de ejercicio, psicoterapia, y contacto estrecho con el paciente, dado el bajo apego durante este periodo.

En los pacientes con obesidad, el déficit calórico recomendado oscila entre 500-1,000 kcal/día.³ Las principales modalidades de restricción calórica son la dieta muy baja en calorías, cuando se consumen < 800 kcal/día; la dieta baja en calorías, que implica el consumo de 800-1,500 kcal/día; así como la dieta con déficit balan-

ceado, que proporciona $\geq 1,500$ kcal/día. Aunque la mejor manera de estimar el déficit calórico se basa en el cálculo del gasto energético basal (lo que permite establecer un déficit adecuado a los requerimientos de cada paciente), este método es poco práctico, y se puede calcular la proporción de kcal/día del plan dietético de acuerdo al peso del paciente, tal como se muestra en el cuadro 4.⁴

En diversos estudios se ha demostrado que la dieta baja en calorías es un tratamiento efectivo a corto y largo plazo, que de acuerdo con los resultados de un meta-análisis, logra reducción de 6.3 kg (IC95% 3.5-9) a un año.³¹ Aunque la dieta muy baja en calorías ocasiona mayor reducción a corto plazo (≈ 13 kg en un estudio), no existe diferencia significativa a un año,³¹ además de que con esta restricción se expone al paciente a deficiencias nutricionales o complicaciones asociadas a la reducción rápida de peso (i.e. coledlitiasis).^{3,4}

La composición de macronutrientes en la dieta puede ser, a grandes rasgos, de dos maneras: dieta baja en grasas (contenido de lípidos $\leq 30\%$) o dieta baja en carbohidratos (en general < 100 g/d, con contenido proteico variado).³² La primera es la más frecuente y la que se ha utilizado en los últimos 30 años, asociada a programas de salud cardiovascular como el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NHCP) en los EEUU según el cual, la dieta diaria debe componerse de $\leq 30\%$ de grasa, $\approx 15\%$ de proteínas y $\geq 55\%$ de carbohidratos (% del consumo total de calorías).³³ Este tipo de dietas permite descenso de 5.3 kg (IC 95% 4.8-5.9) a un año, en comparación con control, de acuerdo con los resultados de un análisis sistemático,³¹ además de que reduce los niveles de colesterol LDL en mayor cuantía que otro tipo de dietas.³⁴

Aunque las dietas bajas en carbohidratos fueron diseñadas hace más de 30 años, su aplicación ocurrió en la

última década, ganándole terreno a la dieta baja en grasas en los últimos años. El beneficio de la dieta baja en carbohidratos es que brinda mayor saciedad y gusto por los alimentos, lo que puede mejorar el apego a la dieta y proporcionar mayor reducción de peso a corto plazo,³⁵ aunque puede ocasionar efectos secundarios como constipación, halitosis y diarrea, entre otros.³² Sin embargo, a largo plazo no se ha observado mayor reducción de peso, en relación con otras modalidades dietéticas; aunque sí han demostrado mejoría en los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, y colesterol HDL.^{31,34} Las dietas bajas en carbohidratos pueden ser cetogénicas o no, de acuerdo al grado de restricción que tengan de éstos. Un estudio reciente no demostró beneficio en la resistencia a la insulina en la dieta cetogénica, y sí se observaron complicaciones metabólicas, por lo que ésta no se recomienda.³⁶ El enfoque de la dieta baja en carbohidratos ha llevado al desarrollo de dietas que favorecen el consumo de alimentos con un índice glicémico bajo (alimentos que generan una menor área bajo la curva de glicemia en relación con el tiempo), lo que disminuye la secreción de insulina y mejora su sensibilidad. Esta modalidad dietética parece prometedora, e inclusive, un estudio reciente demostró que una dieta con índice glicémico bajo es tan efectiva como la dieta baja en carbohidratos para reducción de peso a corto plazo.³⁷

En términos generales, se recomienda prescribir una dieta baja en calorías con composición baja en grasas o baja en carbohidratos, según las necesidades de cada individuo. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular se sugiere la administración de la primera; mientras que en pacientes con datos francos de resistencia a la insulina podría implementarse la segunda. Además, se sugiere favorecer el consumo de alimentos con índice glicémico bajo, para lo cual se necesitará consejo por un especialista en nutrición.

Terapia farmacológica. Existen diversos fármacos que han sido empleados para favorecer la reducción de peso, mismos que se clasifican en aquéllos que suprimen el apetito y los que disminuyen la absorción de nutrientes. Entre los primeros se encuentran los agentes con actividad noradrenérgica y serotoninérgica de manera aislada, que han caído en desuso por sus efectos secundarios o pérdida del efecto a largo plazo (i.e. fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión; y fluoxetina, sertralina; respectivamente); y aquellos con actividad noradrenérgica y serotoninérgica mixta, tal como la sibutramina. Entre los segundos se encuentra el orlistat, un inhibidor de lipasa que evita la absorción de aproxi-

CUADRO 4

CONSUMO DIARIO DE CALORÍAS SUGERIDO DE ACUERDO CON EL PESO DEL PACIENTE

Peso (kg)	Consumo sugerido de energía (kcal/día)
70-90	1,000
91-113	1,200
114-135	1,500
136-158	1,800
≥ 159	2,000

madamente 30% de los triglicéridos en la dieta. Los dos últimos medicamentos han recibido la aprobación de FDA para el tratamiento de la obesidad.³⁰

En un metaanálisis que evaluó la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes que tenían intervención dietética, se analizaron diversos agentes en comparación con placebo. En lo referente a la sibutramina, en estudios con duración de aproximadamente un año (n = 5) se encontró favorecido el grupo activo con mayor reducción de peso de 4.5 kg (IC95% 3.6-5.3). En estos estudios los pacientes con enfermedad cardiovascular fueron excluidos y se identificó elevación modesta en los niveles de presión arterial y frecuencia cardíaca. Cuando se analizó el orlistat, se observó que a un año (n = 22 estudios) este fármaco favorece la reducción de peso en 2.9 kg (IC 95% 2.3-3.5). Los eventos adversos observados con mayor frecuencia fueron: diarrea, flatulencia, distensión y dolor abdominal, y dispepsia.³⁸ El beneficio en las complicaciones cardiovasculares y metabólicas, no ha sido consistente para ambos fármacos.

El rimonabant, un bloqueador del receptor 1 de cannabinoides, parece otra alternativa farmacológica adecuada. Un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo demostró que este fármaco es efectivo en lograr reducción de peso, así como mejoría en los niveles de triglicéridos y colesterol HDL, en un periodo de un año. Además una fase de mantenimiento extendida a dos años evidenció persistencia del efecto, con tolerancia y seguridad adecuados, observándose principalmente náusea, depresión y trastornos afectivos como principales complicaciones.³⁹

En conclusión, la terapia farmacológica para pacientes con obesidad deberá siempre acompañarse de medidas de tratamiento dietético (y de preferencia también de ejercicio y terapia psicológica), favoreciendo la administración de sibutramina y orlistat, según las preferencias y complicaciones presentes en cada paciente. Su administración debe ser considerada no sólo en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m², sino también en aquéllos con IMC ≥ 27 kg/m² si presentan comorbilidades.³ El uso de la sibutramina debe limitarse a pacientes sin enfermedad cardiovascular. El rimonabant se ha propuesto como una alternativa novedosa y efectiva (aprobado recientemente por la Unión Europea) para el tratamiento de obesidad y sus complicaciones metabólicas. A pesar de que la evidencia con respecto a su utilidad es consistente, aún se requiere la realización de más estudios para poder hacer recomendaciones finales.

Ejercicio. La terapia física mediante ejercicio no es efectiva para reducir de manera intencionada el peso en los pacientes con obesidad. Sin embargo, aunado a un programa dietético, el ejercicio moderado (i.e. caminar a 5 km/horas durante 37 minutos/día) puede contribuir con la pérdida de aproximadamente 150 kcal/día.³ Además, el ejercicio favorece el mantenimiento de la reducción de peso a largo plazo,³⁰ a la vez que disminuye la pérdida de masa magra, mejora la sensibilidad a la insulina, incrementa la función cardiorrespiratoria y disminuye los factores de riesgo para un evento cardiovascular adverso.⁴ También pueden esperarse beneficios en el aspecto psicológico, aunque esto no se ha demostrado claramente como un efecto independiente de la pérdida de peso.⁴

Antes de iniciar un programa de ejercicio deberá evaluarse detenidamente la función cardiopulmonar de acuerdo a un interrogatorio dirigido y realizar pruebas diagnósticas específicas (i.e. electrocardiograma, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria, gasometría arterial, prueba de esfuerzo) en los casos necesarios. Deberá valorarse la necesidad de un programa con supervisión cardiopulmonar en pacientes con diversos factores de riesgo para eventos cardiovasculares adversos, especialmente si padecen obesidad mórbida o superobesidad, y en aquéllos con mayor edad; por otra parte, deberán buscarse modalidades de terapia física que no tengan efectos adversos en las articulaciones. En consecuencia, la modalidad de ejercicio más apropiada será decisión conjunta de las preferencias del paciente y los riesgos potenciales de acuerdo a la valoración médica. El programa de ejercicio deberá ser iniciado a intensidad baja, e incrementarse de manera paulatina, de acuerdo a la capacidad funcional del paciente. Se persigue como objetivo realizar ejercicio regular durante 30-45 minutos al día, por cinco días a la semana.³ La repartición del tiempo dedicado al ejercicio en varios períodos diarios parece favorecer el apego. Se sugiere también incrementar el gasto de energía en las actividades cotidianas, como, por ejemplo: subir escaleras, caminar al trabajo o durante las actividades habituales.⁴

Tratamiento quirúrgico de la obesidad

Desde mediados del siglo pasado se han empleado diversos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, con base en la magnitud de la pérdida de peso, la capacidad para mantenerla, y la morbilidad y mortalidad asociadas a los procedimientos, sólo algunos de ellos han superado la prueba del

tiempo. En la actualidad la cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo y puede clasificarse en tres tipos de acuerdo con si su mecanismo predominante de acción se dirige a: 1) la restricción o reducción de la capacidad gástrica; 2) la limitación de la absorción y digestión de nutrientes; y 3) ambas, técnicas mixtas que combinan en grado variable restricción o malabsorción.

El desarrollo de la cirugía laparoscópica ha permitido que la cirugía bariátrica pueda realizarse por esta vía en un gran número de enfermos, permitiendo una estancia hospitalaria más breve, un tiempo de recuperación laboral más rápido y reducción en las complicaciones.^{40,41}

Restritivo. Estos procedimientos se realizan en 30% de los casos. La técnica más usada corresponde a la banda gástrica ajustable (BGA). Consiste en la colocación sobre la porción superior del estómago de un anillo de "silastic" en forma circunferencial que está provisto de un cojinete graduable en su interior, comunicado a un reservorio que se implanta de manera subcutánea, donde al inyectar solución salina se modifica el diámetro interno de la banda y con ello el orificio de salida del reservorio gástrico para producir la restricción deseada. Este procedimiento ha sufrido varias modificaciones, en particular se han diseñado diversos modelos de bandas y se ha cambiado la posición en la que se coloca con respecto al estómago. Otras medidas restrictivas incluyen la gastroplastia horizontal y la vertical en banda (GVB).

Malabsortivo. Este tipo de cirugía bariátrica es la menos empleada, ya que corresponde sólo a 5% de los casos. La intervención característica es la derivación biliopancreática (DBP) que tiene dos variedades: 1) clásica con gastrectomía subtotal dejando un remanente de alrededor de 250 cc que se une al íleon en forma término-lateral; y 2) la modificada con "switch" duodenal que preserva el píloro a través de una anastomosis duodeno-ileal y que tiende a emplear asas intestinales comunes más largas que en la clásica. Otra derivación usada antes era la yeyunoileal que dejaba sólo 45 cm de intestino útil (35 cm de yeyuno proximal y 10 cm de íleon distal) y que por sus efectos adversos se descarta como una posibilidad terapéutica.

Mixto. Los procedimientos mixtos de cirugía bariátrica son los más usados en la actualidad (65%). La derivación gastroyeyunal en Y de Roux (DGYR) consiste en la creación de un reservorio gástrico pequeño (alrededor de 25 a 30 cc) a nivel del estómago proximal, en general localizado en curvatura menor, comunicado a yeyuno a través de una anastomosis de aproximadamente 1 cm de diámetro. El resto del estómago

permanece desfuncionalizado en su posición anatómica habitual.

Indicaciones de la cirugía bariátrica y su beneficio en el tratamiento de la obesidad. En la actualidad, un procedimiento quirúrgico de obesidad está indicado en pacientes que tienen un IMC ≥ 40 kg/m², y en cualquiera con un IMC ≥ 35 kg/m² si presenta complicaciones asociadas a alta morbilidad y mortalidad, cuando otros métodos de reducción de peso han fallado. Entre los beneficios que la cirugía bariátrica puede ofrecer a estos pacientes, destacan los siguientes: remisión de la diabetes mellitus y/o síndrome metabólico hasta en 77% de casos, resolución de la hipertensión arterial hasta en 62%, mejoría en la dislipidemia en más de 70% y desaparición del síndrome de hipoventilación pulmonar o apnea obstructiva del sueño en alrededor de 87%. Se estima que el riesgo cardiovascular disminuye en más del 20% aun cuando no existen estudios que hayan evaluado esto con metodología apropiada. Otras de las ventajas son mejoría en los síntomas de osteoartritis, incontinencia urinaria, infertilidad y calidad de vida.⁴² Además, la cirugía bariátrica no sólo ha demostrado mejorar las comorbilidades asociadas a obesidad, sino también disminuir la mortalidad en 33%, según un estudio de casos y controles con 15 años de seguimiento.⁴³

El tipo de procedimiento que debe realizarse depende de las preferencias del cirujano y paciente, así como de las comorbilidades y del grado de reducción de peso que se requiera. En general, de los procedimientos principales puede decirse que la DBP es la que mayor pérdida de peso brinda a un año (51.9 kg, IC 95% 45.1-58.7), seguida de la DGYR (43.4 kg, IC 95% 41.2-43.4), y después la GVB (32.1 kg, IC 95% 29.9-34.4) y BGA (30.1 kg, IC 95% 27.9-32.4) que tienen menor efectividad.⁴⁰ El grado de beneficio sobre las comorbilidades también se estratifica de manera similar. En un estudio de una cohorte quirúrgica seguida por 10 años se confirmó la superioridad de la DGYR sobre GVB y BGA con respecto a disminución de peso y mejoría de las comorbilidades.⁴⁴ Estos hallazgos, aunados a que la DBP es la que se asocia con mayores complicaciones metabólicas y nutricionales, establecen que la DGYR es la técnica de elección.

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

La cirugía bariátrica conlleva un riesgo inherente para diversas complicaciones, en particular de tipo mecánico, que pueden variar según la técnica utilizada y el tiem-

po de evolución. Por lo tanto, es de vital importancia para el gastroenterólogo conocer los tipos de cirugía bariátrica y reconocer las modificaciones anatómicas en cada uno de ellos, en particular, cuando sea posible, discutir de manera individual cada caso con el cirujano y revisar los estudios de imagen con los que ya cuente. Todo esto permitirá identificar con mayor precisión las complicaciones y hacer una mejor evaluación endoscópica.

Secundarias a procedimientos restrictivos

Los pacientes sometidos a procedimientos restrictivos como el uso de la banda gástrica con frecuencia buscan atención médica por náusea y vómito. Este último se presenta en alrededor de 20% de los casos y puede ser secundario a la reducción gástrica que no permite tolerar los grandes bolos de alimento a los que los pacientes están habituados a consumir. Otra manifestación frecuente es la disfagia (5-18%) producida por la dilatación del reservorio gástrico dada por una banda muy ajustada o que se deslizó de su posición original, por lo tanto es conveniente seguir a los enfermos con estudios contrastados periódicos que permitan identificar la complicación antes de dar síntomas. En forma más tardía y menos común (1-3%) la banda puede producir erosión y penetrarse al estómago originando dolor epigástrico y hematemesis, pero los signos típicos de perforación están generalmente ausentes, es más, en etapas iniciales pueden producirse úlceras en el estómago con dolor e intolerancia gástrica que responde a tratamiento conservador que consiste en desinflar la banda o retirarla por vía endoscópica o laparoscópica.⁴⁵⁻⁴⁷

Secundarias a procedimientos malabsortivos y mixtos

Complicaciones nutricionales y metabólicas. La cirugía bariátrica ha sido catalogada por algunos autores como un modelo de desnutrición programada, especialmente cuando se realizan procedimientos que llevan a la malabsorción (i.e. DBP y DGYR), pero también pueden observarse a corto o largo plazo después de cualquier otro tipo de cirugía.⁴⁸ Las deficiencias nutricionales que pueden observarse son producto tanto del procedimiento quirúrgico, como de los hábitos dietéticos de cada paciente. Aunque se ha identificado absorción deficiente de múltiples nutrientes, incluyendo proteínas, grasas, carbohidratos, electrolitos y algunos oligoelementos; las principales complicaciones con trascendencia clínica son

anemia por deficiencias de hierro y otras vitaminas, y alteraciones en el metabolismo del calcio.

Las causas por las cuales ocurren deficiencias nutricionales están relacionadas con el tipo de cirugía, y por supuesto, varían para cada elemento en déficit, dependiendo de su mecanismo y sitio principal de absorción. En general, los siguientes procesos de la digestión y absorción se alteran en los pacientes con cirugía bariátrica: hay menor exposición a medio ácido y mezcla de alimentos, deficiencias de factor intrínseco y pepsina, inadecuada combinación del bolo alimenticio con enzimas pancreáticas y secreción biliar (digestión alterada), así como exclusión de áreas proximales del intestino delgado con mayor capacidad absorptiva; además puede existir consumo subóptimo de nutrientes y vómito incoercible o diarrea asociadas al procedimiento en forma directa o indirecta como la malabsorción por sobreplabación bacteriana, condiciones que contribuyen a afectar el estado nutricional de los pacientes.⁴⁹ En el caso de la DGYR las principales deficiencias observadas son de hierro, vitamina B₁₂, folatos y calcio; mientras que en la DBP también ocurren deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), y electrolitos.^{48,50} Es importante investigar deficiencias nutricionales antes del procedimiento quirúrgico, dado que se ha identificado anemia y deficiencia de hierro en casi una cuarta parte y la mitad de los pacientes, respectivamente; así como niveles bajos de vitamina D en 68% y de tiamina en 29% de los casos.⁵¹

La desnutrición calórico-proteica es una complicación poco frecuente pero grave que ha llegado a observarse hasta en 12% de pacientes con DBP, especialmente en aquellos con un canal común (distal a anastomosis yeyuno-ileal) corto (50 cm).⁵² La hipoalbuminemia y pérdida de peso excesivos son datos de alarma que el clínico deberá vigilar para su oportuna identificación.

La anemia llega a afectar a 37-54% de los pacientes con DGYR o DBP después de dos años del procedimiento, notándose deficiencia de hierro en menos de la mitad del total de éstos, y niveles bajos de vitamina B₁₂ y folatos en 12-40% y 18% de los casos, respectivamente.^{53,54} En cuanto al metabolismo óseo, se ha identificado elevación de fosfatasa alcalina, disminución en los niveles de calcio sérico y 25(OH) vitamina D;⁵⁵ así como elevación en los niveles de hormona paratiroidea en 29% de pacientes sometidos a DGYR,^{56,57} porcentaje que es todavía mayor en pacientes con DBP.⁵⁸ Inclusive, algunos autores han encontrado incremento en marcadores de resorción y menor densidad ósea durante el seguimiento de estos pacientes.^{59,60} Sin embargo, no en todos los es-

CUADRO 5
VALORACIÓN METABÓLICA Y DE NUTRIENTES PREVIA Y A DIFERENTES TIEMPOS DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Anual
QS	X	X	X	X	X	X	X
Mg	X	X	X	X	X	X	X
PFH	X	X	X	X	X	X	X
TP	X	X	X	X	X	X	X
BH	X	X	X	X	X	X	X
Perfil de Fe	X		X	X	X	X	X
Vit B ₁₂	X		X	X	X	X	X
Ac. Fólico	X		X	X	X	X	X
Ca y P	X	X	X	X	X	X	X
Vit D	X			X	X	X	X
PTH				X	X	X	X
DMO				X		X*	X*

QS: química sanguínea, Mg: magnesio, PFH: pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina total y directa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina), TP: tiempo de protrombina, BH: biometría hemática, perfil de Fe: perfil de hierro, Vit B₁₂: vitamina B₁₂, Ca: calcio, P: fósforo, Vit D: 25-hidroxivitamina D, PTH: hormona paratiroidea, DMO: densitometría ósea.

* En pacientes cuya densitometría previa sea anormal o se demuestre disminución en el seguimiento.

tudios que han evaluado el metabolismo óseo se ha identificado deterioro.^{61,62} Es conveniente tomar en cuenta que la posible deficiencia de vitamina D antes del procedimiento y el aporte de suplementos de calcio y vitamina D puedan alterar estos resultados. En consecuencia, la asociación causal entre cirugía bariátrica y alteraciones del metabolismo del calcio y osteoporosis es todavía controversial.

La prevención de estas complicaciones nutricionales y metabólicas se basa en el seguimiento estrecho mediante evaluaciones clínicas periódicas, estudios de laboratorio y gabinete, además de la administración de suplementos nutricionales profilácticos que incluya un multivitamínico. Desde el punto de vista del procedimiento quirúrgico, se sugiere que el canal común distal a la anastomosis yeyuno-ileal tenga por lo menos 100 cm, evitando así una malabsorción excesiva. Deberá hacerse énfasis en la identificación y corrección de deficiencias nutricionales antes del procedimiento quirúrgico. Debido a que la mayoría de las deficiencias ocurren en el primer año, el seguimiento debe ser más estrecho durante el mismo. Una estrategia de seguimiento para estas complicaciones se muestra en el cuadro 5. Los suplementos nutricionales profilácticos deberán incluir los siguientes elementos: hierro (40-65 mg de hierro elemental), vitamina B₁₂ (350-500 mcg/día), ácido fólico (1 mg/día), calcio (1,200-1,500 mg/día de calcio elemental), vitamina D (800-1000 U/día); así como

vitaminas A, E y tiamina, y zinc. La administración de calcio y vitamina D deberá ajustarse hasta lograr mantener niveles de 25 (OH) vitamina D entre 25 y 45 UI/mL y hormona paratiroidea en límites normales.^{52,63}

El tratamiento de las deficiencias que puedan desarrollarse es similar al de pacientes sin el antecedente de cirugía bariátrica, aunque debe considerarse que con frecuencia se requiere la administración de dosis más altas a las empleadas de manera habitual y seguimiento estrecho posterior. Si se identifica falla al tratamiento por vía oral, deberán administrarse los suplementos por vía parenteral, según cada caso.

Fístulas, dehiscencia de anastomosis, obstrucción intestinal y estenosis: las fístulas y dehiscencia son las complicaciones más frecuentes y graves de la anastomosis gastro-yeyunal que pueden manifestarse como salida de contenido gástrico a nivel del drenaje o dar lugar a sepsis abdominal e incluso muerte. Se informa una incidencia de 1-6 % para las primeras, siendo más frecuentes en procedimientos laparoscópicos. Suelen aparecer dentro de los primeros 10 días del postoperatorio y la mayoría pueden detectarse por estudios radiológicos contrastados. Existe cada vez más experiencia en su manejo endoscópico mediante la aplicación de sellantes, realización de gastrostomía percutánea guiada y drenaje percutáneo de colecciones residuales.^{49,64,65}

La obstrucción intestinal se presenta con una incidencia entre 1.3 y 3.5% del grupo de pacientes con anasto-

mosis gastroyeyunal laparoscópica. La etiología más común es la presencia de hernias internas que aparecen después de tres meses, adherencias que pueden aparecer antes, y con menor frecuencia también se puede presentar intususcepción de la entero-enteroanastomosis. Los procedimientos laparoscópicos condicionan menor incidencia de adherencias, lo cual se relaciona con el riesgo de hernias internas. El diagnóstico de hernia interna puede requerir además de estudios radiológicos contrastados, de tomografía computada para evaluar el asa biliarpancreática y el estómago excluido.^{49,64,66}

Una de los motivos más comunes de consulta al gastroenterólogo lo constituye la estenosis de la anastomosis gastroyeyunal que se presenta entre 3 y 27% de los pacientes. Se manifiesta por intolerancia para alimentos sólidos, disfagia, y mayor pérdida de peso. En los estudios radiológicos gastrointestinales con material de contraste se puede observar dilatación del reservorio gástrico y retardo en el vaciamiento del medio. El diagnóstico por endoscopia identifica la zona de estenosis, que durante el mismo procedimiento puede dilatarse con balones y resolverse la complicación. En casos extremos puede emplearse electro-cauterio para ampliar el diámetro de la anastomosis.^{49,64,67}

Hemorragia. Durante el postoperatorio inmediato, los pacientes a quienes se les practica DGYR pueden presentar (0.8-3.2% de los casos) hemorragia de tubo digestivo alto. Los sitios más frecuentes de hemorragia son la anastomosis gastroyeyunal, las líneas de sección del estómago y la yeyuno-yeyunoanastomosis. Esta hemorragia, como la encontrada en otro tipo de intervenciones en las que se emplea sutura mecánica, ceden espontáneamente en las primeras 24 a 48 horas y puede no requerirse una exploración endoscópica. En el periodo tardío, la causa más frecuente de sangrado de tubo digestivo alto es la presencia de úlceras marginales en la gastroyeyunoanastomosis, aunque también el sangrado puede resultar de gastritis o úlcera en el estómago excluido o el duodeno. Ante las dificultades para la evaluación endoscópica del estómago excluido, se recomienda a los pacientes evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos u otras sustancias ulcerogénicas y deben administrarse bloqueadores de la bomba de protones ante la aparición de sintomatología que sugiera enfermedad ácido-péptica.^{49,68} Algunos autores recomiendan la realización de endoscopia en todos los pacientes que serán sometidos a un procedimiento bariátrico, así como la erradicación del *Helicobacter pylori* en caso de identificarse éste, como una medida para prevenir alguna complicación péptica en el postoperatorio.⁶⁹ Esta conducta

ha sido puesta en duda por un estudio que no encontró asociación entre la seropositividad para *H. pylori* y el desarrollo de úlcera gástrica durante el postoperatorio;⁷⁰ por lo que no puede establecerse una recomendación general y cada caso deberá ser considerado de manera particular.

Otras complicaciones gastrointestinales

El síndrome de “dumping” o vaciamiento rápido es una de las complicaciones más comunes en las cirugías derivativas gástricas que en general no ofrece problemas de manejo, ya que la adecuación dietética incluso puede favorecer el menor consumo de alimentos ricos en carbohidratos. Por otra parte, el riesgo de desarrollar colelitiasis es mayor en pacientes obesos y se incrementa aún más después de la cirugía por la rápida reducción de peso. El manejo profiláctico de esta complicación es controversial. En casos de DBP se ha aceptado la colecistectomía concomitante en forma rutinaria, pero con otras técnicas de cirugía bariátrica esta conducta es controversial.⁷¹ Se ha propuesto hacerla en forma selectiva en los casos en que se identifica litiasis en el pre- o transoperatorio, mantener una conducta expectante y operar sólo los casos sintomáticos, o bien, administrar ácido ursodesoxicólico posterior a la cirugía bariátrica para prevenir el desarrollo de litiasis. Hasta la fecha no existe evidencia que apoye una conducta definida para recomendar un manejo general de esta posible complicación.^{4,49}

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las afecciones más frecuentes en la consulta del gastroenterólogo. La mayoría de los estudios que han evaluado la asociación entre la obesidad y la ERGE han informado resultados positivos, más de la mitad de los pacientes con obesidad tienen síntomas de reflujo y en los casos con obesidad mórbida parece ser más frecuente el reflujo asintomático.^{72,73} Estos hallazgos han sido atribuidas al incremento en la presión intraabdominal, mayor predisposición al desarrollo de hernia hiatal, trastornos en el vaciamiento gástrico, menor presión del esfínter esofágico inferior, así como mayor frecuencia de relajaciones transitorias de este último.^{72,20} Un metaanálisis encontró que los individuos con sobrepeso u obesidad tenían síntomas de ERGE con mayor frecuencia (RM 1.43, IC95% 1.12-1.77; RM 1.94, IC95% 1.46-2.56; respectivamente), además de que se identificó mayor ries-

go de esofagitis, tanto en pacientes con IMC > 25 kg/m² (RM 1.76, IC 95% 1.15-2.67) como en aquéllos con IMC > 30 kg/m² (riesgo al menos dos veces mayor). De igual manera, la posibilidad de padecer adenocarcinoma de esófago fue mayor en pacientes con IMC > 25 kg/m² (RM 1.52, IC 95% 1.14-2.00), y aún más en los que presentaban un IMC > 30 kg/m² (RM 2.78, IC95% 1.85-4.16).²⁰ La asociación entre obesidad y esófago de Barrett (metaplasia intestinal del esófago: lesión premaligna para el adenocarcinoma de esófago) no ha sido completamente establecida, pero se ha informado que el riesgo de desarrollarlo en pacientes con historia de reflujo se incrementa de manera substancial en presencia de obesidad.⁷⁴

Recientemente, en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de mujeres, se demostró que el incremento de peso confiere mayor riesgo de ERGE, mientras que la reducción del mismo lo disminuye. El riesgo de padecer síntomas frecuentes de ERGE se encontró que va incrementándose conforme aumenta el IMC, inclusive en mujeres con peso normal (IMC entre 22.5 y 24.9 kg/m²) y se mantiene el riesgo en alrededor de 3 después de 30 kg/m² (IMC de 30-34.9 kg/m² con RM 2.92, IC 95% 2.35-3.62; IMC ≥ 35 kg/m² con RM 2.93, IC95% 2.24-3.85).⁷⁵ En este último grupo es probable que también aumente el reflujo, ya que según lo encontrado por otros autores, la ERGE es con mayor frecuencia asintomática en la población con obesidad mórbida, de acuerdo con evaluaciones hechas con pH-metría y endoscopia.⁷³

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en obesidad

En el tratamiento de esta enfermedad deberán seguirse los mismos lineamientos que para la población sin sobrepeso u obesidad. A pesar de que existe controversia en cuanto a la reducción de peso como medida para disminuir los síntomas de reflujo, la evidencia disponible sugiere que esta medida es de utilidad.⁷⁶

El papel de la funduplicatura en estos casos no está bien establecido, dado que al menos un estudio ha demostrado de manera independiente mayor posibilidad de falla terapéutica en pacientes obesos (40% para IMC ≥ 40 kg/m²).⁷⁷ La cirugía bariátrica indicada para el tratamiento de la obesidad ha mostrado ser útil para mejorar la ERGE, ya que también se espera que tenga un efecto mecánico antirreflujo, particularmente cuando se realiza la DGYR; por lo tanto, se ha sugerido que sea el procedimiento quirúrgico de elección en este grupo de

pacientes, aunque no existen estudios controlados que avalen este argumento.⁷² Dado que la ERGE es considerada una complicación de la obesidad, algunos autores sugieren que los pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² sean sometidos a cirugía bariátrica, en lugar de funduplicatura. En lo referente a los casos con IMC entre 30 y 35 kg/m² que no presentan comorbilidades, se puede considerar tanto la funduplicatura como el procedimiento bariátrico, individualizando la conducta en cada caso, mientras que la presencia de otras comorbilidades deberá favorecer a la cirugía bariátrica en virtud de tratar en forma anticipada la obesidad y sus complicaciones.⁷²

En síntesis, el tratamiento de la ERGE en obesidad es similar al de aquellos pacientes sin esta condición, además de considerar la reducción de peso como una medida de utilidad para disminuir los síntomas. Sin embargo, aunque no existe evidencia de estudios aleatorizados, en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² se recomienda la realización de un procedimiento bariátrico (que permite disminuir el reflujo gastroesofágico, tal como se ha descrito para la DGYR) inclusive en ausencia de otras complicaciones asociadas a obesidad que fuesen indicación para el mismo. En definitiva, ante un IMC ≥ 40 kg/m² no deberá realizarse funduplicatura por la posibilidad de falla terapéutica, sino proceder a una DGYR.

Esteatosis y esteatohepatitis

La enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa o NAFLD, es una afección crónica del hígado en la que se asocian varios componentes del síndrome metabólico. Se caracteriza histológicamente por esteatosis en el hígado, de gota gruesa o macrovesicular, aunque el espectro anatómico incluye desde la imagen conocida sólo como hígado graso hasta la esteatohepatitis o NASH que se diagnostica por inflamación y daño hepatocelular con o sin fibrosis, cambios que también pueden aparecer en sujetos sin obesidad.⁷⁸ El riesgo de progresión a cirrosis es muy bajo en pacientes sin cambios inflamatorios o fibróticos, pero en la presencia de éstos puede llegar a aparecer en 20% de los casos de NASH.⁷⁹ Algunos autores consideran que la mayoría de los pacientes con cirrosis criptogénica representan el resultado de la progresión de NASH a cirrosis,⁷⁸ además de que se ha supuesto que también tienen riesgo de padecer hepatocarcinoma de manera comparable al de cirrosis hepática asociada a virus de hepatitis C.⁷⁹

En la mayoría de los casos, la NAFLD es considerada primaria y presenta con alta frecuencia obesidad y/o ma-

nifestaciones propias del síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL e hipertensión), aunque puede tener causas secundarias, que deberán investigarse en todos los pacientes (nutrición parenteral total, lipodistrofia, disbetalipoproteinemia, infección por VIH, infección por virus de hepatitis C; drogas tales como glucocorticoides, estrógenos, amiodarona o tamoxifeno).^{78,81} Se ha establecido que el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico confiere 4 a 11 veces mayor riesgo de padecer NAFLD⁸⁰ y se le reconoce cada vez más como un “componente hepático” del síndrome metabólico.⁸¹

La obesidad, especialmente si está asociada a resistencia a la insulina, es por consiguiente el principal factor de riesgo para NAFLD,^{78,79,81} y se ha identificado a la obesidad visceral o centrípeta como la que confiere mayor riesgo.^{21,82} La obesidad visceral es la que con mayor frecuencia se asocia a resistencia a la insulina y a un estado proinflamatorio crónico, entre otras causas, por la mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y mayor producción de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-6, IL-1; así como menor producción de adiponectina, una adipocina asociada con mayor sensibilidad a la insulina y que inhibe la acumulación de grasa en el hígado.⁸¹ La consecuencia de estos cambios es una lipólisis esplácica aumentada, menor oxidación de ácidos grasos en el hígado y eventualmente peroxidación anormal de lípidos con el consecuente incremento en el estrés oxidativo. Estos cambios llevan a daño en los hepatocitos e infiltración por células inflamatorias, con activación de las células estelares y progresión a fibrosis y cirrosis.^{21,82}

La NAFLD se presenta en 70-80% de los individuos con obesidad⁸¹ y la NASH en aproximadamente 20% de ellos, llegando a ocurrir hasta en 33 a 70% con obesidad mórbida.²¹ Estas frecuencias son más altas en biopsias hepáticas de enfermos sometidos a cirugía bariátrica: esteatosis en 84-96%, esteatohepatitis (NASH) en 25-55%, fibrosis en 34-47% y fibrosis en puente o cirrosis en 2-12%.⁸³ Los factores de riesgo para progresión de NAFLD a NASH no están bien caracterizados. Sin embargo, diversas condiciones clínicas se han asociado, como son la presencia de diabetes u otras manifestaciones del síndrome metabólico, obesidad (especialmente si el IMC \geq 40 kg/m²), edad > 50 años y relación AST/ALT > 1.^{32,83,84} En estos casos, se refuerza la indicación de biopsia hepática para investigar cambios de esteatohepatitis y fibrosis.

Tratamiento de la esteatosis y esteatohepatitis

Puede considerarse a la NAFLD como una complicación de la obesidad, que eventualmente puede dar secuelas graves como cirrosis y carcinoma hepatocelular, de tal manera que es necesario llevar a cabo medidas terapéuticas para buscar su resolución o evitar su progresión. Tomando en cuenta las bases fisiopatológicas del incremento de peso y la resistencia a la insulina, la terapéutica en estos pacientes debe incluir medidas dirigidas a reducir el peso y mejorar la sensibilidad a la insulina.⁸⁴ Estas modalidades con fundamento teórico y de sentido común han sido comprobadas en algunos estudios, aunque la evidencia referente a la efectividad de las mismas es todavía controversial, entre otras cosas, debido a la falta de estudios aleatorizados y controlados, así como al escaso número de investigaciones con seguimiento de la lesión a largo plazo y mediante biopsia hepática. Entre los tipos de tratamiento que han buscado la reducción de peso y mejoría del síndrome metabólico destacan: terapia dietética, farmacológica y ejercicio para reducción de peso, cirugía bariátrica, sensibilizadores de insulina, hipolipemiantes, bloqueadores de TNF α , antioxidantes, agentes citoprotectores como ácido ursodesoxicólico o flebotomías.⁸⁴ Las modalidades terapéuticas que involucren intervenciones en la obesidad y el síndrome metabólico serán discutidas a continuación.

Como parte del abordaje de estos pacientes, se deberá documentar inicialmente la presencia de complicaciones del síndrome metabólico que requieran tratamiento específico, tales como dislipidemia (niveles elevados de triglicéridos y bajos de colesterol HDL), hipertensión u otras complicaciones cardiovasculares, e hiperglucemia o intolerancia a los carbohidratos. Como medida general, deberá insistirse en evitar el consumo de alcohol.

Medidas para reducción de peso. En lo referente a la terapia dietética, farmacológica y de ejercicio, las recomendaciones son similares a aquéllas descritas previamente para los pacientes con obesidad, independientemente de la presencia de esta complicación hepática. Sin embargo, existen algunas consideraciones especiales que deben ser tomadas en cuenta.

No existen estudios que hayan evaluado con metodología sólida el efecto de la reducción de peso mediante dieta y ejercicio en el NAFLD, sin embargo, es bien conocido que ésta lleva a mejoría en la sensibilidad a la insulina y en los parámetros del síndrome metabólico (incluyendo el riesgo cardiovascular), lo que debe tra-

ducirse en beneficio de la afección hepática. Se ha demostrado en algunos estudios que la reducción de peso lleva a disminución en los niveles de transaminasas, reducción de la infiltración grasa evaluada por ultrasonido y probablemente mejoría histológica.^{32,83,84} Los lineamientos de tratamiento de NAFLD publicados por la Asociación de Gastroenterología Americana sugieren que debe buscarse una reducción inicial de 10% del peso total, con descenso menor a 1 kg/semana, y se sugiere la vigilancia con pruebas de función hepática si el descenso es > 1.3 kg/semana.⁸¹ Este límite se ha establecido por el mayor riesgo de desarrollo de litiasis vesicular con tasas de reducción mayores a 1.5 kg/semana, y por el deterioro en la función hepática (que incluso puede llevar a falla fulminante) que se ha observado en pacientes sometidos a derivación yeyunoileal con rápida disminución de peso.^{21,81}

No se ha establecido cuál es la mejor terapia dietética para estos pacientes. En un análisis retrospectivo de la dieta en enfermos sometidos a cirugía bariátrica se demostró que a mayor contenido de carbohidratos existe mayor inflamación en la biopsia hepática, mientras que la relación era inversa en aquéllos que consumían una mayor proporción de grasas.⁸⁵ Este estudio sugiere que la dieta baja en carbohidratos, y consecuentemente, con mayor contenido de lípidos y proteínas sea de mayor utilidad para el tratamiento de la NAFLD. Por otra parte, el ejercicio debe ser una parte central en el tratamiento de estos pacientes, puesto que además de ayudar a la reducción del peso, evita la pérdida de masa muscular y condiciona mejor sensibilidad a la insulina, inclusive en ausencia de pérdida de peso.³²

Algunos estudios han evaluado la utilidad de orlistat y/o sibutramina para el tratamiento de NAFLD. Con respecto al primero, tres estudios piloto con escaso número de pacientes demostraron mejoría en niveles de transaminasas y en el depósito de grasa por ultrasonido,⁸⁶⁻⁸⁸ e inclusive, en uno de ellos que evaluó biopsia hepática al término del estudio se encontró mejoría modesta en el grado de estatois y fibrosis.⁸⁷ Recientemente se publicó un trabajo que incluyó 52 pacientes, que recibieron orlistat 120 mg tid en forma aleatorizada y controlada con placebo, en el que se observó mejoría de la esteatosis por ultrasonido y en los niveles de ALT (independiente de la reducción de peso). Sin embargo, no se encontró mejoría histopatológica significativa en el grupo de tratamiento con respecto al control, en 22 pacientes (de un total de 40 con biopsia basal) a quienes se les realizó una biopsia después de seis meses de terapia.⁸⁹ Una posible explicación para la falta de mejoría histológica

es el corto periodo de tratamiento y la muestra reducida de pacientes con biopsia. En lo referente a la sibutramina, sólo un estudio ha evaluado esta posibilidad terapéutica en 13 pacientes en quienes se demostró mejoría en niveles de transaminasas y en imagen de ultrasonido, aunque no se realizó comparación con grupo placebo.⁸⁶

Tratamiento con sensibilizadores de insulina. Como ya se ha mencionado, la resistencia a la insulina es una parte fundamental en la fisiopatología de la esteatohepatitis en la mayoría de los pacientes, lo que ha llevado a la realización de diversos ensayos clínicos con fármacos sensibilizadores a la insulina. Los principales fármacos que han sido utilizados en este contexto son la metformina (biguanida); troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona (tiazolidinedionas).

Se han llevado a cabo varios estudios abiertos con un número reducido de pacientes con metformina y un ensayo clínico aleatorizado. Los primeros han demostrado que la administración de 1 a 2 g/d de metformina disminuye los niveles de aminotransferasas, logrando mejoría en imagenología en la mayoría de los casos, así como en la histopatología en aquellos estudios que realizaron biopsia hepática pre y postratamiento.⁹⁰ En el ensayo clínico aleatorizado se comparó metformina a dosis ≤ 2 g/d (n = 55) contra vitamina E o dieta, demostrándose mejoría significativa en los niveles de transaminasas, así como en los parámetros histopatológicos (esteatosis, necroinflamación y fibrosis) en 17 pacientes a los que se les realizó una biopsia hepática de seguimiento.⁹¹ Sin embargo, no se incluyeron pacientes con obesidad clases 2 o 3, además de que no se realizaron biopsias de seguimiento en los grupos que no recibieron metformina; lo que limita la generalización de estos resultados a todos los pacientes con obesidad y pone en duda su efecto en la mejoría observada en los parámetros histopatológicos.

La troglitazona fue retirada del mercado por hepatotoxicidad, pero la rosiglitazona y pioglitazona parecen ser alternativas seguras y efectivas en el tratamiento de la esteatohepatitis, como se ha demostrado en varios estudios abiertos con número reducido de pacientes.⁹⁰ En un estudio no controlado en el cual se administró rosiglitazona 4 mg/bid durante 48 semanas, se incluyeron 30 pacientes en quienes se observó mejoría en los niveles de ALT, así como en los parámetros de necroinflamación en los 26 pacientes con biopsia de seguimiento.⁹² Otro estudio piloto con 18 pacientes demostró que la pioglitazona (a dosis de 30 mg/d durante 48 semanas) mejoró los niveles de aminotransferasas, el depósito gra-

so hepático medido por imagenología, así como las alteraciones histopatológicas (esteatosis, necroinflamación y fibrosis) de manera significativa.⁹³ En ambos estudios se evidenció mejoría en la sensibilidad a la insulina y se presentó ganancia de peso como el efecto secundario principal. Aunque no se han observado casos de exacerbación de esteatohepatitis o hepatitis grave en alguno de los pacientes estudiados (sólo elevación leve en aminotransferasas en tres de 79 pacientes tratados), se debe tener en consideración esta posibilidad.⁹⁰ También debe tomarse en cuenta que este grupo de fármacos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardiaca, situación que puede estar presente en pacientes con obesidad.

Cirugía bariátrica. Por lo menos ocho series de casos han evaluado los cambios en la histología hepática después de una cirugía bariátrica, mismos que se muestran en el cuadro 6.⁹⁴⁻¹⁰¹ Se han empleado diversas técnicas quirúrgicas, siendo los procedimientos restrictivos los utilizados en mayor número de pacientes (GVB y BGA), seguidos de los malabsortivos (DBP y derivación biliointestinal), y por último los mixtos (DGYR). En cuanto a los procedimientos restrictivos, en la serie de Luyckx, et al. se observó que la esteatohepatitis aumentó de 14 a 26% en la biopsia de seguimiento, aunque la mayoría presentó sólo cambios mínimos de inflamación (87.5%) y no se documentaron cambios graves; y el porcentaje de pacientes con hallazgos normales aumentó de 13% a 45%.⁹⁵ En el estudio de Dixon, et al. mejoraron todos los parámetros histopatológicos, además de que el número de pacientes con criterios de NASH se redujo de

23 a cuatro (dos de los últimos presentaron mejoría histológica).⁹⁶ La publicación de Mathurin, et al. reportó franca recuperación en el porcentaje de esteatosis y reducción en la proporción de casos con esteatosis severa de 20%, asociada a incremento significativo en la puntuación de fibrosis. Sin embargo, el grado de fibrosis a un año de seguimiento y el incremento de la misma fueron considerados clínicamente irrelevantes (incremento de 0.24 en una escala de 5 puntos).¹⁰⁰ Los resultados observados en los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento malabsortivo (derivación biliointestinal, n = 71) en esta misma serie no fueron diferentes de los ya descritos para pacientes con BGA. El otro estudio que evaluó los efectos de un procedimiento malabsortivo (Clark, et al.) encontró incremento prácticamente significativo en el grado de fibrosis (p = 0.053), a pesar de la reducción en esteatosis e inflamación. Sin embargo, también debe notarse que la fibrosis se incrementó en 0.2 de una escala de 5 puntos, lo que pudiese carecer de significancia clínica. Además, se observó que el aumento en la fibrosis ocurrió en pacientes con disminución en los niveles de albúmina sérica y presencia de diarrea intratable (se practicó derivación con sólo 50 cm de canal común distal a la anastomosis yeyunoileal en 1/3 de pacientes), lo que hace suponer que la malabsorción excesiva puede ser un factor que ocasione deterioro hepático en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica. En cuanto a la DGYR, el estudio de Silverman, et al. mostró mejoría significativa en la esteatosis y fibrosis, aunque no se analizaron parámetros de inflamación. Los estu-

CUADRO 6
ESTUDIOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NAFLD/NASH

Autor	N	Tipo de procedimiento (ver texto)	Seguimiento (meses)*	Reducción de peso kg**	Mejoría en ALT o AST	Cambio histológico***
Silverman						
1995 ⁹⁴	91	DGYR	2-61	36 (29%)	No	E y F↓
Luyckx 1998 ⁹⁵	69	GVB o BGA	27 ± 15	32 ± 19	Sí	E↓, I↑, F↔
Dixon 2004 ⁹⁶	36	BGA	26 ± 10	34 ± 17	Sí	E, I y F↓
Oral 2004 ⁹⁷	104	DBP	45 ± 25	38 ± 18	Sí	E, I y F↔
Clark 2005 ⁹⁸	16	DGYR	10 ± 4	54 ± 13	No****	E, I y F↓
Barrer 2006 ⁹⁹	19	DGYR	21 (13-32)	52 ± 12	No	E, I y F↓
Mathurin 2006 ¹⁰⁰	171	DBI o BGA	12	27 (23-29)	Sí	E↓, F↑
Klein 2006 ¹⁰¹	7	DGYR	12	45 (29%)	No****	E↓, I y F↔

* Seguimiento expresado en límites; media ± DE; media (límites); o bien, seguimiento absoluto. ** Expresado en reducción absoluta de pérdida de peso (porcentaje); media ± DE; o mediana (IC95%). *** E: esteatosis. F: fibrosis, ↓ reducción, ↑ incremento, ↔ sin cambio **** Mejoría estadísticamente no significativa en los niveles de ALT y AST.

dios de Clark, et al., Barrer, et al., y Klein, et al. evaluaron un número reducido de pacientes. En los dos primeros se observó mejoría en todos los parámetros, siendo notorio que en el primero no se observó deterioro histopatológico en algún paciente, y que en el segundo hubo desaparición de criterios de NASH en 17 de 19 pacientes.^{98,99} En la última serie, la mejoría en la puntuación de esteatosis fue significativa, aunque la inflamación y fibrosis permanecieron sin cambios, a pesar de notarse mejoría en parámetros moleculares asociados a fibrogénesis e inflamación.¹⁰¹ Otro hallazgo relevante en estos estudios es que los pacientes con mejoría en los parámetros histopatológicos fueron aquéllos que presentaron mayor reducción en los niveles de glucosa, HbA1c, e índice de resistencia a la insulina durante su seguimiento.^{96,100}

En conclusión, la NAFLD y NASH son frecuentes en obesidad, especialmente en presencia del síndrome metabólico, y pudieran ser consideradas como componentes hepáticos del síndrome de resistencia a la insulina. Dada su alta prevalencia, se sugiere la realización de biopsia hepática ante la presencia de factores de riesgo, sea durante el procedimiento bariátrico o previo al mismo, según el contexto clínico. El tratamiento de estas hepatopatías deberá buscar la reducción de peso y mejorar la sensibilidad a la insulina, mediante las medidas habituales, aunque a la fecha, no existe evidencia para recomendar alguna modalidad dietética o farmacológica. De acuerdo con la información analizada, es evidente que los procedimientos quirúrgicos distintos a la derivación yeyunoileal mejoran las características bioquímicas e histopatológicas de la esteatohepatitis asociada a obesidad, por lo que la cirugía bariátrica parece ser una solución efectiva y libre de riesgo, especialmente en pacientes con datos evidentes de resistencia a la insulina y con procedimientos quirúrgicos que no ocasionen pérdida de peso muy pronunciada o diarrea intratable.

REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.
3. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl. 2): 51S-209S.
4. Klein S, Wadden T, Sugerma HJ. AGA Technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882-932.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.
6. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WPT, ENSA 2000 Working Group. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003; 11: 442-51.
7. Lara-Esqueda A, Aguilar-Salinas CA, Velázquez-Monroy O, Gomez-Perez FJ, Rosas-Peralta M, Mehta R, Tapia-Conyer R. The body mass index is a less-sensitive tool for detecting cases with obesity-associated co-morbidities in short stature subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1443-50.
8. Alpert JS, Powers PJ. Obesity: a complex public health challenge. *Am J Med* 2005; 118: 935.
9. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2146-8.
10. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
11. Del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP, Lara-Esqueda A, Berber A, Fanghanel G, Violante R, Tapia-Conyer R, James WPT ENSA 2000 Working Group. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res* 2004; 12: 215-23.
12. Katzmarzyk PT, Mason C. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 2006; 174: 156-7.
13. Menconca CP, dos Anjos LA. Dietary and physical factors as determinants of the increase in overweight/obesity in Brazil. *Cad Saude Publica* 2004; 20: 698-709.
14. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2005; 75: 971-7.
15. Albala C, Vio F, Kain J. Obesity, an unresolved challenge in Chile. *Rev Med Chil* 1998; 126:1001-9.
16. Neira M, de Onis M. Preventing obesity: a public health priority in Spain. *Lancet* 2005; 365: 1386.
17. Wang Y, Mi H, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int J Obes (Lond)* 2006; advance online publication, 2 de mayo 2006; doi:10.1038/sj.ijo.0803354
18. Matsushita Y, Yoshiike N, Kaneda F, Yoshita K, Takimoto H. Trends in childhood obesity in Japan over the last 25 years from the national nutrition survey. *Obes Res* 2004; 12: 205-14.
19. Schlösser CT, Ikramuddin S. Epidemiology and comorbidities of morbid obesity. In: Sugerma HJ, Nguyen NT (eds.). Management of morbid obesity. Taylor & Francis Group. New York: 2006, p. 9-31.
20. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211.
21. Schaffer EA. Bariatric surgery: a promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl. 1): S44-50.
22. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1032-41.
23. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006; 6: 206-9.
24. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencere E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 519-23.
25. Bergström A, Pisani P, Tener V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
26. Varma MG, Brown JS, Creasman JM, Thom DH, Van Den Eeden SK, Beattie MS, Subak LL; Reproductive Risks for Incontinence Study at Kaiser (RRISK) Research Group. Fecal incontinence in females older than aged 40 years: who is at risk? *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 841-51.

27. Burnand B, Kernan WN, Feinstein AR. Indexes and boundaries for "quantitative significance" in statistical decisions. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1273-84.
28. Duarte-Rojo A, Lezama-Barreda A, Ramírez-Iglesias MT, Peláez-Luna M, Robles-Díaz G. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4392-6.
29. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Peláez-Luna M, Milke P, Robles-Díaz G. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2002; 2: 543-9.
30. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 591-602.
31. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Yung RT, Smith WC. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17: 317: 35.
32. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 345-53.
33. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
34. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
35. Balart LA. Diet options of obesity: fad or famous? *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 83-90.
36. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD, White A, Hutchins H, Sears B. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1055: 61.
37. McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'Neill K, Samman S, Steinbeck K, Caterson I, Brand-Miller J. Comparison of 4 diets of varying glycaemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1466-75.
38. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.
39. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
40. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, Sugerman HJ, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-59.
41. Arceo R, Lajous M, Fajardo-Cevallos R, Herrera MF. Cirugía de la obesidad. En: Méndez N, Uribe M (eds.). *Obesidad. Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas*. 2a. Ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2006.
42. Bouldin MJ, Ross LA, Sumrall CD, Loustalot FV, Low AK, Land KK. The effect of obesity surgery on obesity comorbidity. *Am J Med Sci* 2006; 331: 183-93.
43. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 543-51.
44. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H, the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
45. Livingston EH. Obesity and its surgical management. *Am J Surg* 2002; 184: 103-13.
46. Holloway JA, Forney GA, Gould DE. The Lap-Band is an effective tool for weight loss even in the United States. *Am J Surg* 2004; 188:659-62.
47. Roy-Choudhury SH, Nelson WM, El Cast J, Zacharoulis D, Kirkwood B, Sedman PC, Royston CM, Breen DJ. Technical aspects and complications of laparoscopic banding for morbid obesity-a radiological perspective. *Clin Radiol* 2004; 59: 227-36.
48. Canizzo F, Oral JG. Obesity surgery: a model of programmed undernutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 363-8.
49. Abell TL, Minocha A. Gastrointestinal complications of bariatric surgery: diagnosis and therapy. *Am J Med Sci* 2006; 331: 214-8.
50. Shikora SA, Furtado MM. Postoperative follow-up and nutritional management. In: Sugerman HJ, Nguyen NT. *Management of morbid obesity*. Taylor & Francis Group. New York; 2006, p. 219-231.
51. Flancbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative Nutritional Status of Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1033-7.
52. Malinowski SS. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. *Am J Med Sci* 2006; 331: 219-25.
53. Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, Martin HF, Randall HT. Prospective hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity. *Ann Surg* 1985; 201: 186-93.
54. Ocon-Breton J, Perez-Naranjo S, Gimeno-Laborda S, Benito-Ruesca P, Garcia-Hernandez R. Effectiveness and complications of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity. *Nutr Hosp* 2005; 20: 409-14.
55. Ott MT, Fanti P, Malluche HH, Ryo UY, Whaley FS, Strodel WE, Colacchi TA. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following Roux-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2: 341-8.
56. Diniz Mde F, Diniz MT, Sanches SR, Salgado PP, Valadao MM, Araujo FC, Martins DS, Rocha AL. Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1222-6.
57. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005; 28: 481-4.
58. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M, Low N, Fielding G. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 893-5.
59. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1061-5.
60. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12: 40-7.
61. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, Heitshusen D, Doherty C, Downs RW. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1106-10.
62. Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, Temovits CA. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16:603-6.
63. Kaplan LM. Gastrointestinal management of the bariatric surgery patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 105-25.
64. Blachar A, Federle MP, Pealer KM, Abu Abeid S, Graif M. Radiographic manifestations of normal postoperative anatomy and gastrointestinal complications of bariatric surgery, with emphasis on CT imaging findings. *Semin Ultrasound CT MR* 2004; 25: 239-51.
65. Fernandez AZ Jr, DeMaria EJ, Tichansky DS, Kellum JM, Wolfe LG, Meador J, Sugerman HJ. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. *Surg Endosc* 2004; 18: 193-7.
66. Champion JK, Williams M. Small bowel obstruction and internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2003; 13: 596-600.
67. Schwartz ML, Drew RL, Roiger RW, Ketover SR, Chazin-Caldie M. Stenosis of the gastroenterostomy after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 484-91
68. Nguyen NT, Rivers R, Wolfe BM. Early gastrointestinal hemorrhage after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2003; 13: 62-5.

69. Ramaswamy A, Lin E, Ramshaw BJ, Smith CD. Early effects of *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing bariatric surgery. *Arch Surg* 2004; 139: 1094-6.
70. Yang CS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT, Wu MS. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the development of gastric ulcer in symptomatic patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16: 735-9.
71. Guadalajara H, Sanz Baro R, Pascual I, Blesa I, Rotundo GS, Lopez JM, Corripio R, Vesperinas G, Sancho LG, Montes JA. Is prophylactic cholecystectomy useful in obese patients undergoing gastric bypass? *Obes Surg* 2006; 16: 883-5.
72. Kendrick ML, Houghton SG. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus* 2006; 19: 57-63.
73. Ortiz V, Ponce M, Fernandez A, Martinez B, Ponce JL, Garrigues V, Ponce J. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity* 2006; 14: 696-700.
74. Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, Gotley DC, Webb PM, Green AC, Whiteman DC. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2481-6.
75. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-8.
76. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-71.
77. Perez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc* 2001; 15: 986-9.
78. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl. 1): S34-8.
79. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2161-7.
80. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimasaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-8.
81. Sanyal AJ, American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-25.
82. Angulo P. NAFLD, obesity and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006; 130: 1848-52.
83. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl. 1): S5-10.
84. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315-22.
85. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1578-83.
86. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in the obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 189-92.
87. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-8.
88. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulos A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131-4.
89. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639-44.
90. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl. 1): S61-6.
91. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
92. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
93. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 88-96.
94. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 23-31.
95. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
96. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
97. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S, Marceau P. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135:48-58.
98. Clark JM, Alkhuraishe AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; 13: 1180-6.
99. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368-73.
100. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, Louvet A, Dharancy S, Cocq P, Jany T, Boitard J, Deltenre P, Romon M, Pattou F. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 130: 1617-24.
101. Kein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, Seki E, Brenner D, Korenblat K, McCrea J. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1564-72.