

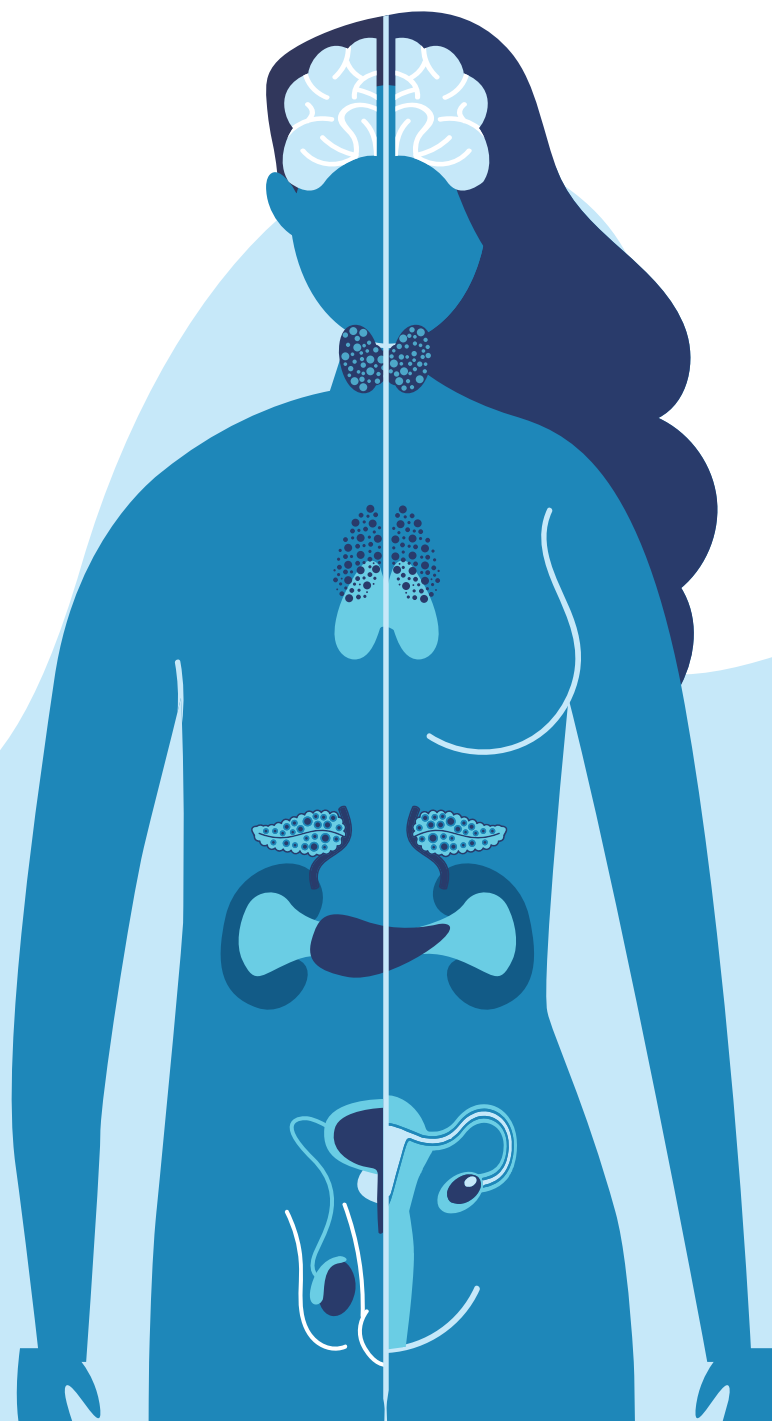
NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

ACTUALIDADES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Editoras:

Victoria Eugenia Bolado García

Leticia María Hernández Arizpe



PERMANYER
www.permanyer.com

SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA, A.C.

Ohio 27, Col. El Rosedal, C.P. 04330, Coyoacán, México. D.F.

www.endocrinologia.org.mx

NUTRICIÓN ^Y ENDOCRINOLOGÍA

ACTUALIDADES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Editoras:

Victoria Eugenia Bolado García

*Licenciatura en Nutrición, Facultad de Nutrición, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz
Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad San Pablo CEU, Madrid, España
Educatora en Diabetes*

*Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Evaluadora del Consejo Nacional para la Calidad de Programas Educativos en Nutriología (CONCAPREN)
Candidato a Investigador (Sistema Nacional de Investigadores)
Investigador de Tiempo Completo Titular C, Laboratorio de Investigación Genómica y Fisiológica, Facultad de Nutrición de la
Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz*

Leticia María Hernández Arizpe

*Licenciatura en Nutrición, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León
Maestría en Salud Pública con Especialidad en Nutrición Comunitaria, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad
Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León*

*Maestría en Ciencias de los Alimentos, Universidad Autónoma de Barcelona
Doctorado en Ciencias de los Alimentos, Universidad Autónoma de Barcelona
Educatora en Diabetes Certificada*

*Ex Presidenta de la Sociedad Nuevoleonesa de Salud Pública A.C.
Ex Presidenta de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología Capítulo Noreste
Ex Presidenta de la Asociación Mexicana de Diabetes A.C.
Coordinadora del área de Nutrición en Campamentos para niños y adolescentes con Diabetes Mellitus
Ex Presidenta de la Federación Mexicana de Diabetes A.C.*

*Socio Fundadora del Colegio Mexicana de Nutrición en Nuevo León
Socio Fundadora del Consejo Mexicano de Certificación de Educadores en Diabetes
Socio Fundadora de la Asociación Mexicana de Nutriología en Nuevo León A.C.
Profesor e Investigador de Tiempo Completo, Facultad de Salud Pública y Nutrición Universidad Autónoma de Nuevo León, y
actualmente Coordinadora del Área de Formación Académica de Nutrición Clínica-Enfermedad
Miembro del Cuerpo de Revisores de la Revista Salud Pública y Nutrición*



Autores

Carlos Alberto Aguilar Salinas

*Dirección de Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Zandra Paola Alonso de la Vega

*Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México*

Victoria Eugenia Bolado García

*Laboratorio de Investigación Genómica y
Fisiológica
Facultad de Nutrición Universidad Veracruzana
Xalapa, Veracruz*

Héctor Bourges Rodríguez

*Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

José Antonio Cetina Canto

*Hospital Regional ISSSTE Mérida
Hospital Starmédica
Hospital Faro del Mayab
Mérida, Yucatán*

Fabiola Mabel Del Razo Olvera

*Unidad de Investigación de Enfermedades
Metabólicas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Raquel Noemí Faradji Hazán

*Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México*

Susana Guadalupe Galindo Delfín

*Escuela de Nutrición
Universidad Anáhuac Veracruz
Campus Xalapa
Hospital Ángeles Xalapa
Veracruz*

Ana Cristian García Ulloa

*Centro de Atención Integral del Paciente con
Diabetes
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Sergio Arturo Godínez Gutiérrez

*Expresidente de la Sociedad Mexicana de
Nutrición y Endocrinología*

Paloma Regina Godínez Sandoval

*Universidad del Valle de Atemajac
Guadalajara, Jalisco*

Graciela Gómez Martínez

*Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital 25, IMSS
Monterrey, Nuevo León*

Primavera de María González Contreras

*Universidad Anáhuac Veracruz
Campus Xalapa
Veracruz*

Krystal Dennicé González Fajardo

*Facultad de Nutrición
Universidad Veracruzana
Xalapa, Veracruz*

Leticia María Hernández Arizpe

*Facultad de Salud Pública y Nutrición
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León*

Ricardo Hernández González

*Sociedad Mexicana de Nutrición y
Endocrinología*

Sergio César Hernández Jiménez

*Centro de Atención Integral del Paciente con
Diabetes
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

María Victoria Landa Anell

*Centro de Atención Integral del Paciente con
Diabetes
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Juan Ramón Madrigal Sanromán

*Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México*

Ignacio Alejandro Martínez Delgado

*Centro Médico Hospitaria
Monterrey, Nuevo León*

Cristina Martínez Sibaja

*Facultad de Medicina
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz*

Marco Antonio Melgarejo Hernández

*Centro de Atención Integral del Paciente con
Diabetes
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Gabriela Morales González
Centro Médico Zambrano Hellion
Monterrey, Nuevo León

Emma Lucila Picasso Rivera
Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México

Beatriz Ramírez Reséndez
Facultad de Salud Pública y Nutrición
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León

Mónica María Rocha Gutiérrez
Instituto Mexicano de Nutrición,
Alimentación y Obesidad (IMENAO)
Clínica EnDi
Ciudad de México

María Elena Sáinz de la Maza Viadero
Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México

David Sánchez García
Departamento de Endocrinología
Hospital de Especialidades No. 25
Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS
Monterrey, Nuevo León

Ana Eugenia Teniente Sánchez
Christus Muguerza Hospital Sur
Monterrey, Nuevo León

Ana Cecilia Uribe Weichers
Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México

Carmenmari Zaballa Lasso
Clínica EnDi
Grupo RENACED Diabetes Tipo 1
Ciudad de México

Abreviaturas

AADE	Asociación Americana de Educadores en Diabetes	DPS	<i>The Finnish Diabetes Prevention Study</i>	IECA	inhibidor de las enzimas convertidoras de angiotensina
ACHOIS	<i>Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women</i>	dt	desviación típica	IIEV	intervención intensificada en el estilo de vida
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	DTD	dosis total diaria	IG	índice glucémico
ACTH	hormona adrenocorticotrópica	EAAD	educación y apoyo en el autocuidado de la diabetes mellitus en adultos	IGF-1	factor de crecimiento insulínico tipo 1
ADA	Asociación Americana de Diabetes	EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>	IGT	alteración de la tolerancia a la glucosa
AF	actividad física	EASD	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes	IHME	Instituto para la Métrica y Evaluación de la Salud
aGLP-1	agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1	EC	enfermedad celíaca	IMC	índice de masa corporal
AHA	<i>American Heart Association</i>	ECV	enfermedad cardiovascular	ITG	intolerancia a la glucosa
apo	apolipoproteína	ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica	iv.	intravenoso
apoA-I	apolipoproteína A-I	EMA	<i>European Medicines Agency</i>	JIS	<i>Joint Interim Statement</i>
apoB	apolipoproteína B	ENC	edulcorante no calórico	KOSC	<i>Kings Obesity Staging Criteria</i>
ARA-II	antagonista de los receptores de la angiotensina II	ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	LDL	<i>low density liprotein</i>
ASCVD	enfermedad cardiovascular aterosclerótica	EOSS	<i>Edmonton Obesity Staging System</i>	LDL-féresis	aféresis de las lipoproteínas de baja densidad
ATA	<i>American Thyroid Association</i>	EPA	ácido eicosapentaenoico	LDL-R	receptor de lipoproteínas de baja densidad
ATD	agente anti tiroideo	ESC	Sociedad Europea de Cardiología	LEARN	<i>Lifestyle, Exercise, Attitudes, Relationships, and Nutrition</i>
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>	ETA	efecto térmico de los alimentos	Lp (a)	lipoproteína (a)
AUP	alimento ultraprocesado	FC	factor de corrección	LPL	lipasa lipoproteica
BAS	secuestrador de ácido biliar	FDA	<i>Food and Drug Association</i>	L-T4	levotiroxina
BB	β-bloqueantes	FID	Federación Internacional de Diabetes	LXR	receptor X hepático
BCC	bloqueante de los canales del calcio	FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia	MCG	monitoreo continuo de glucosa
CAD	ceoacidosis diabética	FRS	<i>Framingham risk score</i>	MG	masa grasa
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>	FXR	receptor farnesoide X	MID	múltiples inyecciones diarias
C-HDL	colesterol de alta densidad	GAD	gasto energético	MLG	masa libre de grasa
C-LDL	colesterol de baja densidad	GE	hormona del crecimiento	MOSH	hipogonadismo masculino asociado a la obesidad
CAI	inhibidor de la absorción de colesterol	GH	insulinotrópico glucosa-dependiente	NCEP	Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>	GIP	péptido similar al glucagón 1	NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
CDC	centro para el control y la prevención de enfermedades	GLP-1	<i>HAPO Follow-up Study</i>	NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
CETP	proteína de transferencia de ésteres de colesterol	HAPO FUS	hemoglobina glicosilada A1c	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
CG	carga glucémica	HbA1c	hidrato de carbono	NIH	Institutos Nacionales de Salud
ChREBP	proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono	HCO	<i>high density liprotein</i>	NPC1L1	proteína 1 similar a la proteína de Nieman-Pick C1
CMB	circunferencia del brazo en su parte media	HDL	hipotálamo-hipófisis-adrenal	NPH	<i>neutral protamine Hagedorn</i>
COR	<i>Contraceptive Obesity Research</i>	HPA	<i>hazard ratio</i>	OMS	Organización Mundial de la Salud
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>	HR	hipertensión arterial	PCOS	síndrome de ovarios poliquísticos
CTOG	curva de tolerancia oral a la glucosa cardiovascular	HTA	yodo radioactivo 131	PCRE	ecuación de riesgo de cohorte agrupada
DASH	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i>	I-131	proteína tirosina fosfatasa asociada a insulinoma	PCSK9	proteína convertasa subtilisina kexina tipo 9
DE	desviación estándar	IA2	autoanticuerpos contra la insulina	POMC	proopiomelanocortina
DHA	ácido docosahexaenoico	IAA	Asociación Internacional de Grupos de Estudio de la Diabetes en el Embarazo	PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>
DM	diabetes mellitus	IADPSG	infarto agudo de miocardio	PPEG	producto pequeño para la edad gestacional
DM1	diabetes tipo 1	IAM	intervalo de confianza	PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
DM2	diabetes tipo 2	IC	autoanticuerpo contra el islote	PVD	persona que vive con diabetes mellitus
DMG	diabetes mellitus gestacional	ICA	índice de cintura-cadera	PYY	péptido YY
DPP	<i>Diabetes Prevention Program</i>	ICC	infusión continua subcutánea de insulina		
DPP-IV	dipeptidil peptidasa tipo IV	ICSI	Federación Internacional de Diabetes		
		IDF	<i>intermediate density liprotein</i>		
		IDL	inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4		
		IDPP-4			

RAI	yodo radioactivo	SOP	síndrome de ovario poliquístico	TRAb	receptor de la tirotrópina
RCC	retraso constitucional	SREBP	<i>sterol regulatory element binding proteins</i>	TSH	tirotrópina
REE	requerimiento de energía estimado	ST	somatotrofina	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
RIC	relación insulina-carbohidratos	STOP-NIDDM	<i>Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>	USPSTF	<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>
ROS	especie reactiva de oxígeno	SU	sulfonilurea	VA-DoD	<i>Department of Defense and Department of Veterans Affairs</i>
RRR	reducción del riesgo relativo	TA	tensión arterial	VC	velocidad de crecimiento
RYGB	<i>bypass</i> gástrico con Y de Roux	TB	talla baja	VET	valor energético total
rT3	triyodotironina inversa	TBF	talla baja familiar	VLDL	lipoproteína de muy baja densidad
SGLT1	cotransportador sodio-glucosa tipo 1	TE	termogénesis endógena	XENDOS	<i>Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects</i>
SGLT2	cotransportador sodio-glucosa tipo 2	TE	tasa de filtración glomerular	ZnT8	transportador de zinc 8
SHBG	globulina de unión a hormonas sexuales	TFG	terapia médico-nutricia		
SM	síndrome metabólico	TMN	peroxidasa tiroidea		
SNC	sistema nervioso central	TPO			

Índice

Prólogo	IX
Alejandro Sosa Caballero	
SECCIÓN I. PÁNCREAS	
<i>Capítulo 1</i>	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	3
Emma Lucila Picasso Rivera, Juan Ramón Madrigal Sanromán, Zandra Paola Alonso de la Vega, Carmenmarí Zaballa Lasso, Mónica María Rocha Gutiérrez, Ana Cecilia Uribe Weichers, María Elena Sáinz de la Maza Viadero y Raquel Noemí Faradji Hazán	
<i>Capítulo 2</i>	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	15
María Victoria Landa Anell, Marco Antonio Melgarejo Hernández, Ana Cristian García Ulloa y Sergio César Hernández Jiménez	
<i>Capítulo 3</i>	
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional	29
Krystal Dennicé González Fajardo, Susana Guadalupe Galindo Delfín, Victoria Eugenia Bolado García, Gabriela Morales González, Ana Eugenia Teniente Sánchez y José Antonio Cetina Canto	
SECCIÓN II. METABOLISMO INTERMEDIARIO	
<i>Capítulo 4</i>	
Obesidad	47
Beatriz Ramírez Reséndez, David Sánchez García, Leticia María Hernández Arizpe, Ricardo Hernández González, Sergio Arturo Godínez Gutiérrez y Paloma Regina Godínez Sandoval	
<i>Capítulo 5</i>	
Dislipidemias	77
Marco Antonio Melgarejo Hernández, María Victoria Landa Anell, Fabiola Mabel del Razo Olvera y Carlos Alberto Aguilar Salinas	
<i>Capítulo 6</i>	
Síndrome metabólico	103
Sergio Arturo Godínez Gutiérrez, Paloma Regina Godínez Sandoval, Susana Guadalupe Galindo Delfín y Victoria Eugenia Bolado García	
SECCIÓN III. TIROIDES	
<i>Capítulo 7</i>	
Hipertiroidismo	119
Susana Guadalupe Galindo Delfín, Victoria Eugenia Bolado García, Krystal Dennicé González Fajardo, Primavera de María González Contreras, Ignacio Alejandro Martínez Delgado y Graciela Gómez Martínez	
<i>Capítulo 8</i>	
Hipotiroidismo	125
Cristina Martínez Sibaja, Victoria Eugenia Bolado García, Susana Guadalupe Galindo Delfín y Krystal Dennicé González Fajardo	
SECCIÓN IV. CRECIMIENTO	
<i>Capítulo 9</i>	
Talla baja	135
Héctor Bourges Rodríguez	

Prólogo

Hoy como nunca se ha vuelto más patente e importante la relación entre las distintas ramas de la medicina. En este libro contamos con el análisis de la información científica disponible, su discusión y aplicación desde el punto de vista de la nutrición y la endocrinología, pero también de su consenso, lo cual lo convierte en una obra enriquecedora y le brinda un carácter especial pocas veces logrado.

El contenido abarca varios de los problemas de salud que en su conjunto padecen millones de mexicanos. Por ello resulta fundamental contribuir con un texto que, de manera clara y responsable, cumpla con la aportación de conocimientos científicos en los cuales podamos basarnos para contribuir en, lo que muchas veces consideramos, la base del tratamiento de muchas de las enfermedades crónicas, que es la modificación del estilo de vida, la cual se ve continuamente influenciada por información no científica. Esto debe cambiar, y para ello el equipo de salud contará con una valiosa herramienta en este libro, con el fin de sustentar sus intervenciones médico-nutricionales.

El contenido de esta obra ha sido elaborado por reconocidos expertos nacionales e internacionales de prestigiosos centros de atención médica de nuestro país, lo cual nos permite no sólo asegurar el contenido científico, sino también la aplicabilidad de dichos conocimientos y el éxito que se logra con su implementación.

Y para los que nos apasiona el porqué de las cosas, en cada capítulo podremos comprender mejor cómo influye la conducta alimentaria en el desarrollo de enfermedades y epidemias relacionadas como la diabetes *mellitus*, la dislipidemia y la obesidad; y también comprenderemos la importancia de una adecuada intervención como en el caso de la diabetes *mellitus* gestacional, el hipertiroidismo y la talla baja. Y todo ello nos ayudará a sustentar la orientación correcta en otro campo lleno de información no científica como el del hipotiroidismo.

El fin último es comprender los efectos de una conducta alimentaria inadecuada en el desarrollo o en los efectos deletéreos de la enfermedad del paciente con alguna(s) de las condiciones que abarcamos en este ejemplar, así como la importancia y cómo llevar a cabo una intervención médico-nutricional que permita preservar o restaurar la salud de nuestro paciente, y con ello contribuir a mejorar la salud de nuestra población.

Por todo esto, para la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología AC es de enorme beneplácito contribuir en el desarrollo y culminación de este proyecto. Agradecemos a todos los autores y coautores su esfuerzo e interés en el desarrollo de tan valiosa obra.

Y a los lectores, esperamos que disfruten de su lectura y encuentren los principios necesarios de la intervención médico-nutricional para su práctica diaria.

Alejandro Sosa Caballero
*Presidente de la Sociedad Mexicana
de Nutrición y Endocrinología AC*

SECCIÓN I. PÁNCREAS

CAPÍTULO 1

Diabetes *mellitus* tipo 1

Emma Lucila Picasso Rivera, Juan Ramón Madrigal Sanromán, Zandra Paola Alonso de la Vega, Carmenmari Zaballa Lasso, Mónica María Rocha Gutiérrez, Ana Cecilia Uribe Weichers, María Elena Sáinz de la Maza Viadero y Raquel Noemí Faradji Hazán

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica que causa la destrucción específica de las células β del páncreas, llevando a la deficiencia relativa o absoluta de insulina. La deficiencia de insulina, de no ser tratada, es mortal, y si es tratada de manera subóptima, puede llevar a complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética (CAD)¹ y, a largo plazo, a complicaciones microvasculares y macrovasculares crónicas. Aunque es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia y adolescencia, también puede aparecer en la vida adulta. Su origen es multifactorial, y para que se detone la enfermedad se requiere una carga genética y un desencadenante ambiental. En más del 90% de los casos, es de origen autoinmune.

En este capítulo vamos a revisar el diagnóstico, el manejo nutricional y el farmacológico de la DM1.

DIAGNÓSTICO

Los niños con DM1 típicamente presentan un cuadro de síntomas con poliuria/polidipsia, y aproximadamente un tercio de ellos presentarán CAD².

La diabetes *mellitus* (DM) en los niños y adolescentes se caracteriza por síntomas como poliuria, polidipsia, nicturia, enuresis y pérdida de peso, y puede acompañarse de polifagia, alteraciones del comportamiento, incluyendo mal desempeño escolar, y visión borrosa. La hiperglucemia crónica también puede estar acompañada de alteraciones en el crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones. En su forma más severa puede desarrollarse cetoacidosis o estado hiperosmolar, que puede conducir a estu-por, coma y, en ausencia de tratamiento, muerte.

Los criterios diagnósticos para todos los tipos de DM en niños y adolescentes están basados en la medición de niveles plasmáticos de glucosa y en la presencia o ausencia de síntomas. Pueden utilizarse diferentes métodos, entre ellos la glucosa en ayunas, glucosa plasmática 2 h después de la carga de glucosa en una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), glucosa al azar mayor a 200 mg/dl con síntomas clásicos de DM (Tabla 1)^{2,3}. La glucometría capilar no debe utilizarse para diagnosticar DM. Un valor de HbA1c < 6.5% no excluye el diagnóstico de DM que se haya realizado por medio de otras pruebas de glucosa; el rol de la HbA1c aislada en el diagnóstico de DM1 en niños no es claro aún³.

Después del diagnóstico inicial de DM, la diferenciación entre tipo 1, tipo 2, monogénica y otros tipos de DM tiene importantes implicaciones para la toma de decisiones terapéuticas y el abordaje educacional.

Los autoanticuerpos asociados a DM son una importante herramienta diagnóstica. Los autoanticuerpos contra el islote (ICA) fueron los primeros en reportarse, hace 40 años, en 1974, utilizando ensayos de inmunofluorescencia. Los autoanticuerpos han sido cruciales en establecer la DM1 como una alteración autoinmune. La detección de títulos variables de autoanticuerpos en pacientes con DM1 fue el primer indicador de un componente humoral en la DM1.

Los autoanticuerpos comercialmente disponibles incluyen:

- Autoanticuerpos contra la insulina (IAA).
- Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).
- Anticuerpos contra la proteína tirosina fosfatasa asociada a insulinoma (IA2).
- Anticuerpos contra el islote 512, con autorreactividad contra el epítipo C terminal de IA2.
- Autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 (ZnT8), que es un transportador transmembranal de flujo catiónico expresado en los islotes pancreáticos.

La presencia de autoanticuerpos contra GAD, IA2, IAA y/o ZnT8 confirma el diagnóstico de DM1, ya que usualmente uno o más de estos anticuerpos están presentes en > 90% de los pacientes cuando se detecta hiperglucemia en ayunas inicialmente³.

Se ha reportado la siguiente frecuencia de positividad de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos específicos del islote al inicio de la DM1: ICA: 70-80%; IAA: 60%; IA2: 60%; GAD: 70-80%, y ZnT8: 63%.

Se estima que un panel de cuatro autoanticuerpos (IAA, IA2, GAD y ZnT8) puede detectar al 98% de los individuos como inmunorreactivos en el momento del inicio de la DM1. En cambio, si en el momento del diagnóstico en individuos con franca clínica de DM1 se toma un panel de tres autoanticuerpos (IAA, IA2 y GAD), el 20% de los pacientes tendrán autoanticuerpos negativos.

Los autoanticuerpos no pueden determinar con precisión el momento en que se iniciará la DM, ya que pueden estar presentes muchos años antes del inicio clínico de la DM1⁴.

En aquellas personas en que exista duda diagnóstica en cuanto al tipo de DM, es útil medir la glucosa y el péptido C en una misma muestra de sangre, para determinar si existe aún producción de insulina^{5,6}.

Cetoacidosis diabética

Los signos clínicos de la CAD comprenden deshidratación, taquicardia, taquipnea, respiración profunda, aliento con olor a cetona, náusea, vómito, dolor abdominal, visión borrosa, confusión, disminución progresiva del estado de conciencia y eventualmente coma⁷.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la DM^{2,3}

Método	Valores
Glucosa plasmática en ayunas*	126 mg/dl
Glucosa plasmática después de 2 h de carga de glucosa [†]	≥ 200 mg/dl
HbA1c [‡]	≥ 6.5%
Glucosa al azar con signos inequívocos de hiperglucemia	≥ 200 mg/dl

*Ayuno: sin ingestión calórica al menos por 8 h.
[†]En niños, 1,75 g/kg (dosis máxima: 75 g de anhídrido de glucosa).
[‡]Método certificado por NGSP y estandarizado para el estudio DCCT.
 En ausencia de datos clínicos de hiperglucemia inequívoca el diagnóstico requiere la confirmación de dos resultados anormales en la misma muestra o en dos muestras diferentes. Al usar dos muestras diferentes se recomienda que la segunda sea tomada sin retraso.
 No es necesario realizar una CTOG, si el diagnóstico de diabetes puede hacerse utilizando glucosa en ayunas o glucosa al azar, ya que la hiperglucemia excesiva puede ser causada como resultado de esta prueba.

Tabla 2. Criterios bioquímicos para el diagnóstico de la cetoacidosis diabética

Severidad	Glucosa (mg/dl)	pH venoso o arterial	Bicarbonato (mmol/l)	Cetonas en orina o suero (nitroprusiato)	β-hidroxibutirato (mmol/l)	Anion gap (mmol/l)	Estado mental
Criterios de la ADA para los adultos							
Leve	> 250	7.25-7.30	15-18	Positivo	> 3	> 10	Alerta
Moderado	> 250	7.24-7	10-15	Positivo	> 3	> 12	Alerta/somnolencia
Severo	> 250	< 7	< 10	Positivo	> 3	> 12	Estupor/coma
Criterios de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente							
Leve	> 200	< 7.3	< 15	Positivo	> 3	NA	NA
Moderado	> 200	< 7.2	< 10	Positivo	> 3	NA	NA
Severo	> 200	< 7.1	< 5	Positivo	> 3	NA	NA

Adaptado de Dhatariya, et al.⁸

Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de cetoacidosis⁸ se pueden ver en la tabla 2.

El manejo agudo de la cetoacidosis debe estar guiado por los lineamientos generales de reanimación pediátrica avanzada; es elemental la inmediata medición de glucosa sanguínea, cetonas en orina o en sangre, electrolitos séricos, gasometría y biometría hemática completa, así como la evaluación de la severidad del estado de deshidratación y el nivel de conciencia. Es necesario tener dos accesos venosos.

El monitoreo meticuloso de la evolución clínica y bioquímica es esencial para el ajuste del tratamiento de la CAD.

La meta del tratamiento de la CAD es la corrección de la deshidratación y la acidosis, revertir la cetosis, gradualmente restaurar la hiperosmolaridad, corregir las cifras de glucosa a la normalidad, monitorear las posibles complicaciones de la CAD y tratar el evento precipitante.

El manejo con líquidos debe comenzar antes de iniciar la terapia con insulina. Es necesario usar cristaloides para restaurar la circulación periférica y calcular los requerimientos posteriores

para la administración de líquidos. El óptimo manejo con líquidos durante la cetoacidosis en el paciente pediátrico ha sido un tema controversial; en el estudio FLUID⁹ se demuestra que no hay diferencia en el pronóstico neurológico agudo o posterior a la recuperación de la CAD de niños tratados con un volumen de corrección rápido en comparación con uno lento o al utilizar solución salina al 0.9 o al 0.45%.

La infusión de líquidos no debe estar restringida por la inquietud de causar edema cerebral. La mayoría de los niños requieren un *bolus* de líquidos inicial de 20 ml/kg; debe administrarse un *bolus* adicional, si aún hay una pobre perfusión periférica u otro dato de compromiso circulatorio después de la administración del *bolus* inicial.

Es importante una evaluación juiciosa del balance de líquidos y reemplazar el déficit de líquidos (5-10%) en un periodo de 24-36 h. Los líquidos con un contenido de NaCl de entre el 0.45 y el 0.9% son aceptables¹⁰.

Tanto en niños como en adultos frecuentemente se utiliza el método de «dos bolsas» para la reposición de líquidos. En este

Tabla 3. Guía para la reposición de potasio en la CAD

Adultos (K ⁺ [mmol/l])	
≥ 5.5	No requiere suplementación con K ⁺ . Riesgo de arritmias cardíacas con potasio adicional
4-5	20 mmol/l de líquidos intravenosos
3-4	40 mmol/l de líquidos intravenosos
≤ 3	10-20 mmol/h hasta que el K ⁺ sérico sea > 3 mmol/l y después 40 mmol/l de líquidos intravenosos
Niños (K ⁺ [mmol/l])	
> 5	Retrasar el uso de potasio hasta que K ⁺ sea ≤ 5 mmol/l
3.5-5	40 mmol/l de líquidos intravenosos después del <i>bolus</i> inicial de líquidos intravenosos
< 3.5	Iniciar 40 mmol/l tan pronto como sea posible y retrasar la infusión de insulina hasta que los valores de K ⁺ sean normales

Adaptado de Dhataraya, et al.⁸.

sistema se usan simultáneamente dos bolsas de líquidos. Ambas bolsas tienen un contenido idéntico de electrolitos, pero sólo una bolsa contiene glucosa al 10%. La bolsa sin glucosa se utiliza en la reposición inicial de líquidos y la infusión con glucosa se utiliza cuando la glucosa desciende a 200-250 mg/dl. Este sistema previene la necesidad de cambiar constantemente la infusión de líquidos dependiendo de las concentraciones de glucosa y facilita la manipulación del aporte de glucosa, lo que permite mantener estable la infusión de insulina^{8,11}.

La infusión de insulina debe iniciarse al menos 1 h después de haber empezado la rehidratación con líquidos intravenosos, esto es, después del primer *bolus* de expansión. La dosis de insulina varía de 0.05 a 0.1 U/kg/h y debe mantenerse en este rango hasta la resolución del episodio de la CAD (pH < 7.3, HCO₃ > 15 mmol/l, β-hidroxibutirato < 1 mmol/l o aproximación del *anion gap*). No se recomienda usar *bolus* intravenosos de insulina, ya que esto incrementa el riesgo de edema cerebral.

La mayoría de los pacientes con CAD tienen déficit de potasio en el momento de presentación y su reemplazo casi siempre es necesario. Los niveles de potasio sérico deben monitorearse cada 2-4 h y su concentración en los líquidos intravenosos debe ajustarse para mantener niveles normales de potasio. En pacientes que desarrollen hipopotasemia sintomática (debilidad muscular o arritmia cardíaca) se debe iniciar su corrección y el uso de insulina ha de retrasarse hasta que la concentración de potasio sea mayor a 3.5 mmol/l. La mayoría de los protocolos de adultos recomiendan el uso de cloruro de potasio solo, pero los protocolos pediátricos con frecuencia recomiendan usar una mezcla de cloruro de potasio y fosfato de potasio o acetato de potasio para reducir la carga de potasio y así disminuir el riesgo de acidosis hiperclorémica (Tabla 3)^{7,8}.

El reemplazo de fósforo es necesario cuando la concentración de fósforo sérico es < 1-1.5 mg/dl. Se ha propuesto incluir fosfato en las soluciones intravenosas para disminuir el riesgo de hipofosfatemia, que se ha asociado con complicaciones severas en algunos pacientes, como rhabdomiólisis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, arritmias y anemia hemolítica.

El uso de bicarbonato en la CAD no se recomienda de manera rutinaria, ya que puede incrementar el riesgo de hipocalcemia, causar acidemia paradójica en el sistema nervioso central e incrementar el riesgo de daño cerebral. Además, el uso de bicarbonato no mejora el tiempo de resolución bioquímica, ni la duración de la hospitalización, ni la mortalidad⁸.

Metas de control glucémico

Las metas de tratamiento deben ser individualizadas (Tabla 4)¹²⁻¹⁴. Metas más bajas pueden ser razonables con base en la evaluación del riesgo-beneficio. Las metas de glucosa deben ser modificadas en niños con hipoglucemias frecuentes o incapaces de manifestar hipoglucemia.

Las metas objetivo de glucemia en niños y adolescentes deben ser evaluadas por HbA1c trimestral y el monitoreo de glucosa regular. Para niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años, se recomiendan objetivos individualizados, buscando los niveles más bajos posibles de HbA1c sin una exposición indebida a hipoglucemia severa y equilibrando estas metas con una calidad de vida y cuidados adecuados¹⁴.

Para la mayoría de los niños pueden ser adecuados niveles de HbA1c < 7%.

Metas menos estrictas (< 7.5%) pueden ser apropiadas para niños preescolares y personas que no pueden articular síntomas de hipoglucemia o son incapaces de expresarla; no tienen acceso a análogos de insulina, y no pueden monitorearse con frecuencia.

Metas aún menos estrictas (< 8%) son apropiadas para pacientes con historia de hipoglucemia severa o expectativa de vida limitada o múltiples comorbilidades¹².

Para pacientes con niveles elevados de HbA1c, se recomienda un abordaje progresivo para mejorar las cifras de glucemia. Se recomienda individualizar el caso con atención al ajuste de dosis, factores personales que limitan llegar a cifras objetivo, la evaluación del efecto psicológico del establecimiento de metas en el individuo y la incorporación de tecnología disponible para mejorar el monitoreo de glucosa y las modalidades de suministro de insulina¹⁴.

Tabla 4. Metas de control glucémico¹²⁻¹⁴

Metas objetivo de glucosa				
Meta de HbA1c	< 7%	Meta individualizada: lograr valores de glucosa cercanos a la normalidad evitando hipoglucemia severa, episodios frecuentes de hipoglucemia leve o moderada y la carga de estrés excesivo generada para los pacientes y sus familias		
Elementos necesarios para lograr exitosamente el manejo de la glucosa	<ul style="list-style-type: none"> - Medición trimestral de HbA1c - Monitoreo de glucosa con MCG o mediciones de glucosa capilar 6-10 veces por día - Revisiones regulares de los valores de glucosa con los ajustes terapéuticos necesarios 			
		NICE	ISPAD	ADA
Objetivos de glucosa	HbA1c	≤ 6.5%	≤ 7%	≤ 7%
	Glucosa preprandial (mg/dl)	70-126	70-130	90-130
	Glucosa posprandial (mg/dl)	90-162	90-180	
	Antes de dormir (mg/dl)	70-126	80-140	90-150
Consenso internacional para tiempo en rango				
Tiempo en rango	Tiempo en rango 70-180 mg/dl	> 70%	Si la meta de HbA1c es 7.5%, el TIR puede ser > 60%	
	Tiempo por debajo de rango			
	< 70 mg/dl	< 4%		
	< 54 mg/dl	< 1%		
	Tiempo por encima de rango			
	> 180 mg/dl	< 25%		
	> 250 mg/dl	< 5%		

MANEJO NUTRICIONAL

En el tratamiento integral de una persona que vive con DM1 es imprescindible contar con un plan de alimentación individualizado, ya que existe evidencia de que es la piedra angular para lograr un adecuado control glucémico y así disminuir riesgos a corto y largo plazo. Esto se debe a la estrecha relación que tiene el efecto del metabolismo de los macronutrientes que consumimos con los alimentos, principalmente los hidratos de carbono (HCO), en los niveles de glucemia posprandial.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Academia de Nutrición y Dietética recomiendan que toda persona diagnosticada con DM sea referida a un profesional de salud experto en nutrición y tratamiento de la DM, en específico, y es el nutriólogo la persona ideal para hacerse cargo de proporcionar una terapia médico-nutricia (TMN)^{15,16}.

Terapia médico-nutricia

Desde hace un par de décadas las recomendaciones sobre la TMN para el tratamiento de la DM están basadas en revisiones sistemáticas que evidencian que la TMN logra mejorar el control glucémico al disminuir del 1 al 2% la HbA1c, así como mejorar los niveles de lípidos en la sangre y normalizar la presión arterial^{16,17}.

Particularmente, en personas que viven con DM1 los principales objetivos de la TMN son¹⁵:

- En niños y adolescentes, promover un desarrollo óptimo en ganancia de peso y talla para la edad.

- En adultos, alcanzar y mantener un peso saludable.
- Facilitar mantener las metas de glucemias, lípidos y presión arterial.
- Disminuir o retrasar las complicaciones propias de la DM.
- Disminuir la frecuencia de hipoglucemias moderadas y severas.
- Mantener el gusto y disfrute de comer, evitando limitar elecciones de alimentos sin un respaldo de la evidencia.
- Desarrollar habilidades para tomar decisiones asertivas sobre la elección de alimentos.

Las recomendaciones nutricias para personas que viven con DM1 han experimentado diversos cambios a través del tiempo; hacia 1915 las recomendaciones nutricias eran libres de HCO para poder así evitar la hiperglucemia; más tarde, con el descubrimiento de la insulina en 1922 no hubo cambio en estas recomendaciones, y no fue hasta el año 2002 cuando se comenzaron a utilizar recomendaciones basadas en evidencia, las cuales, junto con la existencia de nuevas insulinas y esquemas de aplicación, dieron pauta a poder emitir recomendaciones nutricias que ayudaron a dar variedad y flexibilidad a la alimentación de estos pacientes¹⁸.

A la fecha se han estudiado diversos patrones de alimentación (por ejemplo, mediterráneo, bajo en HCO y vegetariano) que han demostrado, por medio de evidencia científica, que son aptos para personas con DM1 y que podrían tener un efecto benéfico en el control metabólico, así como en su calidad de vida. La recomendación de estos patrones de alimentación dependerá de los gustos y preferencias de cada persona, de los alimentos que tengan a su disposición y de la etapa de la vida (Tabla 5). De

Tabla 5. Características propias de cada etapa de la vida relacionadas con la alimentación y la diabetes

Etapa	Características
Preescolares	<ul style="list-style-type: none"> - Aparito variable - Alta dependencia del adulto encargado - Cambios repentinos en los gustos - Necesidad de pequeñas comidas programadas durante el día para mejorar el control glucémico
Escolares	<ul style="list-style-type: none"> - Gustos más estables - Etapa de formación de hábitos saludables - Requerimientos de energía muy variables según la etapa de crecimiento y la actividad física - Etapa de crecimiento acelerada
Adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios físicos, hormonales y psicológicos - Conductas de riesgo como el alcoholismo y los trastornos de la alimentación - Baja adherencia a la TMN
Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en requerimientos de energía y nutrientes - Necesidad de un control glucémico más estricto - Moderar el consumo de HC no menos de 175 g/día - Vigilar la ganancia de peso según el peso pregestacional - La sintomatología propia del 1.er trimestre aumenta los riesgos de hipoglucemia

Adaptado de Delamater, et al.²²

forma general, se ha observado que en todos estos patrones están presentes las siguientes características¹⁹:

- Preferir el consumo de verduras sin almidón.
- Limitar el consumo de azúcares añadidos y granos refinados.
- Preferir alimentos sin procesar; en la medida de lo posible, limitar el consumo de productos ultraprocesados.

Recomendaciones de ingestión de energía

Los requerimientos de energía de las personas que viven con DM1 no son diferentes a los de la población en general y dependen de las características de cada persona (peso, talla, composición corporal), su estado de salud, la etapa del ciclo de vida y su actividad física, por lo que la ingestión de energía deberá estar mediada principalmente por el apetito de la persona²⁰.

Existen diversas fórmulas de estimación del requerimiento energético, que pueden ser una guía; sin embargo, lo suelen sobrestimar²¹.

Justo al diagnóstico, la ingestión de energía debe aumentar para restablecer el peso perdido, y, una vez recuperado éste, es necesario reajustar la recomendación de energía para evitar una excesiva ganancia de peso²¹.

En el embarazo, existe un incremento en los requerimientos de energía y nutrientes, por lo que es importante considerar un aumento en la recomendación de energía de la dieta para asegurar un aporte suficiente y promover una adecuada ganancia de peso; en el segundo trimestre se necesitan 340 kcal/día extras y en el tercer trimestre, 450 kcal/día. Así mismo, la lactancia es una etapa en la que también hay un incremento en los requerimientos de energía, que son de 500 kcal/día extras²².

Distribución de macronutrientos

La evidencia ha demostrado que no existe una distribución «ideal» de los macronutrientos en la DM1, y se recomienda que

la distribución se base en las recomendaciones de ingestión para la población en general, enfocándose en el control metabólico, gustos, preferencias, estilo de vida, nivel de actividad física, etapa fisiológica, cultura/religión, poder adquisitivo y habilidades culinarias; esto resultará en un mejor apego al plan de alimentación^{15,18,21}.

Hidratos de carbono

El total de los HCO que se consumen en las comidas y colaciones constituye el determinante más importante de la respuesta glucémica posprandial y, por lo tanto, determina los requerimientos de insulina¹⁹.

Las recomendaciones de consumo de HCO para personas que viven con DM1 son un tema muy controversial, ya que, por un lado, hay expertos que sugieren un consumo moderado del 40-50% del valor energético total (VET) y, por otro lado, existe también la tendencia en los últimos años de recomendar dietas bajas en este macronutriente, menores del 30% del VET, ya que facilitan el control glucémico, aunque la evidencia muestra una baja adherencia a largo plazo²³. Este tipo de dietas están contraindicadas en algunas personas y condiciones²¹: embarazo/lactancia, desórdenes alimenticios, enfermedad renal y niños.

Los niños y adolescentes con DM1 que consumen una dieta baja en HCO presentan una disminución en la ingestión de cereales, leguminosas, frutas y verduras, con lo que aumenta el riesgo de deficiencias importantes de algunas vitaminas y minerales²⁴.

No se recomienda hacer una restricción excesiva de HCO en niños y adolescentes, ya que puede haber un deterioro en el crecimiento, un aumento del riesgo de desórdenes alimenticios, un incremento del riesgo de hipoglucemia y potencialmente una afectación del efecto del glucagón en el tratamiento de la hipoglucemia²¹.

De hecho, se recomienda que en niños y adolescentes al menos el 50% de las calorías totales provengan de los HCO. En adolescentes con sobrepeso y obesidad esta cifra puede disminuirse

Tabla 6. Índice glucémico de los alimentos¹⁹

Bajo	≤ 55	Verduras sin almidón, frutas
Medio	56-69	Leguminosas y granos enteros
Alto	≥ 70	Azúcares refinados, harinas refinadas, papa y arroz

al 40%, pero con una ingestión mayor de proteína (el 25% de las calorías totales)²¹.

Las dietas con restricción de HCO (o cualquier tipo de dieta restrictiva) pueden contribuir a comorbilidades psicológicas y al aislamiento social, lo cual es un factor de riesgo importante para el desarrollo de desórdenes de la alimentación^{24,25}.

La ADA recomienda preferir el consumo de HCO de calidad con alta densidad nutricional, es decir, altos en fibra y micronutrientes, como verduras, frutas, leguminosas, granos enteros y productos lácteos bajos en grasa, y limitar el consumo de azúcares refinados como máximo al 10% del VET, haciendo énfasis en evitar el consumo de bebidas azucaradas¹⁹.

Conteo de hidratos de carbono

Partiendo de la premisa de que los HCO son el nutriente que mayor impacto tiene en los niveles de glucosa posprandial, monitorizar la cantidad que se ingiere en cada comida resulta ser una estrategia útil para mejorar el control glucémico, permitiendo flexibilidad en la elección de alimentos, un mejor entendimiento de cuánta insulina aplicar y los momentos ideales para hacerlo, así como la simplificación en la planeación de las comidas^{19,21}.

Existen tres métodos para contar HCO: gramos exactos; de 10 a 12 g de HCO por porción (este método se utiliza principalmente en Europa), y 15 g de intercambio de HCO. No se ha demostrado que un método sea mejor que otro, pero se sabe que la exactitud en el conteo de HCO es importante para optimizar la glucemia posprandial y se ha considerado como el estándar de oro para determinar las dosis del *bolus* de insulina en las comidas y colaciones^{21,26}. Este método sugiere que la respuesta glucémica ante el consumo de cierta cantidad de HCO será similar sin importar la fuente de éstos, pero la recomendación para toda persona con DM1, así como para la población en general, es preferir aquellos alimentos que contienen HCO de buena calidad y limitar los alimentos ultraprocesados y bebidas azucaradas. En la práctica, se ha evidenciado que una distribución de los HCO durante el día en las diferentes comidas y colaciones ayuda a mejorar las glucemias posprandiales; se recomienda que sean 45-60 g en las comidas principales y 15-30 g en las colaciones, procurando que estén acompañados por grasas saludables y/o proteínas¹⁹.

El conteo de HCO requiere motivación por parte de la persona con DM1, por lo que la enseñanza tiene que ser individualizada con base en la capacidad y recursos de cada persona¹⁹.

Conteo de hidratos de carbono avanzado

El conteo de HCO avanzado se enfoca en ajustar finamente la ingestión de alimentos e insulina, con base en patrones de ingestión diaria de alimentos y registros de glucosa en sangre¹⁹.

Este método implica llevar un registro de los tiempos de comida, la cantidad y tipo de comida consumida, la estimación de HCO por alimento y total, la dosis de insulina, la actividad física, los niveles de glucosa en sangre y las circunstancias inusuales, así como los conceptos de relación insulina-carbohidratos (RIC) y factor de corrección (FC)¹⁹.

La RIC representa los gramos de HCO que cubren 1 unidad de insulina de acción rápida. En adultos, generalmente, la dosis de inicio es de 1 unidad, que cubre 10-15 g de HCO, mientras que en niños generalmente es de 1 unidad por cada 20-30 g.

El FC indica los miligramos por decilitro de glucosa que se metabolizan al inyectar 1 unidad de insulina. Se utiliza para corregir hipoglucemias e hiperglucemias antes de una comida (es decir, es la cantidad de insulina que se añade o se resta del *bolus* de alimentación) o para corregir la glucosa más de 2 h después de una comida.

Tanto la RIC como el FC se deberán individualizar a la persona y sus circunstancias, y es importante considerar que no serán estáticos y pueden cambiar en diferentes horas del día y momentos de la vida¹⁹.

Índice glucémico y carga glucémica

El índice glucémico (IG) es una escala que clasifica los alimentos que contienen HCO según su potencial para elevar la glucemia después de ser consumidos (Tabla 6). Existen varios factores que pueden modificar el IG de un alimento¹⁹, como el método de preparación, la madurez del alimento y la cantidad de grasa y proteína que se consume en conjunto con el alimento que contiene HCO.

El uso del IG ha demostrado que da un beneficio adicional en el control de la glucosa utilizado en combinación con el conteo de HCO. Se ha visto que en pacientes con DM1 las comidas con la misma cantidad de HCO pero con diferente IG producen diferencias significativas en la glucosa posprandial²¹.

La carga glucémica (CG) es otro método para predecir la respuesta glucémica posprandial. Ésta toma en cuenta el IG y la porción de HCO, y se obtiene multiplicando el IG por la cantidad de HCO en gramos de la porción y dividiendo entre 100¹⁹. Sin embargo, se necesitan más estudios para investigar la eficacia de la CG para calcular la dosis de insulina para las comidas²¹.

El orden de consumo de los alimentos según su contenido de macronutrientes es un concepto que se ha estudiado en los últimos años como una estrategia nueva para mejorar las glucemias posprandiales, y en diversos estudios se ha observado que si se consumen las proteínas, grasas saludables y/o verduras al menos 15 min antes de los alimentos con HCO, se reducen los eventos de hiperglucemia posprandial en personas con DM1²⁶.

Fibra

La fibra dietética se define como los HCO y lignina que se encuentran en las plantas y que no son digeridos en el estómago ni absorbidos por el tracto intestinal. La fibra funcional es la proporción de fibra a la que se le atribuyen efectos fisiológicos benéficos mediados por sus propiedades de fermentación y viscosidad, por lo que la fibra total de un alimento es la suma de la cantidad de fibra dietética y la funcional¹⁹.

Podemos encontrar la fibra en alimentos como legumbres, fruta, verduras y granos enteros²¹.

Un consumo adecuado de fibra total está asociado a la disminución multicausal de mortalidad en personas que viven con DM;

Tabla 7. Recomendaciones de ingestión de proteína en las diferentes etapas de la vida^{15,19,21,22}

Etapa de vida	Gramos por kilo de peso ideal al día
Niños y adolescentes	0.85-1.2
Adultos	1-1.5
Embarazo	25 g extra a requerimientos pregestacionales (mínimo: 60-80 g/día)

una comida alta en fibra se digiere mucho más lento, promueve mayor saciedad y contiene menor densidad calórica y menos cantidad de azúcares simples.

La *Food and Drug Administration* (FDA) sugiere un consumo de 25 g por cada 2,000 kcal/día en adultos y de 14 g por cada 1,000 kcal/día en niños. El aumento en el consumo de fibra deberá ser gradual y e ir acompañado del aumento en el consumo de agua²¹.

Proteínas

En general, los requerimientos de proteínas son los mismos que se recomiendan para la población en general, es decir, el 15-20% del VET (Tabla 7), prefiriendo aquellas fuentes de proteína de alto valor biológico, como son los productos de origen animal en un 80% y el resto provenientes de productos de origen vegetal, como leguminosas y cereales¹⁹.

Incluso existen algunos estudios que evidencian la utilidad clínica de un ligero aumento en el consumo de proteínas (20-30% del VET) en aquellas personas que buscan bajar de peso, ya que este nutriente favorece la saciedad, y esto podría ayudar a mejorar el apego al plan de alimentación¹⁵.

En el caso de personas que ya presenten anomalías en la función renal (albuminuria, disminución en la velocidad de filtración glomerular), se recomienda limitar el consumo de proteínas a 0.8 g/kg de peso/día¹⁵.

Lípidos

La cantidad ideal recomendada de grasas en personas que viven con DM1 es controversial. La evidencia sugiere que en realidad no existe un porcentaje ideal de este macronutriente y que su recomendación deberá de hacerse de forma individualizada acorde a su control metabólico (lípidos séricos principalmente), patrón de alimentación, gustos y preferencias. Esta evidencia hace énfasis en que lo que tiene mayor importancia es cuidar la calidad de las grasas consumidas, limitando las grasas saturadas a < 7% del VET, el colesterol, a 300 mg/día, y evitando las grasas *trans*. Se recomienda sustituir el exceso de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas y evitar sustituirlas por HCO^{15,19}.

Dislipidemia

En caso de diagnóstico de dislipidemia, se recomienda reducir la ingestión de grasa total al 20-25% del VET, favoreciendo el

consumo de verduras y frutas enteras para aumentar el consumo de fibra funcional y antioxidantes²¹.

No se recomienda el consumo de suplementos de omega-3 de forma rutinaria para la prevención o tratamiento de eventos cardiovasculares en pacientes con DM1²⁷. Para personas con DM se recomienda un aumento en el consumo de alimentos que contienen ácidos grasos omega-3 de cadena larga: ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico (de pescado graso), y ácido linoléico omega-3, debido a sus efectos benéficos sobre las lipoproteínas, la prevención de enfermedades cardíacas y las asociaciones con resultados positivos para la salud en estudios observacionales.

El patrón de alimentación de tipo mediterráneo ha sido el más estudiado por su composición de grasas, que son preferencialmente de tipo monoinsaturadas y poliinsaturadas, y se ha visto que promueven un mejor control glucémico y lipídico, disminuyendo así el riesgo cardiovascular^{15,19}.

Sodio

En la misma dirección que la población general, la recomendación para personas que viven con DM1 es limitar el consumo de sodio a < 2,300 mg/día; en el caso de pacientes con hipertensión, no se recomienda hacer una restricción < 1,500 mg/día, ya que podría afectar a la palatabilidad y, como consecuencia, a la adherencia al tratamiento nutricional^{15,19}.

Micronutrientes y suplementos

Sigue sin haber evidencia clara del beneficio de los suplementos herbales o no herbales (es decir, vitaminas o minerales) para personas con DM sin deficiencias subyacentes. No se recomienda la suplementación de rutina con antioxidantes, como las vitaminas E, C y el caroteno, debido a la falta de evidencia de eficacia y a la preocupación relacionada con la seguridad a largo plazo. Además, no hay pruebas suficientes para respaldar el uso rutinario de suplementos herbales y micronutrientes (como la canela, la curcumina, el aloe vera o el cromo) para mejorar la glucemia en personas con DM. Sin embargo, para poblaciones especiales, incluidas mujeres embarazadas o lactantes, adultos mayores, vegetarianos y personas que siguen dietas muy bajas en calorías o bajas en HCO, puede ser necesario un multivitamínico¹⁵. Si una persona presenta deficiencia de vitamina D, ésta se debe tratar.

Edulcorantes

Los edulcorantes no calóricos (ENC) se definen como sustancias que tienen un poder endulzante mayor al de la sacarosa (azúcar de mesa), sin afectar a la respuesta glucémica, y generalmente proporcionan un mínimo de energía. Por ello han sido propuestos como una herramienta útil para disminuir el consumo de calorías y de HCO, siempre y cuando sean sustituidos sin una compensación en el consumo de calorías adicionales por otras fuentes de alimentación²⁸.

Los ENC que actualmente se comercializan como sustitutos del azúcar fueron aprobados por la FDA y están considerados como sustancias seguras y, en general, bien toleradas, siempre que su consumo no exceda la cantidad de consumo máxima aprobada²⁸.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios sobre sus efectos en la tolerancia a la glucosa, la activación de receptores del sabor dulce y las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal. Los resultados han sido muy controversiales y hasta ahora no se cuenta con información precisa sobre sus efectos, por lo que se sugiere que la recomendación de su consumo sea en el contexto de una alimentación saludable con un moderado o bajo consumo diario, y que la tendencia sea cambiar hábitos disminuyendo el consumo de bebidas y alimentos endulzados²⁹.

La FDA ha aprobado los siguientes edulcorantes: aspartamo, sucralosa, acesulfamo K, glucósidos de esteviol, fruto del monje y polioles. Cabe mencionar que un alto consumo de polioles podría generar en algunas personas sintomatología gastrointestinal indeseable (flatulencia, distensión abdominal y/o diarrea).

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de hipoglucemia hasta 12 h o más después de beber. Aquellas bebidas alcohólicas que poseen HCO pueden causar inicialmente hiperglucemia y después hipoglucemia²¹.

En el caso de los adolescentes, el consumo excesivo de alcohol potencialmente sería más peligroso que en adultos, ya que esta sustancia promueve la supresión de gluconeogénesis aumentando así el tiempo de riesgo de hipoglucemia²¹.

Se recomienda que todo adulto con DM1 que decida consumir alcohol limite su ingestión a dos copas por día en el caso de los hombres y a una copa en el de las mujeres, y que su consumo siempre vaya acompañado con alimento que contenga HCO y/o grasas/proteína, así como considerar la disminución en la dosis de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemias nocturnas. Se recomienda hacer un automonitoreo de glucosas de manera frecuente horas después del consumo para identificar y tratar a tiempo posibles hipoglucemias durante la madrugada^{21,27}.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica autoinmune desencadenada por la ingestión de gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles, y caracterizada por una combinación de manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos, HLA, DQ2, DQ8 haplotipos y enteropatía³⁰.

La enfermedad celíaca es más común en niños con DM1 que en la población en general. En general, se diagnostica después que la DM1 y frecuentemente puede ser asintomática en sus primeras fases. Las personas que viven con DM1 y enfermedad celíaca suelen tener deficiencia de vitamina D y mayor riesgo de complicaciones microvasculares²¹.

El tratamiento es la dieta libre de gluten, la cual requiere la eliminación de trigo, cebada y centeno. Algunas alternativas de cereales son el arroz, la soya, el maíz, el sarraceno, la papa, la quinoa y la avena que esté libre de contaminación con gluten²¹.

Es importante tener en cuenta que los productos libres de gluten suelen tener un mayor IG que productos similares que sí contienen gluten³¹.

Actividad física y ejercicio

La actividad física es el conjunto de movimientos corporales del músculo esquelético que implican un aumento en el gasto de energía. El ejercicio es una actividad física planificada, estructurada y repetitiva que se realiza con el objetivo de mejorar o mantener uno o más componentes de la condición física.

El ejercicio aporta diversos beneficios en la persona con DM1: mejora el control glucémico, la capacidad y salud cardiovascular, y el estado de bienestar psicoemocional y la calidad de vida.

Las recomendaciones de ejercicio son^{12,15,21}:

- Adultos: mínimo 150 min/semana de tipo cardiovascular de intensidad moderada o 75 min/semana de intensidad vigorosa + 2-3 veces de ejercicios de fuerza muscular.
- Niños y adolescentes: mínimo 60 min de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-vigorosa todos los días, con actividades de fortalecimiento muscular y óseo al menos 3 días por semana. En general, los jóvenes con DM1 se benefician de estar físicamente activos y se debe recomendar un estilo de vida activo a todos. Hay que promover en los más pequeños actividades lúdicas o juegos libres en el exterior.

Por otro lado, el ejercicio aumenta el riesgo de hipoglucemia, por lo que es importante conocer los determinantes de la respuesta glucémica al ejercicio:

- Respuesta individual.
- Tipo, duración e intensidad del ejercicio.
- Tipo de alimento consumido antes.
- Tiempo de aplicación de insulina.
- Glucemia previa.
- Nivel de entrenamiento de la persona.

La educación en la prevención y manejo de la posible hipoglucemia durante y después del ejercicio es esencial, incluidos los niveles de glucosa previos al ejercicio de 90 a 250 mg/dl (de 5 a 13 mmol/l) e HCO accesibles, individualizados de acuerdo con el tipo/intensidad de la actividad física planeada.

Las estrategias para prevenir la hipoglucemia durante y después del ejercicio, así como el riesgo de hipoglucemia tardía durante la noche, incluyen:

- Reducir la dosis de insulina prandial para la comida/refrigerio anterior al ejercicio.
- Aumentar la ingestión de HCO antes del ejercicio.
- Comer refrigerios antes de acostarse y usar el monitoreo continuo de glucosa (MCG).
- Reducir las dosis basales de insulina.

La monitorización frecuente de la glucosa antes, durante y después del ejercicio, con o sin uso de MCG, es importante para prevenir, detectar y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia con ejercicio¹⁵.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de la DM1 debe realizarse con insulina, para asegurar el crecimiento y desarrollo adecuados, el manejo óptimo de la DM y la prevención de complicaciones agudas (hipoglucemias y CAD) y crónicas.

Sin embargo, ante la dificultad para alcanzar las metas de control glucémico^{1,32}, se siguen explorando terapias adyuvantes; se está trabajando en cerrar el asa de los sistemas integrados de

Tabla 8. Tipos de insulina según su tiempo de acción

Tipo de insulina	Inicio	Pico	Duración
Corta (análogas): Fiasp	3-10 min	1 h	2-3 h
Lispro, aspart, glulisina	5-15 min	1 h 30 min	3-4 h
Rápida (humana): R-cristalina, regular	30-45 min	2-3 h	4-6 h
Intermedia (humana): NPH	2-4 h	8-10 h	10-14 h
Prolongada (análogas): glargina U100, detemir	1 h 30 min	4-6 h (pico leve)	18-24 h
Ultraprolongada (análogas): glargina U300, degludec	1 h aprox.	No tiene	24-48 h

Adaptado de: Faradji Hazán, et al.³⁴.

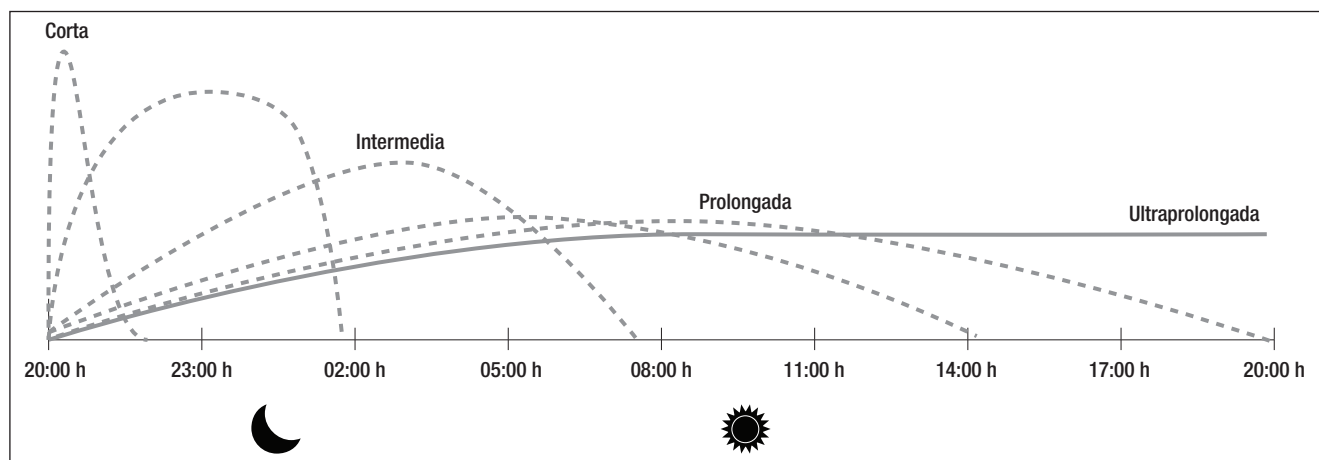


Figura 1. Tipos de insulina según su tiempo de acción.

infusión de insulina con MCG; se continúa con estudios para tratar de prevenir la DM; y en casos de hipoglucemia severa e inadvertida, se ofrece el trasplante de páncreas y/o de islotes pancreáticos en países como EE.UU., Canadá y Europa.

Insulinas

En la DM1, el tratamiento sustitutivo se realiza con insulina y debe iniciarse una vez hecho el diagnóstico. La insulina puede administrarse siguiendo un esquema de múltiples inyecciones diarias (MID) o mediante la infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) por medio de una microinfusora. En general, el esquema de insulina debe basarse en un esquema basal-bolus (simulando la acción fisiológica del páncreas), es decir, utilizando insulina de liberación continua o insulina basal (mediante una insulina análoga de acción larga o *microbolus* continuos de insulina de acción rápida con una microinfusora), cuya finalidad es controlar la glucosa en ayunas y entre comidas, y *bolus* con insulina de acción rápida de manera prandial (prealimentos) y para la corrección de la glucosa según el FC calculado.

La insulina se clasifica según su origen y tiempo de acción. Según su origen, se clasifica en insulina humana recombinante

(intermedia-NPH y rápida-R) y análoga (lispro, aspart, glulisina, detemir, glargina y degludec); según su tiempo de acción, se divide en insulina de acción corta, de acción rápida, de acción intermedia y de acción prolongada y ultraprolongada (Tabla 8, Fig. 1).

En la DM1 se prefieren insulinas análogas, ya que se consideran más estables y causan menos hipoglucemias que las insulinas humanas; sin embargo, debido a los costos y a la falta de accesibilidad, aún se utilizan insulinas humanas.

Idealmente, se considera que un esquema basal-bolus utilizado en el tratamiento de la DM1 debería estar compuesto por insulinas análogas basales como glargina U100 o U300, detemir o degludec, e insulinas prandiales como lispro, aspart o glulisina³³⁻³⁵. Los análogos de acción prolongada de segunda generación (degludec y glargina U300) son los que causan menos hipoglucemia. La insulina detemir es la única insulina aprobada en el embarazo; sin embargo, se ha considerado que la insulina glargina es segura. En niños mayores de un año de edad, está aprobada la insulina degludec, y en niños mayores de dos años de edad, la insulina detemir. Existen premezclas y coformulaciones, pero no se consideran insulinas ideales para el manejo de la DM1³⁴. Han entrado al mercado nuevas insulinas análogas, de acción ultrarrápida, que permiten un inicio de acción más corto

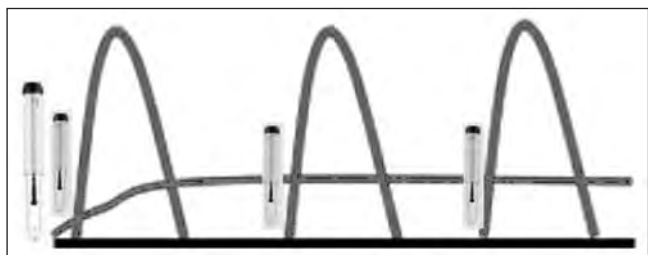


Figura 2. Esquema basal-bolus con análogos de insulina. Ejemplo: insulina basal degludec + insulina prandial aspart.

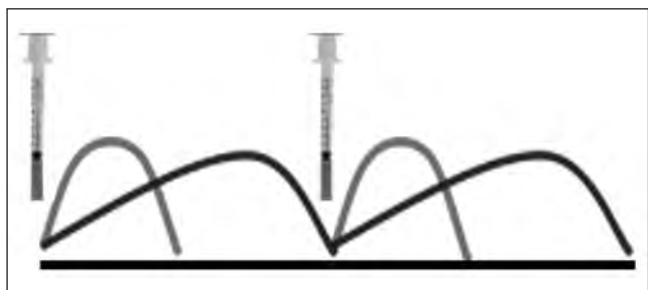


Figura 3. Esquema convencional con insulinas humanas (NPH y rápida).

desde su aplicación y aseguran un mejor control en el pico postprandial; la insulina ultrarrápida aspart (Fiasp®) fue aprobada por la FDA en 2017. También existe la insulina inhalada con duración corta (Afrezza®). Estas últimas no están disponibles en México. Estudios recientes indican que está por aprobarse la insulina ultrarrápida lispro (URLi®) con un tiempo de acción más rápido y eficaz^{35,36}.

En las últimas décadas, la evidencia apoya el tratamiento intensivo con insulina, usando MID o ICSI, que han demostrado su seguridad y efectividad en la DM1. El estudio DCCT (Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones) demostró que el tratamiento intensivo con MID o ICSI se asocia a una mejoría en el nivel de la HbA1c que se traduce en una reducción de más del 50% en las complicaciones microvasculares, pero con un aumento en la incidencia de hipoglucemias severas, explicado en parte por la utilización de insulinas humanas (NPH y rápida). Actualmente, se cuenta con insulinas análogas, cuya farmacocinética las hace más estables y con menor pico, favoreciendo el control glucémico, además de que se asocian a menor hipoglucemia y menor ganancia de peso^{34,37}.

Los esquemas intensivos basados en el uso de análogos de insulina a través de MID o ICSI semejan la secreción fisiológica de insulina (basal-bolus) y se describen a continuación.

Esquemas con múltiples inyecciones diarias

Llamados basal-bolus o basal-prandial, se utilizan análogos de insulina (Fig. 2) o el esquema con insulinas humanas (también conocido como esquema convencional) (Fig. 3). Se prefieren los análogos de insulina, ya que, como se ha mencionado, semejan la acción de la insulina endógena. La dosis total puede calcularse mediante el peso: desde 0.4-0.5 hasta 1.0 UI/kg/día, o incluso

Tabla 9. Cálculo de dosis de insulina según el esquema basal-bolus

Basal-bolus fijo	DTD 0.4-0.5 U/kg/día: – 50% basal* – 50% bolus† (dividido en 3 dosis prandiales)
Basal-bolus flexible	DTD 0.4-0.5 U/kg/día: – 50% basal* – Bolus† con cálculo de: • RIC: 450/DTD • FC: 1,500-2,000/ DTD‡
Basal-bolus con esquema	DTD calculada a 0.4-0.5 U/kg/día: – 50% basal* – 50% bolus† (dividido en 3 dosis prandiales) más cálculo de: • FC de acuerdo al valor de glucosa preprandial; será la dosis a inyectar antes de cada comida o corrección posprandial • Se anotan los valores de glucosa e insulina en una tabla§

*Insulina glargina, detemir, degludec.

†Lispro, aspart, glulisina.

‡La constante del factor de corrección puede ir de 1,500 a 2,000, según el grado de resistencia o sensibilidad a la insulina.

§Véase la tabla 10.

Adaptado de Faradji Hazán, et al.³⁴.

dosis mayores durante la pubertad, el embarazo y en enfermedad. Las dosis habituales son:

- Remisión parcial (luna de miel) < 0.5 UI/kg/día.
- Preescolares: 0.4-0.8 UI/kg/día.
- Niños prepuberales: 0.7-1.0 UI/kg/día.
- Pubertad: 1.2-2.0 UI /kg/día.
- Adultos: 0.5-1.0 UI/kg/día.

En general, el paciente con DM1 requerirá de inicio aproximadamente el 50% de insulina basal (con insulina de acción prolongada) y el 50% prandial (con insulina de acción corta); sin embargo, esto no es regla, y la dosis puede ir cambiando según las necesidades individuales. Existen varias maneras de prescribir el esquema basal-bolus con MID (Tabla 9):

- Esquema basal-bolus fijo: 50% dosis basal, 50% bolus (repartidos en tres comidas, que deberían contener una cantidad de HCO fija, de entre 45 y 60 g/comida).
- Esquema basal-bolus flexible: se calcula el 50% de la dosis total diaria (DTD) para la dosis basal, y para los bolus se utilizan la RIC y el FC.
- Esquema basal-bolus con esquema o tabla: 50% dosis basal, 50% bolus. Aquí se le otorga al paciente una tabla con dosis fija para la alimentación y corrección según los niveles de glucosa. En este esquema se asume un consumo de HCO fijo en cada comida (45-60 g/comida). Se utiliza en pacientes que tienen dificultad para realizar cálculos matemáticos o no hacen el conteo de HCO, o bien como una transición al esquema basal-bolus flexible (Tabla 10)^{34,37}.

Es importante hacer notar que son lineamientos para el inicio de la dosis de insulina. Posteriormente se deberán hacer ajustes según los registros del monitoreo de la glucosa. Se invita al lector a revisar la bibliografía^{33,34,38}.

Tabla 10. Esquema basal-*bolus* con esquema

Glucosa (mg/dl)	Antes del desayuno	Antes de la comida	Antes de la cena	2 h postalimentos
70-100	5	5	5	0
101-150	6	6	6	0
151-200	7	7	7	0
201-250	8	8	8	2
251-300	9	9	9	3
301-...	10	10	10	4

El valor de la glucosa se obtiene de acuerdo a la fórmula del FC (de 1,500 a 2,000/DTD). Por ejemplo, un paciente de 72 kg requiere 36 UI de insulina por día, 18 UI para la basal y 18 UI para los *bolus* (divididos en 3 comidas o 6-6-6 UI); luego se calcula el FC: $1,800/36 = 50$ mg/dl de glucosa. Se anota la dosis de insulina prandial a partir del rango en meta (100-150 mg/dl), por lo que por debajo de ese rango se resta 1 unidad y por encima se suma 1 unidad.
Adaptado de Faradji Hazán, et al.³⁴

Infusión continua subcutánea de insulina

Las microinfusoras de insulina son dispositivos electromecánicos portátiles que generalmente utilizan análogos de insulina de acción rápida a través de una cánula subcutánea. La microinfusora suministra microdosis de insulina de acción rápida, para semejar la secreción de insulina basal. Se pueden programar diferentes dosis basales a lo largo del día, según si hay fenómeno del amanecer o hipoglucemias en las madrugadas. También se pueden programar diferentes patrones basales, para días de escuela, días de descanso, días de menstruación, etc.

Así mismo, se programa la RIC y el FC (pueden ser distintos en diferentes horarios), y la microinfusora, a través de su calculadora de *bolus*, suministra el *bolus* de insulina prandial y de corrección. El paciente debe continuar monitoreando su glucosa preprandial, y contar sus HCO, e introducir esa información en la microinfusora, para que ésta calcule el *bolus* de insulina. También debe monitorearse 2-3 h posprandialmente para corregirse.

La insulina basal se puede aumentar o disminuir temporalmente. Se puede aumentar si el paciente está más resistente, ya sea por enfermedad o menstruación. Se puede disminuir si el paciente está más sensible, por ejemplo, por ejercicio.

En México, existen dos marcas de microinfusoras: Roche®, que cuenta con un glucómetro que es una calculadora de *bolus* (Accu-Chek Performa Combo®), y Medtronic®, que describiremos más adelante.

El manejo con microinfusoras de insulina cada vez es más aceptado por las personas que viven con DM1, por la facilidad para usar basales temporales, para ponerse los *bolus* de insulina a través de la microinfusora y por la capacidad de usar diferentes tipos de *bolus* (normal, cuadrado y dual).

En los últimos años, se han desarrollado diferentes microinfusoras integradas con sensor (MCG), que han ayudado a disminuir la incidencia de hipoglucemias. En México, la mayoría de las microinfusoras integradas con sensor con las que contamos son de la marca Medtronic®. La primera fue el sistema Paradigma®, con alerta de hipoglucemia; después surgió la VEO®, con suspensión (por 2 h) en hipoglucemia (< 70 mg/dl); posteriormente, la 640G®,

con suspensión antes de hipoglucemia (suspensión cuando predice que en 30 min va a estar 20 mg/dl por encima del límite bajo), y ahora contamos con el sistema 670G® de asa cerrada híbrido, que cuenta con un algoritmo de basal que suministra hasta cada 5 min *microbolus* de insulina según la glucosa del sensor, para mantener la glucosa normalmente en 120 mg/dl y al hacer ejercicio en 150 mg/dl.

En Europa, ya está disponible el modelo avanzado de asa cerrada híbrido 780G®, que tiene algoritmo de basal y autocorrecciones.

Existen otros modelos, no disponibles en México, que usan microinfusoras sin tubos, otros sensores y otros algoritmos de asa cerrada híbrido.

Está fuera del alcance de este capítulo describir la terapia con microinfusoras, pero se invita al lector a leer la «Guía práctica para el manejo de microinfusoras de insulina»³⁹.

Tratamiento no insulínico en la diabetes mellitus tipo 1

Se han estudiado otros fármacos no insulínicos inyectables y orales como parte del tratamiento adyuvante en la DM1:

- Metformina: la adición de metformina al tratamiento en la DM1 se asocia a menos requerimientos de insulina y una mejoría en el control glucémico en pacientes con resistencia a la insulina asociada a sobrepeso y obesidad; sin embargo, es controversial su efecto en la HbA1c^{34,37}.
- Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1: estudios realizados con liraglutida y exenatida y la terapia insulínica han demostrado pequeñas reducciones (del 0.2% en promedio) en la HbA1c, además de una disminución en el peso³⁷.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): diversos estudios en fase III han evaluado el impacto de añadir inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina) e inhibidores mixtos del SGLT1 y del SGLT2 (sotagliflozina) a la terapia con insulina, demostrando una mejoría en el control glucémico con una disminución en la HbA1c sin aumentar la tasa de hipoglucemias y con un efecto benéfico en el peso. Sin embargo, su uso debe ser bajo precaución, ya que se han asociado con un aumento del riesgo de CAD euglucémica^{37,40}.
- Pramlintida: es un fármaco inyectable, el único aprobado por la FDA en adultos con DM1, análogo de la amilina, una hormona que se cosecreta con insulina y que se encuentra deficiente en estos pacientes. Diversos estudios realizados con insulina y pramlintida han demostrado una mejoría en el control glucémico (HbA1c 0-0.3%), sobre todo en hiperglucemia posprandial, con un efecto benéfico en el peso. Además, estudios prometedores con uso de páncreas artificiales que funcionan con insulina rápida y pramlintida demuestran una mejoría en el control glucémico al comparar con páncreas artificiales que sólo funcionan con insulina^{37,41}.

Cabe mencionar que los riesgos y beneficios de las terapias adyuvantes al tratamiento con insulina deben ser evaluados e individualizados en cada paciente, considerando que el único tratamiento aprobado por la FDA, además de la insulina, es el pramlintida y aún no se encuentra disponible en México.

CONCLUSIONES

En este capítulo hemos revisado las bases del diagnóstico de la DM1, así como su tratamiento nutricional y farmacológico. Éste debe estar en sincronía, aplicando las dosis de insulina en relación con la ingestión de HCO en una alimentación saludable. Se debe prescribir la dosis adecuada de insulina para asegurar el crecimiento y desarrollo apropiados, el manejo óptimo de la DM, aumentar el tiempo en un rango de 70-180 mg/dl y prevenir las complicaciones agudas y crónicas. El manejo de la DM1 debe realizarse de manera integral por parte de un equipo interdisciplinario conformado por un endocrinólogo, un nutriólogo, un educador en DM, un especialista en ejercicio y un especialista en salud mental, para facilitar el apoyo emocional de esta enfermedad crónica. Este último tema se sale del alcance del capítulo, pero se invita al lector a revisar las guías de ISPAD de 2018⁴².

BIBLIOGRAFÍA

- Faradji RN, Valenzuela-Lara M, Vidrio-Velázquez M, et al. RENACED-DT1: A national type 1 diabetes registry initiative in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2020;62(3):232-4.
- Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:7-19.
- Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, et al. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Transl Res.* 2014;164(2):110-21.
- Redondo MJ, Rodríguez LM, Escalante M, et al. Types of pediatric diabetes mellitus defined by anti-islet autoimmunity and random C-peptide at diagnosis. *Pediatr Diabetes.* 2013;14:333-40.
- Faradji RN, Monroy K, Messinger S, et al. Simple measures to monitor β -cell mass and assess islet graft dysfunction. *Am J Transplant.* 2007;7(2):303-8.
- Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:155-77.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):1-20.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2275-87.
- Glaser N, Kuppermann N. Fluid treatment for children with diabetic ketoacidosis: How do the results of the pediatric emergency care applied research network Fluid Therapies Under Investigation in Diabetic Ketoacidosis (FLUID) Trial change our perspective? *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):10-4.
- Veverka M, Marsh K, Norman S, et al. A pediatric diabetic ketoacidosis management protocol incorporating a two-bag intravenous fluid system decreases duration of intravenous insulin therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(6):512-7.
- American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S163-S182.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42:dc190028.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:105-14.
- American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S48-S65.
- Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79.
- Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: The key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:65-72.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:186-212.
- Gray ATR. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Endotext.* 2019. [Internet]. Consultado el 24 de junio de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905243/>. Published 2019.
- Rubio-Caroca C, García De Los Ríos-Álvarez M. Terapia medica nutricional en diabetes tipo 1. *Rev ALAD.* 2017;7:155-63.
- Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:136-54.
- American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S183-S192.
- Scott SN, Anderson L, Morton JP, et al. Carbohydrate restriction in type 1 diabetes: A realistic therapy for improved glycaemic control and athletic performance? *Nutrients.* 2019;11(5):1-28.
- McClellan AM, Montorio L, McLaughlin Di, et al. Can a ketogenic diet be safely used to improve glycaemic control in a child with type 1 diabetes? *Arch Dis Child.* 2019;104(5):501-4.
- Shahbazi H, Ghofranipour F. The Role of Nutrition in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Austin J Nutr Food Sci.* 2017;5(1):1084.
- Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, et al. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):809-15.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, et al. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10):1-9.
- Baker-Smith CM, De Ferranti SD, Cochran WJ. The use of nonnutritive sweeteners in children. *Pediatrics.* 2019;144(5):e20192765.
- Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, et al. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2019;10:S31-S48.
- Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Alvarez Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):417-23.
- Seckold R, Fisher E, de Bock M, et al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med.* 2019;36(3):326-34.
- Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia.* 2016;59(1):87-91.
- Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:115-35.
- Faradji Hazán RN, Sáinz de la Maza Viadero ME, Hazan de Jacob y Levy E, et al. Tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 1. En: Ochoa Martínez C, ed. Manual práctico del manejo de la diabetes mellitus y sus comorbilidades. 2ª ed. Ciudad de México: Editorial Alfil; 2019. [Internet]. Consultado el 25 de junio de 2020. Disponible en: <http://editafil.com/inicio/337-manual-practico-del-manejo-de-la-diabetes-mellitus-y-sus-comorbilidades.html>.
- Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5):733-55.
- Leohr J, Dellva MA, Coutant DE, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLI) versus Humalog® (Lispro) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Phase I Randomised, Crossover Study. *Clin Pharmacokinet.* 2020. [Online ahead of print].
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98-S110.
- Faradji RN, Paula A, Barriga D, et al. Use of Insulin in Outpatient Diabetes Management. En: Rodríguez-Saldana J, eds. *The Diabetes Textbook.* Cham (Suiza): Springer; 2019. p. 541-54.
- Faradji-Hazán RN, Sáinz de la Maza-Viadero ME, Antillón-Ferreira CA, et al. Guía práctica para el manejo de microinfusoras de insulina. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2019;6:59-91.
- Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, et al. Sodium-glucose co-transporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP DKA Protocol. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(10):2192-202.
- Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care.* 2020;43(3):597-606.
- Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl 27):237-49.

Diabetes *mellitus* tipo 2

María Victoria Landa Anell, Marco Antonio Melgarejo Hernández, Ana Cristian García Ulloa y Sergio César Hernández Jiménez

Prescribir una dieta no es la solución, lo importante es lograr que el paciente se comprometa a modificar su estilo de vida y tome decisiones correctas al momento de comer.

INTRODUCCIÓN

Se estima que en México la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es del 13.7% y la de la prediabetes (pre-DM), del 33.5%¹. Así mismo, se estima que la carga de enfermedad relacionada con la DM2 para México es de las más grandes del mundo, debido a que actualmente hay más de nueve millones de mexicanos que viven con DM. La mayor susceptibilidad a DM2 se explica por la interacción entre factores genéticos (alelos de riesgo específicos de amerindios) y la exposición crónica a ambientes obesogénicos (sedentarismo y consumo energético positivo)^{2,3}. El Instituto para la Métrica y Evaluación de la Salud (IHME) ha generado los resultados sobre la carga de enfermedad en el periodo 2007-2017. La DM2 se encontró en el tercer lugar de todas las causas de mortalidad, sólo antecedida por la enfermedad renal crónica y la cardiopatía isquémica; mostró también el cuarto lugar para muerte prematura, y representó el primer lugar entre los problemas de salud que causaron la mayoría de las discapacidades. Los tres factores de riesgo principales que explican la tendencia de muerte y discapacidad combinadas son la glucosa alterada en ayunas, el índice de masa corporal elevado y los riesgos por la dieta⁴. Estos factores en su mayoría son modificables y se encuentran íntimamente relacionados con la alimentación y el estilo de vida. Por otra parte, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2016 se reportó que el 68.2% de los sujetos diagnosticados presentaron descontrol glucémico y el 46.4% de éstos no realizaban medidas preventivas para su control metabólico, incluyendo no considerar la alimentación como parte del tratamiento⁵. Estos datos son un claro ejemplo de que el mensaje sobre la importancia de la adopción de un estilo de vida saludable como parte de la prevención de la DM2 no está llegando de manera clara y no permea en la población de mayor riesgo. Por ello se requiere el desarrollo de herramientas que ayuden al profesional de salud a transmitir la información sobre una dieta correcta y así lograr un apego perdurable, con un enfoque centrado en el paciente y un tratamiento integral por medio de un grupo multidisciplinario. Cada uno de los integrantes debe conocer los aspectos básicos e indispensables para dotar al paciente de los recursos y habilidades que le faciliten integrar cambios en su vida que permitan generar el cambio de hábitos poco saludables, evitando el enfoque reduccionista de eliminar o prohibir un solo macronutriente o alimentos

específicos. El trabajo conjunto de todas las disciplinas que tratan la prevención de la DM, así como su control, es sumamente importante para lograr un enfoque integral que ayude a erradicar las barreras y dificultades para el apego a los cambios en el estilo de vida.

DIAGNÓSTICO

La DM2 se produce por la pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por las células β del páncreas, en general en un contexto de resistencia a la insulina.

En nuestro país, dada la alta prevalencia de DM2 y de obesidad, es importante hacer diagnósticos lo más temprano posible. Por tanto, es recomendable la determinación de glucemia en ayunas con una muestra venosa en una persona que tenga alguna de las siguientes características:

- Familiar en primer grado con DM2.
- Sobrepeso u obesidad.
- Dislipidemia.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Mujer que tuvo un producto macrosómico (> 4 kg al nacer) o DM gestacional.
- Enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).
- Tabaquismo.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Acantosis *nigricans* o acrocordones.
- Esteatosis hepática.

Según los lineamientos internacionales, el diagnóstico se establece en las siguientes condiciones:

- Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl.
- Si la glucemia en ayunas se encuentra entre 100 y 126 mg/dl, es recomendable la realización de la curva de tolerancia a 75 g de glucosa oral anhidra. Si el valor de la glucemia a las 2 h es > 200 mg/dl, se establece el diagnóstico de DM.
- Glucemia de 200 mg/dl en cualquier momento asociada a síntomas de hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso)⁶.
- Hemoglobina glucosilada > 6.5%, siempre y cuando sea un método estandarizado y certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada de EE.UU. y en ausencia de las siguientes condiciones: anemia, embarazo, hemoglobinopatías, anemia de células falciformes, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, infección por el VIH.

Tabla 1. Resumen de estudios con intervención para la prevención de la DM⁷⁻¹³

Estudio	n	Duración de la intervención en años (seguimiento después de la intervención)	Intervención	Reducción del riesgo relativo de DM2 vs. placebo (%)
Malmö	181	6	Estilo de vida	63
Da Qing	577	6 (20) años	Estilo de vida	42
DPS	522	3 (7) años	Estilo de vida	58
Japanese Study	458	4 años	Estilo de vida	67
DPP	3,234	3 (10) años	Estilo de vida	58
DPP	3,234	3 (10) años	Metformina	31
STOP- NIDDM	1,429	3 años	Acarbosa	25
XENDOS	3,305	4 años	Orlistat	37
PREDIMED	3,541	4 años	Dieta mediterránea (aceite de oliva extra virgen o nueces) y dieta de control	40 y 18% (pre-DM como desenlace secundario)

MANEJO NUTRICIONAL

Rol de la dieta en la prevención de la diabetes mellitus

Los estudios de prevención de la DM en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono (HCO) por curva de tolerancia a la glucosa oral han demostrado reducir la incidencia de DM2 en el 18-63% con intervenciones centradas en cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio). En la tabla 1 se resumen los estudios con intervención para la prevención de la DM. En muchos de estos estudios, una vez terminado el periodo de tratamiento, se ha mantenido el seguimiento de la población ingresada a estas cohortes, algunos incluso de su descendencia, y el seguimiento ha sido de 6, 10 y hasta 20 años⁷⁻¹³. Los resultados de estas últimas publicaciones nos muestran que los cambios realizados en los sujetos aleatorizados en los grupos de intervención intensificada en el estilo de vida (IIEV) mantienen una baja incidencia de DM, preservando también mejores hábitos alimentarios, con una destacada selección en la cantidad y calidad de alimentos consumidos; muchos de los sujetos aleatorizados a los grupos de IIEV también alcanzaron uno de los desenlaces principales de estos estudios, que fue la reducción del 5-10% del peso corporal basal, si bien ambos grupos presentaron una reganancia de peso al seguimiento después de finalizada la intervención, y alrededor del 25% del grupo con IIEV mantuvieron una pérdida del 3-4%¹⁴⁻¹⁶. Es claro el efecto que tienen las intervenciones sobre los cambios en el estilo de vida a largo plazo: la adopción de patrones de alimentación saludables, la reducción energética, el incremento en el ejercicio y la actividad física promueven en conjunto una pérdida de peso sostenida, disminuyendo los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con pre-DM y DM establecida, considerando el sobrepeso y la obesidad como punto de pivote para las alteraciones cardiometabólicas.

Patrones de alimentación en la prevención y control de la diabetes mellitus tipo 2

El abordaje médico nutricional de la DM2 en población abierta suele diferir de lo que se puede hacer en un ensayo clínico controlado. Por tal motivo, se deben priorizar las necesidades del paciente y las comorbilidades que estén presentes en el momento de la valoración nutricional. Existen diferentes patrones de alimentación ampliamente estudiados con buenos resultados a corto y largo plazo en la prevención y tratamiento de la DM2. Los patrones de alimentación son una combinación de alimentos que han mostrado beneficios en la salud general de una población. Sobre estas combinaciones se han realizado múltiples estudios (epidemiológicos, transversales y de cohorte), demostrando que su consumo se correlaciona fuertemente con un efecto protector para todas las causas de morbilidad por enfermedad cardiovascular, así como una disminución en la incidencia de comorbilidades cardiometabólicas en el caso de la DM2. La internacionalización de los sistemas alimentarios en las últimas cinco décadas ha generado la adopción de patrones de alimentación occidentalizados con un incremento generalizado del consumo de bebidas y alimentos ultraprocesados (AUP), reemplazando las dietas tradicionales y reduciendo importantemente el consumo de alimentos de origen local, lo que impacta de manera inversa en la composición de la dieta regional con productos de baja calidad nutricional habitualmente constituidos por una cantidad elevada de azúcares añadidos, grasas saturadas o trans y una densidad energética aumentada; los países de bajos y medianos ingresos son los más afectados¹⁷. Los patrones de alimentación protectores más reconocidos son la dieta mediterránea, la dieta tipo *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), la implementación de las Guías Dietéticas para Americanos basadas en el *Alternate Healthy Eating Index*, el patrón de alimentación vegetariano (se ha adaptado a diversas regiones y puede ser estricto –no incluye alimentos de origen animal– o flexible –incorpora

Tabla 2. Patrones de alimentación más utilizados en la prevención y control de la DM2¹⁸⁻²²

Patrones de alimentación	Componentes	Prevención	Control
Dieta mediterránea	Consumo elevado de alimentos de origen vegetal mínimamente procesados Aceite de oliva como principal fuente de grasa Consumo bajo-moderado de productos lácteos, pescado y aves Bajo consumo de carne roja Consumo bajo-moderado de vino con las comidas	Este patrón se asocia con una disminución del riesgo de DM2 en estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados	La dieta mediterránea comparada con dietas convencionales o comerciales mejora el perfil glucémico, aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares
DASH	Dieta rica en verduras, frutas y productos lácteos bajos en grasa Incluye granos enteros, aves, pescados y frutos secos Baja en grasas saturadas, carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas Reducción del consumo de sodio	La adherencia a este patrón se asocia con una disminución del riesgo de presentar DM2	La adherencia al patrón DASH con una restricción de 2,400 mg al día de sodio tiene efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovascular y control glucémico
Vegetariana y vegana	Las dietas veganas son carentes de todos los productos de origen animal Las dietas vegetarianas están desprovistas de algunos productos de origen animal Los ovolacto consumen lácteos y huevos. Los pesco consumen pescado, huevos y productos lácteos Los semivegetarianos consumen casi de todo, excepto carnes rojas y aves	Las dietas veganas, lactoovo y semivegetarianas han sido asociadas a menor riesgo de DM2	Mejoran el control glucémico Su funcionalidad sobre la disminución de factores de riesgo cardiovascular no ha sido consistente
Dieta moderada en HCO	Este patrón dietético consiste en restringir moderadamente el consumo de HCO mediante el aumento de la ingestión de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, proteínas de fuente animal y vegetal	La dieta moderada en HCO y alta en proteína y grasas vegetales se asocia a una reducción del riesgo de DM2	La disminución en el consumo de HCO mejora el control glucémico y el perfil de lípidos, y favorece una mayor pérdida de peso cuando se compara con una dieta convencional
Guías Dietéticas para Americanos (AHEI)	Alta calidad definida por el consumo de cereales de granos enteros, frutas, vegetales, nueces, leguminosas, ingestión de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, consumo moderado de alcohol	Se basa en un índice de alimentos y nutrimentos que predicen el riesgo de enfermedades crónicas, asociado fuertemente con menor riesgo de desarrollar DM	Datos inconsistentes

*Una dieta moderada en HCO y alta en grasas y proteínas de origen animal se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar DM2. Se considera un patrón de alimentación no saludable.

productos o derivados de animales-) y las dietas modificadas en los porcentajes de consumo de HCO o grasas del total de energía al día. Dichos patrones se pueden regionalizar con alimentos endémicos que guardan la misma proporción de macronutrimentos y micronutrimentos que aquéllos que se han estudiado y tienen efectos protectores, facilitando su implementación en diversas regiones del planeta, sin cambiar del todo la cultura alimentaria de una persona o población. La tabla 2 resume los patrones de alimentación y sus efectos sobre la prevención y/o control de la DM2¹⁸⁻²². Individualizar las estrategias para mejorar el apego a estos patrones es fundamental, pero se debe tomar en cuenta que durante el seguimiento se puede incluso cambiar de un patrón de alimentación a otro, buscando siempre la mejor respuesta al control metabólico de cada persona. En la tabla 3 se resumen los mecanismos potenciales por los cuales se generan cambios biológicos que optimizan el control glucémico y la

pérdida de peso en la DM2, independientemente del porcentaje de macronutrimentos del patrón seleccionado²²⁻²⁹. Debemos recordar que el tratamiento no es un continuo y que cada individuo responde de forma diferente a éste; por lo tanto, se puede asumir que no existe un patrón alimentario de éxito universal, ya que la adherencia a largo plazo de una alimentación con características saludables es fundamental para la prevención o tratamiento de la DM2 y sus comorbilidades.

Terapia médico-nutricia

La dieta sigue estando en el primer escalón del tratamiento de la DM2, y la combinación de ésta con actividad física representa el mayor cambio en el estilo de vida de las personas que viven con DM (PVD); estas medidas tienen un gran impacto sobre el control glucémico, el control del peso y la prevención de

Tabla 3. Mecanismos potenciales por los cuales se generan cambios biológicos que optimizan el control glucémico y la pérdida de peso en la DM2²²⁻²⁹

	Dieta baja en grasa	Dieta mediterránea	Reducción moderada de HCO
Características	↓ Grasas saturadas ↑ Ingestión de grasas vegetales (diferentes tipos de nueces y aceites vegetales)	↑ Ingestión de grasas vegetales (diferentes tipos de nueces y aceites vegetales) ↓ Grasas saturadas	↓ Consumo de azúcares refinados (cereales refinados azucarados, cereales molidos libres de fibra, azúcares refinados de forma líquida) ↑ Ingestión de HCO complejos (cereales de granos enteros, cereales integrales mínimamente procesados, leguminosas, vegetales y frutas)
Efectos	↓ Triglicéridos, C-LDL ↑ C-HDL	↓ Triglicéridos, C-LDL ↑ C-HDL	↓ Requerimientos insulínicos ↑ Sensibilidad a la insulina ↓ Resistencia a la insulina
Características	↑ Ingestión de HCO complejos (cereales de granos enteros, cereales integrales mínimamente procesados, leguminosas, vegetales y frutas) ↓ Consumo de azúcares refinados (cereales refinados azucarados, cereales molidos libres de fibra, azúcares refinados de forma líquida)	↑ Ingestión de HCO complejos (cereales de granos enteros, cereales integrales mínimamente procesados, leguminosas, vegetales y frutas) ↓ Consumo de azúcares refinados (cereales refinados azucarados, cereales molidos libres de fibra, azúcares refinados de forma líquida)	↓ Grasas saturadas ↑ Ingestión de grasas vegetales (diferentes tipos de nueces y aceites vegetales)
Efectos	↓ Requerimientos insulínicos ↑ Sensibilidad a la insulina ↓ Resistencia a la insulina	↓ Requerimientos insulínicos ↑ Sensibilidad a la insulina ↓ Resistencia a la insulina	↓ Triglicéridos, C-LDL ↑ C-HDL
Características	↑ Ingestión de proteína vegetal	↑ Ingestión de proteína vegetal	↑ Ingestión de proteína vegetal
Efectos	↑ Saciedad (alto consumo de fibra) ↓ Apetito ↓ Peso	↑ Saciedad (alto consumo de fibra) ↓ Apetito ↓ Peso	↑ Saciedad (alto consumo de fibra) ↓ Apetito ↓ Peso
Características		↓ Carnes rojas procesadas ↓ Sodio y alcohol	
%/kcal/día	Lípidos < 30% Proteínas 15-20% HCO 50-55%	Lípidos 35-40% Proteínas 15-20% HCO 45-55%	Lípidos 35-40% Proteínas 15-20% HCO 40-45%
	↓ Factores de riesgo cardiovascular		

Estos patrones tienen diferencias en el porcentaje de macronutrientes del valor calórico total al día; sin embargo, guardan cambios biológicos similares de importancia para el control metabólico, lo cual se puede atribuir al efecto heterogéneo que tienen los alimentos que forman un patrón de alimentación, independientemente del porcentaje asignado del consumo calórico diario, siendo las variables de mayor peso la calidad, la cantidad y la frecuencia de consumo de cada uno de los alimentos que constituyen estos patrones.

complicaciones, junto con el tratamiento farmacológico. En el consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2019 sobre la terapia médico-nutricia (TMN) para adultos con DM o pre-DM, se menciona como el tratamiento de una enfermedad o afección a través de la modificación de la ingestión de nutrimentos o alimentos integrales³⁰. Se hace referencia también a que todos los miembros del equipo de atención médica deben conocer y en su caso proporcionar una guía basada en la evidencia que permita a las personas con DM elegir alimentos saludables que satisfagan sus necesidades individuales y optimicen su salud en general. La TMN se debe establecer acorde a la evidencia del proceso de atención nutricional proporcionada por un nutricionista o especialista en nutrición con entrenamiento en el manejo y control de la DM de manera ideal. Los componentes esenciales de la TMN son la evaluación, el diagnóstico nutricional, las

intervenciones (por ejemplo, educación y asesoramiento) y el monitoreo con un seguimiento continuo para respaldar los cambios a largo plazo en el estilo de vida. Por otra parte, de manera frecuente hay que evaluar los resultados y modificar las intervenciones según sea necesario³⁰.

Objetivos

Los objetivos de la TMN en adultos con DM son los siguientes:

- Promover y consolidar un patrón de alimentación saludable, resaltando que una dieta saludable debe ser variada, con alimentos ricos en nutrimentos, porciones apropiadas para cada etapa de la vida y para mejorar la salud general:
 - Mantener o lograr un peso corporal saludable.
 - Alcanzar objetivos terapéuticos no sólo de glucemia sino también de presión arterial y lípidos séricos (las metas

pueden diferir de acuerdo con la edad, los años de diagnóstico y las condiciones de salud preexistentes, por lo cual las metas deben ser individualizadas).

- Prevenir o retrasar las complicaciones de la DM.
- El abordaje debe ser individual, acorde a las necesidades nutricionales de cada sujeto y a las preferencias personales y culturales; es necesario evaluar y en su caso abordar la alfabetización en salud, identificar el acceso a alimentos saludables o recomendar los que estén al alcance, evaluar la voluntad y la capacidad de realizar cambios de comportamiento e identificar las barreras para cambiar.
- Evitar mensajes con prejuicios sobre la selección de alimentos y promover en su lugar la inclusión de alimentos y preparaciones saludables en la alimentación diaria con el placer que conlleva el comer.
- Proporcionar las herramientas prácticas para desarrollar patrones de alimentación saludables, en lugar de centrarse en macronutrientes, micronutrientes o alimentos aislados.

La TMN es una pieza fundamental para la prevención y/o tratamiento de las personas que viven con diabetes (PVD). La TMN proporcionada por un nutricionista entrenado en el manejo de la DM se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) del 1.0-1.9% en la DM1 y del 0.3-2% en la DM2. En el caso de estos últimos, la TMN puede tener mayor impacto en aquéllos con diagnóstico reciente y HbA1c mayor al 8%, probablemente por la capacidad secretora de la célula β , la cual se mantiene relativamente preservada, y al realizar cambios en el estilo de vida, en especial si existe obesidad, se logra una reducción de peso sostenida^{31,32}.

Recomendaciones de macronutrientes

Se han evaluado diferentes porcentajes de distribución de macronutrientes para el tratamiento y prevención de la DM2, pero actualmente no existe un consenso sobre la distribución ideal para las PVD. Desde 1994 la ADA publica sus recomendaciones sobre nutrición y DM, las cuales se actualizan de acuerdo con los niveles de evidencia que surgen cada año sobre el tratamiento nutricional y su efecto en el control metabólico de la DM2.

Desde 2004 las recomendaciones de la ADA apuntan a individualizar la proporción de HCO, proteínas y lípidos de la dieta, dándole mayor peso a la creación de patrones de alimentación probados y con resultados favorables en el tratamiento y control de la DM2^{31,33,34}. La calidad de los macronutrientes debe ser el punto central y su implementación ha de basarse en el acceso a los alimentos y los gustos y preferencias, el tamaño de las porciones, la frecuencia de consumo, la variedad de los alimentos en la dieta (de preferencia frescos, de origen vegetal y animal bajos en grasa) y la preparación con métodos de cocción saludables, así como en la reducción y preferentemente la eliminación en el consumo de AUP con adición de azúcares, sodio y grasas, respetando la cultura alimentaria del individuo o región³⁵. La TMN también debe ser ajustada al tipo de tratamiento y metas metabólicas de cada persona; por ejemplo, los sujetos en control intensivo con insulina deben ser entrenados en el conteo de HCO y han de conocer el tiempo de inicio de acción, el pico máximo y el tiempo de duración de acción de los diferentes tipos de insulina que estén utilizando; de esta forma tanto el paciente como el profesional de la salud podrán adecuar los tiempos de comida y el

tratamiento farmacológico, disminuyendo considerablemente el riesgo de hipoglucemias o hiperglucemias recurrentes³⁴. Educar a las personas que viven con DM2 sobre la calidad de los nutrientes que contienen los alimentos las empodera para tomar mejores decisiones al seleccionar sus alimentos mejorando el apego a la TMN.

Hidratos de carbono

Los alimentos que contienen HCO son los que ejercen mayor influencia sobre la glucemia. De manera clásica se recomienda un 50-65% de HCO del contenido calórico total/día. Sin embargo, en las últimas dos décadas la evidencia apunta a recomendar un consumo moderado de HCO, de alrededor del 40-46% de las calorías totales diarias a base de este nutriente, ya que existe evidencia de que porcentajes superiores al 65% tienen un efecto negativo en el control glucémico y el perfil de lípidos³⁶. La ingestión excesiva de HCO se asocia a un incremento de triglicéridos, una disminución del colesterol de alta densidad (C-HDL) y una hiperinsulinemia compensatoria debido a las necesidades incrementadas de la misma para mantener los niveles de glucemia en rangos, lo que favorece la resistencia a la insulina. Por estas razones hay que realizar cambios en la prescripción dietética y entrenar al personal de salud para identificar en conjunto con el paciente los alimentos que contienen HCO y realizar la contabilidad de los mismos, ilustrando sobre la cantidad y calidad de lo consumido, más que prohibiendo todos los alimentos que los contienen como se hace generalmente, explicando de manera puntual y sencilla los efectos deletéreos de un consumo incrementado de HCO, sea cual sea su fuente; se deben redoblar esfuerzos para sustituir el consumo habitual de HCO refinados o productos con azúcar adicionada por HCO provenientes de cereales de granos enteros, leguminosas, harinas integrales, vegetales, frutas y lácteos descremados^{31,33-35}.

Proteínas

En sujetos con datos de nefropatía (albuminuria y/o reducción en la tasa de filtración glomerular) se debe evaluar la ingestión de proteínas y si es necesario hay que realizar ajustes para calcular 0.8 g/kg/día, evitando dar menos de esta recomendación, ya que no existe evidencia que sustente una mejoría en la tasa de filtración glomerular o del control glucémico. Por otra parte, si no hay datos de enfermedad renal, la recomendación de consumo es del orden de 1.0-1.5 g/kg de peso corporal al día o del 10-20% de las calorías totales. El consumo de proteínas en los diferentes tiempos de comida favorece la secreción de hormonas gastrointestinales y, en combinación con HCO, fibra y grasas, ejerce efectos sobre el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que está asociado a generar saciedad por un tiempo más prolongado, si se compara con el consumo aislado de HCO o proteínas; también se ha descrito un aumento en la secreción de insulina sin efectos significativos en la glucemia. En caso de hipoglucemia, se debe evitar emplear alimentos o bebidas que contengan HCO y proteínas, debido a que su absorción es lenta, y esto no ayuda a tratar los síntomas agudos de una hipoglucemia. Por lo tanto, la ingestión de proteínas debe ajustarse al patrón de alimentación actual^{31,34,35,37}.

Grasas

Las recomendaciones sobre un consumo ideal de grasa en la dieta para personas con DM2 son controvertidas, razón por la

cual no existe un consenso con un porcentaje idóneo de ésta. La evidencia actual se traduce, por una parte, en aportar una mayor calidad de las grasas provenientes de la dieta (por ejemplo, de aceites de origen vegetal como el aceite de oliva extra virgen, diferentes tipos de nueces, aguacate, pescados grasos, leche y derivados fermentados) y, por otra parte, en disminuir el consumo de grasas saturadas y abolir el consumo de grasas trans. Diferentes asociaciones y grupos de trabajo internacional tienden a recomendar en la actualidad, y acorde a la evidencia disponible, del 30 a 45% de la energía total/día a partir de lípidos, considerando siempre el subtipo de éstos y sus fuentes alimentarias. En 2018 en el estudio PREDIMED se demostró que la suplementación en el patrón de alimentación de la dieta mediterránea con un 5% del valor energético de la dieta con aceite de oliva extra virgen o nueces, alcanzando hasta el 45% de la dieta a base de alimentos que aportan grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, tuvo una tasa menor de eventos cardiovasculares mayores al comparar con el grupo que recibió una dieta baja en grasas; estos hallazgos soportan el beneficio de adoptar un patrón de alimentación basado en la dieta mediterránea como prevención cardiovascular primaria. Análisis alternos de subgrupos de la cohorte han demostrado beneficios en el perfil lipídico, el control glucémico y el mantenimiento o la reducción de peso, en especial en la disminución de la circunferencia de la cintura. Por lo tanto, no debemos tomar en cuenta sólo el porcentaje asignado de las calorías totales de la dieta a base de lípidos, sino también la calidad de los alimentos y/o preparaciones que los contienen, así como el de los HCO y proteínas de la dieta diaria. Por otra parte, en un metaanálisis recientemente publicado por la Biblioteca Cochrane se concluye que la reducción del consumo de grasas saturadas de la dieta reduce los eventos cardiovasculares combinados. Las recomendaciones sobre el consumo de éstas son controversiales, debido a que los alimentos que las contienen también incluyen otros subtipos de lípidos (monosaturados y poliinsaturados). A pesar de esto, diversos grupos y consensos recomiendan no consumir más allá del 10% de grasas saturadas, y la reducción de calorías de estas grasas debe ser reemplazada por HCO de calidad o grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. Estas recomendaciones no son únicas para las PVD, también deben ser adoptadas por la población general. Un consumo bajo en grasas no es sinónimo de una dieta saludable, debido a la heterogeneidad de los nutrimentos contenidos en los alimentos de la dieta. En el supuesto de sustituir el porcentaje energético no consumido o reducido de las grasas por HCO y productos de origen animal procesados, incurriríamos en un patrón de alimentación poco saludable, independientemente de que éste sea bajo en grasa. Por esta razón se deben implementar estrategias que favorezcan la adopción de un patrón de alimentación que contenga alimentos ricos en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas (aceites vegetales, pescados, lácteos fermentados, carnes sin procesar), frutas, verduras, cereales de grano entero e integrales, así como la disminución del consumo de productos ricos en azúcares y grasas ultraprocesadas, y la supresión del consumo de grasas trans^{24,31,33-35,38}.

Consumo de sal

Al igual que en la población general, la recomendación sobre el consumo de sodio es < 2,300 mg/día; incluso en personas que

curan con hipertensión arterial no se recomienda un consumo > 1,500 mg/día, pues no existe evidencia de que la restricción por debajo de este nivel de ingestión aporte un beneficio extra al control cardiometabólico. Hay que tomar en cuenta también que un consumo moderado de sodio ayuda a la palatabilidad de las preparaciones, lo cual genera un mayor apego a una dieta nutricionalmente adecuada^{31,34,39,40}.

Edulcorantes no calóricos

El consumo de edulcorantes no calóricos (ENC) se ha extendido mundialmente, ya que son una alternativa para aquellas personas que gustan del sabor dulce sin incrementar el consumo de calorías a base de otros endulzantes calóricos; estos últimos sí tienen un impacto sobre la glucemia tras su consumo, como ocurre con la fructosa y la sacarosa, e incluso su consumo excesivo tiene repercusión sobre el perfil de lípidos, en especial con un aumento de triglicéridos. También se han popularizado en muchos productos los edulcorantes muy bajos en calorías, como los azúcares derivados de un alcohol (sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, isomaltitol y lactitol), los cuales no tienen un impacto mayor en la glucemia tras su ingestión; sin embargo, deben consumirse en dosis bajas, y no de manera constante, ya que en dosis altas pueden generar problemas gastrointestinales como diarrea, borborigmos y dolor o malestar intestinal. Por otra parte, los ENC como el acesulfamo K, el aspartamo, el neotame, la sacarina, la sucralosa y los glucósidos de esteviol están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), se utilizan de forma cotidiana como un sustituto del azúcar, son de 200 a 600 veces más dulces que la sacarosa y su aporte calórico es casi nulo. En una revisión sistemática publicada recientemente por la Biblioteca Cochrane se establece que no hay evidencia concluyente sobre los beneficios o riesgos de su consumo, debido en parte a la baja certeza de los datos recolectados en los estudios realizados a la fecha. Sin embargo, diferentes asociaciones y posiciones a nivel mundial recomiendan un consumo moderado, ya que la finalidad es reducir el consumo calórico a expensas de los edulcorantes calóricos; por ello pueden recomendarse a las personas a las que se les hace difícil consumir alimentos y bebidas sin endulzar, pero si éste no es el caso, no es necesario incluirlos en un patrón de alimentación saludable^{31,34,41,42}.

Alcohol

El consumo de alcohol no forma parte de la recomendación de un patrón de alimentación saludable; sin embargo, su consumo a nivel mundial se considera parte de la cultura alimentaria de diversas poblaciones. Una preocupación específica en las PVD es su relación con cuadros de hipoglucemia, que en muchos casos pueden presentarse de manera tardía, y suelen ser más frecuentes en personas que se encuentran fuera de las metas de control, cuando consumen el alcohol fuera de las comidas o en ayunos prolongados. La ingestión excesiva de alcohol se asocia a hipertrigliceridemia e hígado graso. Es importante reconocer los gramos de alcohol que contienen las bebidas consumidas, ya que su aporte calórico (1 g de alcohol contiene alrededor de 7 kcal) dependerá de los grados de alcohol y el volumen (ml) consumido. Las directrices actuales indican no superar el consumo de 30 y 20 g de alcohol al día en hombres y mujeres, respectivamente. En las personas que lo consumen se

debe recomendar la moderación y en abstemios, no se recomienda su consumo^{31,34,43}.

Alimentos ultraprocesados

En las últimas dos décadas se han publicado resultados sobre la relación entre el consumo de alimentos procesados y el incremento de enfermedad cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FAO recientemente han adoptado la clasificación NOVA (creada en la Universidad de São Paulo), la cual agrupa alimentos y bebidas en cuatro categorías acorde al nivel de procesamiento: sin procesar o mínimamente procesados, procesados con ingredientes culinarios, alimentos procesados y AUP. Estos últimos han cobrado mayor importancia debido a que diferentes organizaciones y gobiernos han realizado análisis de los datos de la dieta de sus encuestas de salud y nutrición, y han documentado un rápido incremento en su consumo. Durante las últimas décadas el consumo de AUP se ha incrementado a nivel mundial, representando entre el 25 y el 60% del total de la ingestión de energía diaria. En México, Marrón-Ponce, et al.⁴⁴ analizaron los datos de la ENSANUT de 2012 y encontraron que el 30% de la energía de la dieta de los mexicanos provenía de AUP; los factores asociados a este consumo fueron: vivir en zonas urbanas, ser adultos jóvenes, vivir en el norte del país, tener un nivel socioeconómico alto, ser jefe de familia y tener un nivel educativo alto.

Srouf, et al.⁴⁵ analizaron los datos de la cohorte *NutriNet-Santé* y encontraron que, con un seguimiento de 5.2 años, la ingestión de AUP se asoció con un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y cerebrovascular, con un incremento absoluto de 10 en el porcentaje de AUP en la dieta (*hazard ratio*: 1.10; intervalo de confianza del 95%: 1.05-1.20; $p < 0.001$). Los resultados se mantuvieron estadísticamente significativos después de ajustar para varios marcadores de la calidad de la dieta (ácidos grasos saturados, sodio, ingestión de azúcar, fibra) y otros patrones de alimentación saludables derivados de los análisis de los componentes principales y un largo análisis de sensibilidad.

Los principales grupos de alimentos que contribuyen a la ingestión de AUP son los productos azucarados, seguidos de frutas y vegetales, bebidas, alimentos almidonados y cereales para el desayuno, así como carne y pescado, todos estos procesados para su venta de anaquel. La mayoría son microbiológicamente seguros, convenientes y altamente aceptables. Comparados con las personas que tienen menor consumo de AUP, los individuos que presentan una mayor ingestión de ellos tienden a ser más jóvenes, con índices de masa corporal mayores, una ingestión energética excesiva a expensas de lípidos y/o azúcares de fácil de absorción, mayor consumo de alcohol y menor consumo de frutas, vegetales y fibra.

El consumo de alimentos sin procesar o mínimamente procesados está asociado con menor riesgo de obesidad, DM, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular^{46,47}.

Es imperativo educar en materia alimentaria a la población general con la finalidad de que cada individuo tome las decisiones correctas en el momento de seleccionar los productos que consumirá en su dieta. Por otra parte, y como profesionales de la salud, debemos implementar acciones que lleven a la industria alimentaria a la reformulación de sus productos, así como promover el consumo de alimentos sin procesar o mínimamente procesados.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA TERAPIA MÉDICO-NUTRICIONAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Educación en diabetes mellitus

El estilo de vida es una parte fundamental del cuidado de la DM. La educación para el autocuidado de la DM y la TMN están estrechamente relacionadas; la educación permite tomar mejores decisiones en el momento de comer y en relación con muchos otros aspectos del autocuidado, y es un medio por el cual se puede empoderar al paciente sobre su autocuidado, mejorando la adherencia al plan de alimentación y el autocuidado en general. Recientemente la ADA ha publicado el consenso sobre la educación y apoyo en el autocuidado de la DM en adultos (EAAD), y en esta ocasión con la colaboración conjunta de diferentes asociaciones y academias americanas la EAAD aborda la combinación integral de aspectos clínicos, educativos, psicosociales y de comportamiento en la atención necesaria para el autocontrol, así como las bases para ayudar a las PVD a manejar su autocuidado diario con confianza para obtener mejores resultados^{31,43}. De acuerdo con este consenso, todas las PVD deben participar en programas estandarizados de educación en DM y recibir el apoyo necesario para facilitar los conocimientos, la toma de decisiones y el dominio necesario para implementar el autocuidado de la enfermedad^{31,43}. Los cuatro momentos críticos para proporcionar y modificar la educación y apoyo para el autocuidado de la DM son:

- Al diagnóstico.
- Anualmente y/o cuando no se reúnen todas las metas de tratamiento.
- Cuando surgen cambios que afectan al autocuidado.
- Cuando se producen transiciones en la vida y el autocuidado.

Las PVD deben ser evaluadas por el proveedor de atención médica con referencia a los especialistas, según sea necesario. En un modelo ideal, esta evaluación debería ser realizada en tiempo real por el equipo multidisciplinario, abordando cada uno de ellos y haciendo los ajustes necesarios para cada una de las disciplinas tratantes. Por otra parte, la Asociación Americana de Educadores en Diabetes (AADE) recomienda abordar en cada uno de estos cuatro puntos críticos las siete conductas del autocuidado de la DM (AADE7 Self-Care Behaviors): toma de medicamentos, alimentación saludable, resolución de problemas, reducción de riesgos, actividad física, automonitoreo y afrontamiento saludable⁴³.

Sin embargo, en ocasiones es difícil realizar todas las recomendaciones que sugieren los consensos y organizaciones internacionales como la ADA y la AADE, como ocurre, por ejemplo, en los países o regiones de ingresos bajos y medios, en los cuales el mayor obstáculo es no contar con personal médico entrenado en los estándares de educación en DM, junto con la carga de trabajo (número de personas por médico). Por ello se han identificado tres niveles básicos de instrucción en educación en DM.

El manejo mínimo indispensable de la enfermedad engloba lo siguiente:

- Aprender, reconocer y tratar los niveles anormales de glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia).
- Aprender a seleccionar los alimentos adecuados y controlar las porciones y la frecuencia de consumo.
- Mejoramiento del estilo de vida y aprendizaje para la vida.

La educación en DM genera cambios positivos asociados con el mejoramiento en los niveles de HbA1c en el 0.45-0.57%, reducción del peso corporal, mejoría en la calidad de vida y reducción de los factores de riesgo para todas las causas de mortalidad, así como la reducción de los costos del cuidado de la salud³¹. Por lo tanto, las intervenciones educativas con múltiples componentes en entornos abiertos (vida real) son efectivas para mejorar el control metabólico de las personas con DM2⁴⁸.

Obesidad y diabetes mellitus tipo 2

Las investigaciones sobre el exceso de peso corporal y el desarrollo de DM2 presentan una fuerte causalidad^{49,50}. Diversos estudios en poblaciones con sobrepeso y obesidad han reportado de 7 a 12 veces más riesgo de desarrollar DM2 que en los sujetos en un peso normal⁵¹. El punto pivote para esta relación se atribuye al mecanismo de resistencia a la insulina que ejerce la obesidad, específicamente de tipo abdominal. Ésta se caracteriza por hipertrofia de los adipocitos, infiltración de macrófagos y alteraciones en la señalización de la insulina que causan resistencia a la misma. Estos aspectos se correlacionan con una excesiva producción de adipocitocinas inflamatorias y secreción de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo. Se promueve el aumento de triglicéridos, la disminución del C-HDL y los depósitos de grasa ectópica, lo que produce lipotoxicidad en el músculo, el hígado y el páncreas⁵². Estos aspectos llevan a un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa y a la aparición de otros componentes del síndrome metabólico⁵³.

En la década de 1990, Goldstein y Jung hacían referencia a los beneficios metabólicos de la reducción del 10% del peso inicial. En estos estudios se encontró que las muertes asociadas a DM tenían una reducción del 30-40%, el riesgo de desarrollar DM disminuía hasta un 50%, la presión sistólica y diastólica tenía una reducción de 10 mmHg, la glucosa en ayunas sufría una reducción del 30-50%, los triglicéridos descendían hasta un 30% y el C-HDL aumentaba en un 8%^{54,55}. Así, las reducciones modestas pero sostenidas de la pérdida de peso mejoran el perfil metabólico de los sujetos con obesidad y DM⁵⁶.

Por otra parte, medidas sencillas como el tiempo que se destina a comer se consideran una variable de riesgo o protección para la ganancia o mantenimiento del peso corporal. Hurst y Fukuda⁵⁷ analizaron los datos de 59,717 personas con DM2 y obesidad en el momento del estudio. Recolectaron información sobre los tiempos en los cuales realizaban sus comidas principales (desayuno, comida y cena) y sobre el tiempo entre la cena y la hora de dormir. Establecieron categorías según el tiempo que dedicaban a comer (lento, normal o rápido). Entre los resultados más interesantes cabe destacar que el comer lento o a una velocidad normal reducía significativamente el desarrollo de obesidad, en comparación con el grupo que comía rápidamente, el cual fue ligado al desarrollo de obesidad (42 y 29%, respectivamente; $p < 0.001$). La explicación fisiopatológica en sujetos que comen rápidamente es que la tasa de consumo energético suele estar aumentada y hay una disminución de la secreción de incretinas, colestistoquinina y otras hormonas anorexigénicas, lo cual induce que el cerebro no reconozca a tiempo las señales de saciedad^{58,59}.

En estudios recientes se ha demostrado que en sujetos con obesidad y DM2 sometidos a una restricción energética con dietas muy bajas en calorías se pueden reducir los niveles de HbA1c

a $< 6.5\%$ y la glucosa en ayunas a < 126 mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico. La pérdida de peso sugerida para alcanzar estos efectos es de 15 kg (equiparable al 15% o más del basal), lo cual tiene un impacto importante en la remisión del estado de glucolipotoxicidad que genera la obesidad; el mantenimiento del peso perdido a largo plazo (más de dos años) permite una reversión del estado de resistencia a la insulina y mejora la capacidad secretora de la célula β ; por consiguiente, hay una disminución considerable del uso de medicamentos para el control metabólico; y además se ha documentado una mejoría en otras áreas como la calidad de vida⁶⁰⁻⁷⁰.

Las estrategias de la TMN deben ser implementadas de manera estandarizada con protocolos que puedan implementarse y replicar los resultados, incluso con una infraestructura mínima e indispensable.

Las recomendaciones básicas descritas en prácticamente todos los trabajos para alcanzar las metas de control metabólico en los sujetos que viven con obesidad y DM2 son:

- Intervenciones intensificadas con sesiones que pueden ser 2-4 veces por semana en los primeros seis meses centradas sobre la dieta y la actividad física (220-300 min/semana), realizando cambios de ligera a moderada y de moderada a intensa, de manera gradual, con una reducción energética de 500-1,000 kcal/día generando un déficit; incluso se pueden emplear dietas muy bajas en calorías (≤ 800 kcal/día) en los tres primeros meses de tratamiento para lograr una mayor pérdida de peso, o bien utilizar reemplazos de alimentos estandarizados, con un monitoreo médico continuo.
- Identificar las barreras para el apego al plan de alimentación, solventando los problemas asociados a la preparación y selección de alimentos saludables, e individualizar las estrategias del plan de tratamiento.
- Es imprescindible motivar al paciente y a su familiar. De ahí la importancia de una intervención multidisciplinaria que involucre a profesionales del área de salud mental, que ayuden a identificar las principales barreras y motivaciones para realizar cambios saludables⁷¹.

En el manejo dietético deben considerarse las preferencias alimentarias en el contexto sociocultural del paciente, así como las comorbilidades.

La OMS exhorta a los profesionales de la salud a identificar las barreras que puede presentar el paciente para llevar a cabo los cambios requeridos al implementar las conductas de autocuidado; una vez identificadas, resalta la importancia de proveer al sujeto de las herramientas necesarias para que éstas puedan ser solucionadas; por ejemplo, hay evidencia científica que demuestra que las personas con múltiples barreras para el autocuidado son menos adherentes a su plan de alimentación⁷². Landa-Anell, et al.⁷³ han identificado las barreras que presentan las personas que viven con DM2 al inicio de un programa multidisciplinario (Programa CAIPaDi) en una unidad de tercer nivel hospitalario. El 78.4% de los participantes refirieron alguna barrera que limitaba su adherencia al plan nutricional. Las barreras más frecuentes fueron la falta de información sobre una dieta correcta (24.7%), comer fuera de casa la mayor parte del tiempo (19.7%) y la negación o rechazo a hacer cambios en la dieta (14.4%). Después de implementar una intervención nutricional estandarizada con enfoque sobre la educación alimentaria, que incluyó estrategias

Tabla 4. Barreras para la adherencia a un plan nutricional^{73,74}

Barrera	Material impreso de ayuda para solventar la barrera identificada (se puede utilizar más de uno)
<ul style="list-style-type: none"> - Ninguna - Falta de información - No entendí las indicaciones - Situación económica - Falta de tiempo para preparar mis comidas - La mayor parte del tiempo como fuera de casa - Negación o rechazo para realizar cambios en mi alimentación 	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de alimentación simplificado - ¿Qué hago si como fuera de casa? - ¿Falta de tiempo para preparar las comidas? - Alimentos que contienen HCO - Ejemplos de colaciones saludables - Método del plato saludable estableciendo tiempos de comida - Tienda saludable - Pasos para leer una etiqueta nutrimental - Menú para personas con dificultad masticatoria

para reducir cada barrera, se observó una reducción del 37% ($p < 0.001$) de las barreras a los dos años de seguimiento. Los sujetos que persistían con barreras a los dos años presentaron valores fuera del rango de control para la HbA1c (el 24.7% con $> 7\%$) y los triglicéridos (el 27.5% con > 150 mg/dl), en comparación con aquellos sin barreras (11.6 y 14.4%, respectivamente) ($p < 0.05$). La identificación de las barreras para la adherencia al plan de alimentación puede permitir a los profesionales de la salud diseñar intervenciones con los componentes de comportamiento específicos necesarios para superar dichas barreras, mejorando la adherencia al plan de alimentación con cambios sostenidos a largo plazo.

Las barreras identificadas en este estudio son muy similares a las reportadas en la literatura científica; dichas barreras, así como las estrategias utilizadas para solventarlas, se muestran en la tabla 4. Durante las intervenciones se utilizó material impreso, y también se envió información sobre alimentación saludable por correo electrónico (por ejemplo, qué comer o llevar cuando se acude a una consulta médica), siempre favoreciendo la comprensión de la información sobre su salud⁷⁴.

Las estrategias para solventar dichas barreras se deben adecuar al entorno en el cual se sitúan los pacientes, y siempre debemos asegurarnos de tener la información que nos servirá para evaluar, diagnosticar y preparar la intervención, así como identificar las variables que nos servirán para realizar el monitoreo y evaluación subsecuente.

Programas comerciales para la pérdida de peso: ¿son efectivos?

Diversas revisiones y metaanálisis a la fecha concluyen que los programas comerciales para la pérdida de peso mantienen un descenso de peso similar, y el tipo de distribución de macronutrientes entre ellos no presenta diferencias. La mayor pérdida de peso se aprecia a los tres meses, con diferencias entre los diversos programas, pero muy pocos cuentan con un seguimiento superior a los 24 meses, y, en los que cuentan con los datos, la pérdida de peso es similar entre ellos tanto a los 12 como a los 24 meses de seguimiento, perdiéndose la diferencia que los distingue a los 3 y 6 meses, tiempo en el cual el apego y adherencia es mayor. Una limitante en la mayoría de estos programas es que están basados en un solo macronutriente, es decir, dietas bajas en HCO o grasas o altas en proteína, y no en el cambio de hábitos alimentarios. Los

programas que reportan un mayor éxito en el descenso de peso son aquellos que en el plan de dieta integran el soporte de especialistas en cambios de conducta y de actividad física, favoreciendo un mayor apego. Otra característica de estos programas es que muy pocos reportan los resultados obtenidos en sujetos con DM, población en la cual se observa poco impacto. La mayoría de ellos no reportan los efectos de la pérdida de peso sobre el control glucémico u otras variables metabólicas, además de tener un seguimiento corto, que va de 6 a 12 meses. Así mismo, se caracterizan por tener una tasa de deserción al año del 40-60% aproximadamente. En la tabla 5 se resumen las principales dietas o programas comerciales utilizados para la pérdida de peso en la actualidad^{75,76}. Estos programas no han mostrado mayor beneficio a largo plazo (> 24 meses) que los patrones de alimentación más utilizados en la prevención y control del sobrepeso, la obesidad y la DM.

Estrategias para implementar un programa de pérdida de peso y control glucémico

La reducción de peso debe realizarse de manera escalonada con un déficit calórico gradual. En el gasto energético influyen factores como la cantidad de masa muscular, la masa grasa y el tipo de actividad física. Otros factores son la edad, el sexo, el grupo étnico, el nivel sociocultural y el acceso a la alimentación (seguridad alimentaria). Se deben adecuar las estrategias al entorno en el cual se desenvuelven los pacientes; por ello el poco tiempo en la consulta debe invertirse de manera racional. Se sugiere seguir estos pasos:

- Discutir con el sujeto los múltiples factores que le han llevado al sobrepeso o el grado de obesidad actual, así como aquellas estrategias que en algún momento de la vida le han servido para disminuir de peso.
- Interrogar sobre hábitos dietarios, actividad física, factores psicosociales y medicamentos, y explorar cómo está constituida su red de apoyo familiar.
- Explorar la etapa de motivación al cambio en la que se encuentra el paciente (Tabla 6).
- Explicar el manejo y las complicaciones del exceso de peso.
- Aconsejar al sujeto de manera sencilla, y no como un experto en el tema.
- Dar a conocer los beneficios metabólicos de la pérdida peso en la calidad de vida a corto y largo plazo.
- Acordar metas realistas sobre la pérdida de peso (5-10%) en un periodo razonable (6-12 meses).

Tabla 5. Programas comerciales para la pérdida de peso, basados en la diferente composición de los macronutrientos^{75,76}

Tipo de dieta	Baja en HCO	Moderada en macronutrientos	Baja en grasa
Nombre comercial	Atkins, South Beach, Zone	Biggest Loser, Jenny Craig, Nutrisystem, Volumetrics, Weight Watchers, LEARN	Ornish, Rosemary Conley, LEARN
HCO (%/kcal/día)	≤ 40	Aproximadamente 55-60	≥ 60
Proteínas (%/kcal/día)	~30	~15	~10-15
Lípidos (%/kcal/día)	30-55	De 21 a ≤30	≤ 20

Tabla 6. Etapas de motivación al cambio⁷⁷

Precontemplación	Se ignora o se niega lo perjudiciales que son las conductas de riesgo y la falta de seguimiento de un esquema de tratamiento. No se cuenta con información adecuada para desarrollar conductas de autocuidado. No se considera necesario el cambio, pues no se ve un problema que lo haga necesario
Contemplación	Se cuenta con conocimientos generales sobre la enfermedad, conductas de riesgo y de autocuidado, pero no hay intención ni motivación para el cambio. Se minimizan las consecuencias negativas de las conductas de riesgo. Prevalence una actitud negativa ante el cambio, aunque ya comienza el proceso de aceptación de la enfermedad
Preparación	Hay mayor conciencia de enfermedad. Se tienen actitudes de cuidado. Sin embargo, hay mayor atención al riesgo de presentar complicaciones que a los beneficios del cuidado
Acción	Se toma la decisión de aumentar las conductas de autocuidado y disminuir las conductas de riesgo. En ocasiones se buscan efectos positivos a corto plazo; al no obtenerlos, puede disminuir el apego al tratamiento. Las redes de apoyo, la autoeficacia y el empoderamiento tienen un papel central en esta etapa
Mantenimiento	Autocuidado por más de 6 meses continuos
Recaída	Se abandona total o parcialmente el tratamiento en sólo un área. Se pueden minimizar las consecuencias de la falta de apego y se justifica constantemente

- Establecer el plan de tratamiento y el tiempo para tener indicadores que puedan evaluar la intervención.
- Identificar barreras para el apego al plan de alimentación, tanto individuales como ambientales (por ejemplo, negación al cambio o tipo de trabajo).
- Identificar junto con el paciente los alimentos menos saludables en el momento de realizar la anamnesis nutricional. Una vez identificados, hacer énfasis en evitarlos en la medida posible y dar estrategias para sustituirlos por opciones más saludables.
- Reconocer las preparaciones menos saludables (frito, empanizado, capeado o rebozado) y dar opciones como «evite», «modere» y «prefiera». Ello favorece el inicio del proceso de educación nutricional del individuo.
- Recolectar información sobre los hábitos alimentarios respecto a los tiempos en que se realizan las comidas para poder reducir la velocidad de masticación, ya que puede ser una medida útil que contribuya a la reducción o mantenimiento del peso corporal, así como para evitar la ganancia de peso en personas con sobrepeso y obesidad.
- Dar mensajes cortos aplicables a la vida cotidiana de los sujetos. Asegurarse de que no hay dudas sobre los conceptos explicados en la intervención, lo cual evitará barreras en el momento de ponerlos en práctica.
- En muchos casos basta con limitar los alimentos y bebidas menos saludables para conseguir un déficit calórico próximo a las 500 o 1,000 kcal del consumo actual.
- En sujetos con obesidad severa, hay que apoyarse en dietas muy bajas en calorías con reemplazos de alimentos o un plan de alimentación alternado con una dieta convencional y suplementos estandarizados.
- Mejorar la adherencia al plan de actividad física prescrito por el especialista, creando un programa de bajo costo y adaptado a los gustos del paciente. El uso de un podómetro es un método ideal para disminuir el sedentarismo y aumentar la actividad física. El objetivo es alcanzar 10,000 pasos al día y gradualmente aumentar la actividad hasta hacer ejercicio.
- Apoyarse del área de salud mental para la resolución de problemas y resistencia al cambio de conductas.
- Una de las variables de mayor impacto en la adherencia terapéutica es la intensidad de las sesiones, por lo cual se tiene que realizar un cronograma en conjunto con el paciente, dándole a conocer la estructura y tiempo de cada intervención.
- Identificar a los pacientes que no responden al tratamiento y reconocer las barreras para reestructurar el plan de tratamiento.

Tabla 7. Grupo de fármacos hipoglucemiantes⁷⁸

Fármaco	Nombre genérico
Biguanida	Metformina
SU	Glibenclamida Glimpirida Gliclazida
IDPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Linagliptina Alogliptina Saxagliptina
ISGLT-2	Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina
aGLP-1	Exenatida Liraglutida Dulaglutida Semaglutida
Insulinas	Humanas: NPH Rápida o regular Análogos – De acción ultracorta: • Lispro • Aspart Glulisina – De acción prolongada: • Glargina Degludec • Detemir – Premezclas

La adherencia parcial a estas estrategias no debe representar una falla al tratamiento⁷⁷. Por el contrario, nos debe incitar a redoblar esfuerzos para motivar al paciente y hacerle ver que incluso con cambios parciales en el estilo de vida se logran mejoras importantes en las variables metabólicas. Por lo tanto, un aumento en el apego puede conllevar mayores beneficios para su salud.

El éxito de la intervención puede aumentar si, en lugar de prohibir ciertos alimentos, se señalan los alimentos que sí se puede y se debería consumir, así como la cantidad y calidad de cada uno de ellos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hasta el momento actual, se dispone de varios medicamentos para el control de la glucemia⁷⁸, que se dividen en ocho grupos, según su mecanismo de acción. A continuación, se muestran las principales características de los fármacos hipoglucemiantes (Tabla 7).

Biguanidas

El único fármaco para uso clínico de este grupo es la metformina, la cual se ha posicionado como el tratamiento de primera elección en pacientes con DM2. También ha mostrado beneficios en pacientes con intolerancia a la glucosa, especialmente en aquellos con índice de masa corporal ≥ 35 kg/m², edad < 60 años y mujeres con antecedente de DMG⁷⁸. A pesar de algunas observaciones en los estudios, no se considera un fármaco que reduzca peso.

Sus mecanismos principales de acción son la reducción de la producción hepática de glucosa, la activación del sensor de energía celular denominado proteína-cinasa activada por AMP y la inhibición de la respiración mitocondrial y la glicero-fosfato

deshidrogenasa mitocondrial⁷⁹. La dosis diaria varía de 500 a 2,550 mg, y es necesario el inicio gradual con titulación semanal hasta llegar a la dosis efectiva. Se encuentra contraindicada en pacientes con tasas de filtración glomerular por debajo de 30 ml/min/1.73 m², con hepatopatías y/o enfermedades gastrointestinales (diarrea crónica, trastorno funcional digestivo, enfermedad ácido-péptica no controlada). Si la dosis de metformina es > 2,000 mg/día, se recomienda medir la vitamina B₁₂ (basal y cada tres años).

Desde hace varios años se ha analizado el efecto que tiene este fármaco en el peso. Los estudios iniciales mencionaron la reducción de peso, y por ello se empezó incluso a considerar como un fármaco para la obesidad. Sin embargo, se ha evaluado este aspecto y se ha llegado a la conclusión de que el impacto es mínimo y que, por ello, no cumple con la definición de «medicamento para bajar de peso» (efecto reductor del 5% o más del peso basal)⁸⁰.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) son un tipo de fármacos que se unen a un receptor específico de las células β pancreáticas, bloqueando la entrada de potasio a través de un canal dependiente de ATP, lo que produce que la célula se despolarice y se incremente el flujo de calcio a la célula. Esto hace que se contraigan los filamentos de actomiosina responsables de la exocitosis de la insulina, provocando la secreción rápida en grandes cantidades. También producen una disminución en la depuración hepática de insulina. Sólo son efectivas cuando hay aún una reserva pancreática suficiente⁸¹.

No deben utilizarse en hombres con creatinina ≥ 1.5 mg/dl ni en mujeres con creatinina ≥ 1.4 mg/dl, en pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, con alto riesgo de hipoglucemia como aquellos con edad > 65 años o los que tengan ayunos prolongados.

Diversos estudios han descrito el incremento de peso corporal asociado al inicio del tratamiento con SU, que varía de 0.8 a 2.6 kg⁸². Algunos autores han descrito este fenómeno desde los primeros 30 días de inicio del tratamiento; sin embargo, en un metaanálisis que evaluó la adición de SU a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4)⁸³ se encontró que el aumento de peso medio fue de 0.8, 1.2 y 1.1 kg después del tratamiento con SU durante 12, 52 y 104 semanas, respectivamente. Esto sugiere que el efecto suele ocurrir dentro del primer año de tratamiento con SU y se puede mitigar si se utiliza como terapia adicional a metformina o algún agente IDPP-4⁸⁰. Por tanto, no se recomienda como monoterapia.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los IDPP-4 se unen en forma reversible a la enzima, disminuyendo la hidrólisis de las incretinas endógenas e incrementando la acción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) 2-3 veces su concentración basal. Estos cambios aumentan la síntesis de insulina y disminuyen la secreción de glucagón. En varios estudios, estos agentes tienen un efecto moderado en el control glucémico y generalmente se recomiendan como agentes de segunda línea, adicionales a metformina. Tienen un efecto neutro en el peso y bajo riesgo de inducir hipoglucemia⁸⁴.

Tabla 8. Secuencia de combinaciones acorde a la reducción de reserva pancreática⁷⁸

Reserva pancreática			
Metformina	Metformina + IDPP-4 o aGLP-1 o ISGLT-2 o SU	Metformina + SU + IDPP-4 + IDPP-4 + ISGLT-2 + ISGLT-2 + aGLP-1 + SU + insulina basal + aGLP-1 + insulina basal	Metformina + insulina basal/ <i>bolus</i>

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor del GLP-1 (aGLP-1) son compuestos derivados de exendina 4 o GLP-1 diseñados para resistir la actividad de la DPP-4, lo que confiere una vida media prolongada en comparación con la hormona natural. Estos fármacos se dividen en aGLP-1 de corta acción (aplicación cada 24 h) y de larga duración (aplicación semanal). Ambos mejoran la secreción de insulina, pero los primeros disminuyen la glucemia posprandial al reducir el vaciamiento gástrico y los aGLP1 de larga duración reducen principalmente la glucemia en ayunas y no tienen tanto efecto en la glucemia posprandial, ya que aumentan la secreción de insulina y reducen la secreción de glucagón por tiempo prolongado⁸⁴.

Son considerados hipoglucemiantes potentes (especialmente cuando se combinan con metformina, SU e insulina). Dentro de sus ventajas adicionales se encuentran la inducción de pérdida de peso y la reducción de eventos cardiovasculares en personas con DM y enfermedad cardíaca preexistente. Entre sus efectos adversos se presentan náusea y vómito, por lo que la dosis debe titularse en forma gradual.

Aunque la vía de administración de la mayoría de estos agentes se lleva a cabo con una inyección subcutánea, recientemente se encuentra en evaluación la presentación oral.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

Estos fármacos bloquean la reabsorción tubular renal de glucosa, lo cual incrementa la glucosuria y disminuye la glucemia. Las gliflozinas recientemente han tenido un amplio campo de investigación clínica, ya que, además del control glucémico, han mostrado tener beneficios adicionales en la reducción de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y cierto nivel de nefroprotección, incluso en pacientes sin eventos establecidos^{85,86}.

Combinaciones de fármacos

En la fisiopatología de la DM2, a medida que se pierde la reserva pancreática, se va requiriendo mayor dosis de fármacos y combinaciones de los mismos. En principio, las combinaciones pueden ser las mostradas en la tabla 8⁷⁸.

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2

Como se muestra en la tabla 8, cuando la cantidad de células β es muy reducida, se requiere la aplicación de insulina para el

control glucémico. Al inicio de estos esquemas puede ser suficiente un aporte de insulina basal (NPH o análogo de larga duración). Al progresar los requerimientos, se indican esquemas de insulina basal con *bolus* de insulinas de acción rápida o ultracorta⁷⁸.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos expuestos, se puede llegar a la conclusión que las estrategias para mejorar el control metabólico y el descenso de peso con un solo nutrimento no son funcionales, debido a que los hábitos alimentarios implican mucho más que el simple acto de comer. La cultura alimentaria de un individuo, grupo o población es sumamente importante, y la tendencia actual es retomar la cultura alimentaria regional mejorando el patrón alimentario y sectorizando las combinaciones de alimentos estudiadas en otras regiones del mundo con resultados benéficos en la salud general. El consumo de AUP puede dar lugar a patrones de alimentación inadecuados. Estudiar sólo un nutrimento para tratar o prevenir una condición de riesgo parece ser una hipótesis por desechar. Por otra parte, estudiar la dieta en todo su conjunto (cantidad, calidad, periodicidad de consumo, tipo de preparación) puede arrojar datos para establecer políticas de prevención, identificando patrones alimentarios que pueden ser perjudiciales o de beneficio para la salud. Agrupar los alimentos y preparaciones en patrones alimentarios puede ayudar a obtener información valiosa sobre el efecto ponderado en la salud de una población, región, individuo o condición de salud específica.

Para la prescripción de todo tratamiento farmacológico, deben siempre considerarse los siguientes aspectos fundamentales:

- Efectividad/potencia con base en la capacidad de reducción de la hemoglobina glucosilada.
- Costo/disponibilidad. La falta de recursos no debe ser una barrera en la prescripción de un tratamiento, dadas las diversas opciones mostradas. Si bien en muchos escenarios socioeconómicos no se pueda optar por el esquema ideal, siempre hay esquemas alternos para lograr la meta de control de la hemoglobina glucosilada.
- Efectos adversos. Es importante su evaluación para modificar la dosis e incluso el tipo de fármaco según se vayan presentando. Este rubro es tan importante que se ha ido reduciendo la prescripción de algunos grupos de ellos (α-glucosidasas, tiazolidinedionas).
- Riesgo de hipoglucemia. Cuando se opta por fármacos potentes, siempre hay que empezar a la mínima dosis e ir titulando gradualmente, con cambios semanales y monitoreo constante de la glucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez LA, Barquera S, Aguilar-Salinas CA, et al. Design of a cluster-randomized trial of the effectiveness and cost-effectiveness of metformin on prevention of type 2 diabetes among prediabetic Mexican adults (the PRuDENTE initiative of Mexico City). *Contemp Clin Trials*. 2020;95:106067.
2. Sánchez-Pozos K, Menjívar M. Genetic Component of Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Arch Med Res*. 2016;47(7):496-505.
3. Arellano-Campos O, Gómez-Velasco DV, Bello-Chavolla OY, et al. Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):41.
4. IHME. University of Washington. 2019. [Internet]. Consultado el 20 de junio de 2020. Disponible en: <http://www.healthdata.org/mexico>.
5. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, et al. Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: results from Ensanut 2016. *Salud Publica Mex*. 2020;62(1):50-9.
6. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
7. Deed G, Barlow J, Kawol D, et al. Diet and diabetes. *Aust Fam Physician*. 2015;44(5):192-6.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24(5):451-63.
9. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34:891-8.
10. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
12. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26:3230-6.
13. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
14. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-9.
15. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-9.
16. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.
17. Willey J, Wakefield M, Silver HJ. Exploring the Diets of Adults with Obesity and Type II Diabetes from Nine Diverse Countries: Dietary Intakes, Patterns, and Quality. *Nutrients*. 2020;12(7):E2027.
18. Apovian CM, Garvey WT, Ryan DH. Challenging obesity: Patient, provider, and expert perspectives on the roles of available and emerging nonsurgical therapies. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23 Suppl 2:S1-S26.
19. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA*. 2014;312:943-52.
20. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(Suppl 2):S102-S138.
21. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;383:1999-2007.
22. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-41.
23. Buyken AE, Mitchell P, Ceriello A, et al. Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: a life-course perspective. *Diabetologia*. 2010;53:406-18.
24. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133:187-225.
25. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes-an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):515-24.
26. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):397-404.
27. Pan A, Hu FB. Effects of carbohydrates on satiety: Differences between liquid and solid food. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):385-90.
28. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2477-83.
29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
30. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
31. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S48-S65.
32. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;17(10):1659-79.
33. Del Razo-Olvera FM, Melgarejo-Hernández MA, Mehta R, et al. Setting the Lipid Component of the Diet: A Work in Progress. *Adv Nutr*. 2017;8(1):165S-172S.
34. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
35. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35(2):434-45.
36. Churuangsk C, Lean MEJ, Combet E. Low and reduced carbohydrate diets: challenges and opportunities for type 2 diabetes management and prevention. *Proc Nutr Soc*. 2020;5:1-16.
37. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-83.
38. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD011737.
39. DiNicolantonio JJ, Niaz AK, Sadaq R, et al. Dietary sodium restriction: take it with a grain of salt. *Am J Med*. 2013;126(11):951-5.
40. Ekinici EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):703-9.
41. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S47-S51.
42. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, et al. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD012885.
43. American Association of Diabetes Educators. An Effective Model of Diabetes Care and Education: Revising the AADE7 Self-Care Behaviors. *Diabetes Educ*. 2020;46(2):139-60.
44. Marrón-Ponce JA, Sánchez-Pimienta TG, Louzada MLDC, et al. Energy contribution of NOVA food groups and sociodemographic determinants of ultra-processed food consumption in the Mexican population. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):87-93.
45. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365:11451.
46. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008-2014). *Nutrients* 2018;10(5):587.
47. Elizabeth L, Machado P, Zinöcker M, et al. Ultra-Processed Foods and Health Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(7):E1955.
48. Huang XL, Pan JH, Chen D, et al. Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2016;27:37-47.
49. Daoui C, Casson IF, Gill GV, et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82:280-4.
50. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, et al. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med*. 2007;45:348-52.
51. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
52. Abranches MV, Oliveira FC, Conceição LL, et al. Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. *Nutr Res Rev*. 2015;28:121-32.
53. Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and type II diabetes mellitus. *Med Hypotheses*. 2006;67:879-91.

54. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16:397-415.
55. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull.* 1997;53(2):307-21.
56. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1481-6.
57. Hurst Y, Fukuda H. Effects of changes in eating speed on obesity in patients with diabetes: a secondary analysis of longitudinal health check-up data. *BMJ Open.* 2018;8:e019589.
58. Ohkuma T, Hirakawa Y, Nakamura U, et al. Association between eating rate and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:1589-96.
59. Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, et al. Eating fast leads to obesity: findings based on self-administered questionnaires among middle-aged Japanese men and women. *J Epidemiol.* 2006;16(3):117-24.
60. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalization of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* 2011;54(10):2506-14.
61. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):187-94.
62. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metabolism.* 2016;23:1-11.
63. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metab.* 2018;28(4):547-556.e3.
64. Taylor R. Calorie restriction for long-term remission of type 2 diabetes. *Clin Med (Lond).* 2019;19(1):37-42.
65. Allam MM, El-Zawawy HT. Type 2 Diabetes Mellitus non-surgical remission: A possible mission. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019;18:100206.
66. Leslie WS, Ford I, Sattar N, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. *BMC Fam Pract.* 2016;17:20.
67. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10120):541-51.
68. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):344-55.
69. Bray GA, Krauss RM, Sacks FM, et al. Lessons Learned from the POUNDS Lost Study: Genetic, Metabolic, and Behavioral Factors Affecting Changes in Body Weight, Body Composition, and Cardiometabolic Risk. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):262-83.
70. Morris E, Aveyard P, Dyson P, et al. A food-based, low-energy, low-carbohydrate diet for people with type 2 diabetes in primary care: A randomized controlled feasibility trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):512-20.
71. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA.* 2014;312(9):943-52.
72. Fox CE, Khan KS. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health-care outcomes: RHL commentary (last revised: 1 January 2010). The WHO Reproductive Health Library. Ginebra: World Health Organization.
73. Landa-Anell MV, Melgarejo-Hernández MA, García-Ulloa AC, et al. Barriers to adherence to a nutritional plan and strategies to overcome them in patients with type 2 diabetes mellitus; results after two years of follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(1):4-12.
74. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes CAIPaDi. [Internet]. Disponible en: http://innsz.mx/opencvms/contenido/departamentos/CAIPaDi/info_profesionales.html.
75. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;312:923-33.
76. Dyson P. Commercial weight-loss programmes: are they effective for people with type 2 diabetes? *Practical Diabetes.* 2015;32:137-41.
77. Prochaska JO. How do people change, and how can we change to help many more people? En: Hubble MA, Duncan BL, Miller SD, eds. *The heart and soul of change.* Washington, D.C.: American Psychological Association; 2000. p. 227-55.
78. American Diabetes Association. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020.* *Diabetes Care.* 2020;43:S98-S110.
79. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-85.
80. Pu R, Shi D, Gan T, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820926000.
81. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;11(4):840-8.
82. Higbea AM, Duval C, Chastain LM, et al. Weight effects of antidiabetic agents. *Exp Rev Endo Metab.* 2017;12:441-9.
83. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109:378-88.
84. Gilbert MP, Prattlet RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. *Front Endo (Lausanne).* 2020;11:178.
85. Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, et al. GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETwork meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217701.
86. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Heart Assoc.* 2020;9:e014908.

Diabetes *mellitus* gestacional

Krystal Dennicé González Fajardo, Susana Guadalupe Galindo Delfín, Victoria Eugenia Bolado García, Gabriela Morales González, Ana Eugenia Teniente Sánchez y José Antonio Cetina Canto

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de diabetes *mellitus* en la primera consulta prenatal

Debido al subdiagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) en la población general, en las mujeres con factores de riesgo se recomienda realizar una prueba de pre-DM o DM durante la primera consulta prenatal¹, de acuerdo con los criterios presentados en la tabla 1². El diagnóstico se realiza con los criterios estándar para pre-DM y DM, que se resumen en la tabla 2^{1,2}. Se sugiere realizar un examen de confirmación en la visita subsecuente, ya sea con la prueba de hemoglobina glucosilada o con glucosa plasmática en ayunas¹ (Tabla 2). Quienes resulten diagnosticadas con DM previa a la gestación han de recibir un manejo que considere la DM como una complicación del embarazo².

Diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional entre las semanas 24 y 28 del embarazo

Respecto al diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional (DMG), existe un disenso entre las estrategias recomendadas por diversas organizaciones internacionales e incluso en los criterios para indicar el tamizaje a las mujeres embarazadas. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹ y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁴ recomiendan el tamizaje universal, es decir, en toda mujer embarazada, entre las semanas 24 y 28 de la gestación, utilizando la prueba de un paso, de acuerdo con el procedimiento mostrado en la tabla 3. Esta postura es concordante con la propuesta por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de la Diabetes en el Embarazo (IADPSG)⁴.

Por su parte, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)² propone, en sus estándares de atención, además de la prueba diagnóstica de un paso (Tabla 3), una segunda estrategia que considera dos pasos. Esta prueba está basada en las recomendaciones de un panel de consenso organizado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. en 2013. En la tabla 4 se describen el procedimiento y los criterios diagnósticos. Es importante resaltar que esta prueba está considerada como único criterio diagnóstico para la DMG en la norma vigente NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la DM en México⁵.

Si bien es cierto que la adopción internacional de la estrategia diagnóstica de un solo paso ha permitido obtener un cúmulo de evidencia científica que favorece su elección sobre la estrategia de dos pasos, aún se estudia la utilidad de esta última en ciertos casos, como embarazos complicados que no logran ser identificados por los criterios de la estrategia de un paso. Ante este

escenario, es necesario permanecer actualizados respecto a la evidencia científica que se produzca en los próximos años.

Finalmente, hay que señalar que aquellas mujeres que desarrollaron DMG permanecen como sujetos de revisión cada tres años para pruebas diagnósticas de DM. Se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa entre las semanas 4 y 12 posparto, con una carga oral de 75 g de glucosa y aplicando los criterios diagnósticos para mujeres no embarazadas. Quienes sean diagnosticadas con pre-DM deben ser intervenidas con cambios en el estilo de vida y hay que valorar la prescripción de metformina para prevenir la progresión a DM².

MANEJO NUTRICIONAL Y MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

Los cambios en el estilo de vida, en particular la alimentación, son elementos indispensables para el adecuado manejo de la DMG. La intervención debe incluir tres componentes principales: tratamiento nutricional, prescripción de actividad física (AF) y manejo del peso, dependiendo del peso pregestacional. Se ha propuesto que entre el 70 y el 85% de las mujeres con DMG pueden controlarse con intervenciones del estilo de vida, sin la necesidad de terapia farmacológica. En gran medida, estas intervenciones pueden contribuir al control glucémico, e incluso evitar la necesidad de utilizar insulina, siempre y cuando permitan lograr las metas de tratamiento, descritas en la tabla 5^{1,6}.

De acuerdo con el algoritmo de manejo propuesto por la IDF, luego del diagnóstico de la DMG es necesario iniciar la terapia médica nutricia y realizar una prescripción de ejercicio. Pasadas dos semanas, se debe evaluar el resultado de los cambios en el estilo de vida a través de la medición de la glucosa plasmática en ayunas, o bien de la glucosa plasmática posprandial a la hora o a las 2 h. Siempre que se logren las metas de tratamiento (Tabla 5), es posible continuar con la terapia médica nutricional y el ejercicio como tratamiento. Estas pruebas deben realizarse durante el resto del embarazo cada dos semanas, y es aconsejable un automonitoreo más frecuente¹. En caso de que los valores de las pruebas antes mencionadas sean más elevados, será necesario valorar la introducción de la terapia médica con insulina, manteniendo cambios en el estilo de vida^{1,6}.

En relación con el tratamiento nutricional, las mujeres con DMG requieren un plan de alimentación individualizado⁶, acordado conjuntamente con el nutriólogo, a fin de realizar un diseño adecuado a sus necesidades biológicas y culturales, en la búsqueda de un mejor apego al tratamiento. El plan de alimentación debería contener una cantidad de kilocalorías adecuada y suficiente para promover la salud de la madre y del bebé, y que al mismo tiempo permita lograr las metas de tratamiento.

Tabla 1. Criterios para el tamizaje de la DM o la pre-DM en adultos asintomáticos

- Considerar la prueba diagnóstica en personas con sobrepeso u obesidad* si tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Familiares de primer grado con DM
 - Historia de enfermedad cardiovascular
 - Hipertensión arterial
 - C-HDL ≤ 35 mg/dl (0.9 mmol/l) y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl (2.82 mmol/l)
 - Mujeres con SOP
 - Inactividad física
 - Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina
- Los pacientes con pre-DM se deben tamizar para DM anualmente
 - Las mujeres diagnosticadas previamente con DMG deben tamizarse para DM cada 3 años
 - Tamizaje anual para todos los adultos a partir de los 45 años

*De acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-008-SSA3-2017, se define el sobrepeso en personas sin talla baja que presenten un IMC de 25.0-29.9 kg/m² y en personas con talla baja, de 23-24.9 kg/m²; y la obesidad en personas sin talla baja con un IMC ≥ 30 kg/m² y en personas con talla baja con un IMC ≥ 25 kg/m². Se entiende como talla baja aquella que es menor a 1.60 metros en el varón adulto y menor a 1.50 metros en la mujer adulta.
Adaptado de American Diabetes Association².

Requerimientos energéticos

No hay evidencia de que el contenido de calorías de la alimentación de una mujer con DMG deba ser diferente del recomendado para una mujer embarazada sin DM⁶. Derivado de ello, el plan de alimentación debe promover una ganancia de peso saludable, de acuerdo con las recomendaciones para la población mexicana. Según la normatividad vigente⁷, la ganancia de peso deseable durante el embarazo está determinada por el índice de masa corporal (IMC) pregestacional, como se muestra en la tabla 6.

Para calcular el requerimiento de energía estimado (REE) en mujeres adultas no embarazadas resulta útil la siguiente fórmula⁸:

$$REE = 354 - (6.91 \times \text{edad}_{\text{años}}) + (AF \times ((9.36 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + (726 \times \text{talla}_{\text{m}})))$$

Se debe considerar que el factor de AF es 1.0 si la mujer es sedentaria, 1.12 si es poco activa, 1.27 si es activa y 1.45 si es muy activa⁸.

El cálculo de la energía requerida durante el embarazo se obtiene de la suma del REE de la mujer no embarazada más el cambio promedio en el gasto total de energía durante el segundo y el tercer trimestres más la deposición de energía del embarazo, que se estima en 180 kcal/día. Lo anterior se expresa mediante las siguientes fórmulas específicas por trimestre⁸:

$$REE_{1^{\text{er}} \text{ trimestre}} = REE + 0 + 0$$

$$REE_{2^{\text{o}} \text{ trimestre}} = REE + 160 \text{ kcal}^* + 180 \text{ kcal}$$

$$REE_{3^{\text{er}} \text{ trimestre}} = REE + 272 \text{ kcal}^{**} + 180 \text{ kcal}$$

Requerimientos de macronutrientes

En cuanto al contenido de macronutrientes en el plan de alimentación, se debe conservar una distribución similar a la recomendada para todas las mujeres embarazadas, que permita el

* Obtenido al calcular 8 kcal/semana \times 20 semanas, en la semana 20 correspondiente al 2.º trimestre.

** Obtenido al calcular 8 kcal/semana \times 34 semanas, en la semana 34 correspondiente al 3.º trimestre.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de la DM según la ADA (2020)

Se establece el diagnóstico de DM si se cumple uno de los siguientes criterios:

- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)[†]
- Glucosa plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua
- Hemoglobina glucosilada (A_{1c}) $\geq 6.5\%$, realizada en el laboratorio
- En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, un valor de glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

†Para los tres primeros criterios, en ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

[†]Ayuno de 8 h. Adaptado de American Diabetes Association² e International Diabetes Federation¹.

consumo de por lo menos 175 g/día⁶ de hidratos de carbono, con predominio de los complejos, o bien un porcentaje del 45-58% del contenido total de kilocalorías diarias⁹. Además, deben incluirse 28 g de fibra dietética^{6,9}. En cuanto a las proteínas, se recomienda 1.1 g/kg de peso o el 10-15% del consumo total de energía más 25 g adicionales⁹, de tal forma que se logre un consumo mínimo de 71 g⁶. El resto de las kilocalorías diarias deberá cubrirse con lípidos (25-30%), procurando limitar el consumo de grasas saturadas a menos del 7%^{9,10}.

ABORDAJES DE LA DIETA

Recientemente se han documentado los resultados obtenidos del estudio de diferentes abordajes de la dieta evaluando diversos criterios de glucemia en la madre y del peso en el producto. Entre estas intervenciones se encuentran la prescripción de dietas con alimentos de bajo índice glucémico (IG), los enfoques alimentarios para detener la hipertensión (mejor conocidos como *Dietary Approaches to Stop Hypertension* [DASH]), las dietas bajas en hidratos de carbono, las enriquecidas con proteína de soya y las modificadas en el contenido de lípidos, entre otras¹¹.

Tabla 3. Prueba de un paso para el diagnóstico de la DMG

Procedimiento	Criterios diagnósticos	
Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Glucosa plasmática en ayunas	92-125 mg/dl (5.1-6.9 mmol/l)
- La prueba se realiza por la mañana con un ayuno de 8 h	Glucosa plasmática a la hora	≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l)
- Durante la prueba no se debe consumir alimento alguno, beber o fumar	Glucosa plasmática a las 2 h	153-199 mg/dl (8.5-11.0 mmol/l)
- En estado de ayuno, se toma una muestra de 5 ml de sangre venosa		
- Se proporciona a la mujer una solución de 75 g de glucosa anhidra disuelta en 200-300 ml de agua, que deberá beber dentro de los siguientes 5 min		
- Se toman muestras de 5 ml de sangre venosa a la hora y 2 h después de la carga oral de glucosa		

Adaptado de International Diabetes Federation¹ y Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline³.

Tabla 4. Prueba de dos pasos para el diagnóstico de la DMG

Procedimiento	Criterios diagnósticos	
Paso 1: realizar una prueba de carga de glucosa de 50 g (sin necesidad de ayuno), con mediciones de glucosa plasmática a la hora	Glucosa plasmática a la hora	Si es ≥ 130, 135 o 140 mg/dl (7.2, 7.5 o 7.8 mmol/l), realizar el paso 2
Paso 2: realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa en ayunas con una carga de 100 g de glucosa	Se diagnostica DMG cuando se alcanzan o exceden al menos dos de los siguientes cuatro criterios de glucosa plasmática:	
	En ayunas	95 mg/dl (5.3 mmol/l)
	A la hora	180 mg/dl (10.0 mmol/l)
	A las 2 h	155 mg/dl (8.6 mmol/l)
	A las 3 h	140 mg/dl (7.8 mmol/l)

Adaptado de American Diabetes Association².

Tabla 5. Metas de tratamiento de la glucosa durante el embarazo

Prueba	Meta de tratamiento
Glucosa plasmática en ayunas	< 90 o 95 mg/dl (5.0 o 5.3 mmol/l)
Glucosa posprandial a la hora	< 140 mg/dl (7.8 mmol/l)
Glucosa posprandial a las 2 h	< 120 mg/dl (6.7 mmol/l)
Hemoglobina glucosilada	6%, si se puede lograr sin hipoglucemia significativa, o bien 7% si la condición anterior no se cumple, para prevenir la hipoglucemia

Adaptado de International Diabetes Federation¹ y American Diabetes Association⁶

Algunas de estas modificaciones de la dieta, probadas en estudios epidemiológicos y calculado su efecto a través de metaanálisis, han reportado mejoras en variables como la glucosa en ayunas¹²⁻²⁴, la posprandial^{12,15-18,21-24} y la posterior al desayuno^{17,21,24}, así como en la reducción de la necesidad de medicamento^{12-19,23-27}. Sin embargo, no se han reportado beneficios en relación con la hemoglobina glucosilada^{13,15-18,22,24}, el índice HOMA-IR^{14,15,19,20} o los

niveles de glucosa posteriores a la comida^{21,24} o la cena^{21,24}. Respecto a los resultados en los recién nacidos, se ha encontrado que las dietas modificadas promueven un menor riesgo de nacimientos macrosómicos^{12-14,16,17,19,21,23,25-27} y un peso al nacer más saludable^{12-14,17,26}.

En la tabla 7 se presentan algunas de las dietas modificadas que han mostrado resultados favorables en las metas de

Tabla 6. Ganancia de peso deseable en mujeres embarazadas

IMC (kg/m ²) pregestacional	Ganancia deseable de peso (kg)
< 18.5	12.5-18.0
18.5-24.9	11.4-15.9
25.0-29.9	6.8-11.4
> 30.0	4.0-9.0

Adaptado de SSA⁷.

tratamiento de mujeres con DMG o en el peso de sus recién nacidos. Si bien es cierto que la dieta baja en hidratos de carbono y la modificada en lípidos por sí mismas no muestran mejoras estadísticamente significativas en estas variables, sí contribuyen al tamaño del efecto general de mejora cuando se estudian los diversos abordajes de dieta como un conjunto, a través de un metaanálisis¹¹.

CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES DIETAS MODIFICADAS

Dietas con alimentos bajos en índice glucémico

Se trata de dietas cuyo objetivo es incluir alimentos con un IG menor a 50 y evitar los alimentos con un IG alto, es decir, mayor de 70^{12,13,17,25}.

Dieta DASH

Las dietas utilizadas en los estudios mencionados estuvieron conformadas por una alta proporción de frutas, verduras, cereales enteros y lácteos bajos en grasa, además de ser bajas en grasas saturadas, colesterol, granos refinados y azúcares^{18,19,26}.

Dietas bajas en hidratos de carbono

La proporción de hidratos de carbono usada en estas dietas estuvo entre el 40 y el 45% del total de la energía^{20,21,27}.

Dietas enriquecidas con proteína de soya

El enfoque de estas dietas se centró en dos modalidades. La primera fue una dieta con 0.8 g/kg de proteína; del total de proteínas, el 35% fueron de proteína animal; el 35%, de proteína de soya, y el 30%, de proteína de otros vegetales¹⁴. El segundo enfoque fue la sustitución con soya del 25% de los cereales complejos del contenido total de la dieta²⁴.

Dietas modificadas en lípidos

Estas dietas se prescribieron con un alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados, obtenidos de aceite de girasol híbrido (80% de ácido oleico) y colaciones de almendras y avellanas²²,

o bien con alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados (31-35% de lípidos con 40-45 g de aceite de girasol)²³.

Recomendaciones de cambio de conducta alimentaria (apoyo para la toma de decisiones en la dieta)

Se trató de una dieta individualizada con un contenido de hidratos de carbono del 48-50%, de proteínas del 18-20%, de lípidos del 30-35%, de fibra del 20-25% y sin consumo de alcohol. De forma adicional se les instó a caminar vigorosamente al menos 20 min al día¹⁵.

Dieta tradicional o étnica

Se alentó a las mujeres a consumir alimentos tradicionales de acuerdo con su etnicidad, con una composición de macronutrientes estándar (55% de hidratos de carbono, 28% de lípidos, 17% de proteínas y 21 g de fibra)¹⁶.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La DMG es la complicación más frecuente en el embarazo²⁸ y suele complicar el 6-18% de los embarazos, según la población estudiada²⁹. El incremento en su incidencia se debe principalmente al aumento en la obesidad³⁰. El objetivo del tratamiento de la DMG es disminuir el riesgo de complicaciones materno-fetales al lograr el control de la glucosa²⁹.

Cuando la DMG no se trata o no se cumplen las metas de control, hay un mayor riesgo de desenlaces desfavorables tanto maternos como fetales³¹. En el estudio ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*), donde se estudió a 1,000 mujeres, se demostró una disminución en la morbimortalidad materna y perinatal entre las mujeres que tuvieron una intervención al compararlas con las que no la tuvieron³². En 2008 se publicó el estudio multicéntrico HAPO, en el cual participaron 23,316 mujeres de 15 centros en 9 países. En dicho estudio se observó que la macrosomía, el aumento de la hiperinsulinemia fetal, el incremento en el número de cesáreas, la hipoglucemia fetal, la prematuridad, la distocia de hombros, la terapia intensiva neonatal, la hiperbilirrubinemia neonatal y la preeclampsia tuvieron una correlación lineal y directa con una mayor glucosa materna³³. En un tercer estudio publicado en 2009, en el que se incluyeron 958 mujeres con DMG «leve», se demostró que las mujeres del grupo de intervención presentaron menos riesgo de macrosomía, distocia de hombros, nacimientos por cesárea y alteraciones hipertensivas³⁴.

Más allá, en el seguimiento a los niños, hijos de madres que participaron en la cohorte de HAPO, se observó que los hijos de madres que tuvieron DMG y no se trataron tenían mayor riesgo de resistencia a la insulina y de intolerancia a los carbohidratos en la niñez³⁵.

Monitoreo

El automonitoreo de la glucosa es esencial para guiar el tratamiento en la DM; se recomiendan la glucosa en ayunas y la posprandial con el fin de mejorar la evolución fetal³⁶. La paciente

Tabla 7. Diversos abordajes de la dieta en la DMG y sus resultados clínicos en la madre y el recién nacido

Tipo de abordaje de la dieta	Variables clínicas que mejoran en la madre	Variables clínicas que mejoran en el recién nacido
Alimentos de bajo IG	Reducción en la glucosa en ayunas Reducción en la glucosa posprandial Reducción en la glucosa postdesayuno	
Dieta DASH	Reducción en la glucosa en ayunas Reducción en la glucosa posprandial Menor necesidad de medicamento	Peso más saludable en el nacimiento Menor riesgo de macrosomía
Enriquecidas con proteína de soya	Menor necesidad de medicamento	Peso más saludable en el nacimiento
Cambio de conducta alimentaria	Reducción en la glucosa posprandial	
Dieta tradicional o étnica	Reducción en la glucosa en ayunas Reducción en la glucosa posprandial	

Adaptado de Yamamoto, et al.¹¹

Tabla 8. Metas del automonitoreo de acuerdo a las diferentes guías de DMG^{6,36,38,40,111}

	ADA	ACOG	Endocrine Society	IDF	NICE	CDA
En ayunas (mg/dl)	< 95	< 95	≤ 95	< 90	< 95	95
1 hora después del inicio de la comida (mg/dl)	< 140	< 140	≤ 140	< 140	< 140	< 140
2 h después del inicio de la comida (mg/dl)	< 120	< 120	≤ 120	< 120	< 115	< 120

debe checar su glucosa por medio de glucometrías cuatro veces al día: en ayunas y 1 h después de cada comida. Para indicar que una paciente se encuentra en buen control debe estar en metas de tratamiento^{37,38}. El monitoreo continuo de glucosa (MCG) puede ser de beneficio en el seguimiento de la DMG, pero aún no se ha determinado si es costo-efectivo³⁶. Se han publicado algunos estudios utilizando esta herramienta, pero aún es necesario realizar más estudios para llegar a una conclusión acerca de los beneficios de su uso. Algunos estudios han mostrado que el uso del MCG después de la semana 24 de embarazo puede tener menor variabilidad glucémica, una disminución de los valores objetivo y menor ganancia de peso materno³⁶.

De acuerdo a la ADA³⁷ y el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)³⁸, las metas de tratamiento que indican que la paciente está en buen control son: menor de 95 mg/dl en ayunas, menor de 140 mg/dl a 1 h y menor de 120 mg/dl a las 2 h. Sin embargo, estas metas de control varían de acuerdo con las guías utilizadas. En la tabla 8 se pueden observar las diferentes metas de acuerdo con las diversas guías³⁹.

Se puede solicitar la hemoglobina glucosilada, pero se debe usar con cautela, ya que no da información acerca de la glucosa posprandial, la cual se ha relacionado con macrosomía fetal³⁷.

Por lo tanto, se debe optimizar el tratamiento de la DMG para lograr metas de control y así evitar complicaciones tanto maternas como fetales. En caso de que con las intervenciones en el estilo de vida como dieta y ejercicio no se logren en el transcurso de 1-2 semanas, se debe iniciar el tratamiento farmacológico, ya sea con insulina o con antidiabéticos orales^{36,38,40}.

Insulinas: neutral protamine Hagedorn y análogos de la insulina

La insulina se utiliza en el embarazo desde 1922. Es el tratamiento médico de elección en el embarazo, ya que no cruza la barrera placentaria^{39,41} y tiene un perfil de seguridad fetal muy bueno^{40,42}. El uso de insulina para lograr los objetivos de seguimiento ha mostrado disminuir la morbilidad maternofetal³⁶. La decisión con respecto al tipo de insulina, el tiempo de administración y la frecuencia de aplicación se debe determinar con base en los patrones glucémicos de cada mujer. El cambio en el metabolismo de la glucosa que caracteriza a los embarazos requiere cambios en las dosis y tiempo de administración de la insulina³⁰. De acuerdo a todas las guías de tratamiento, la insulina es la primera línea de tratamiento farmacológico en caso de que no se logre controlar a las mujeres con DMG con dieta y ejercicio³⁹.

Hay varios esquemas para administrar la insulina. Generalmente, se empieza con una dosis de 0.7 a 1 unidad/kg/día y se divide en múltiples inyecciones subcutáneas utilizando insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) o de larga acción, sola o en combinación con insulina de acción ultrarrápida⁴³. Sin embargo, hay una gran variedad de protocolos para el uso de insulina, incluyendo aplicaciones múltiples con basal-*bolus* o solamente utilizar insulina basal. El ajuste se debe hacer con frecuencia y con base en el monitoreo de la paciente⁴². Si la glucosa en ayunas está elevada, se prefiere utilizar insulina de acción prolongada o de acción intermedia⁴⁴. Si la hiperglucemia es posprandial, se utiliza insulina de acción ultrarrápida. Es importante tener en cuenta que el factor limitante más importante es la hipoglucemia.

Insulina neutral protamine Hagedorn

La insulina que más se utilizaba anteriormente era la NPH⁴¹; sin embargo, en años recientes y con nuevos estudios, los análogos de la insulina se usan con más frecuencia. La NPH es una insulina de acción intermedia que tiene un inicio de acción de aproximadamente 2 h, hace un pico entre las 5 y las 7 h, y dura entre 13 y 18 h, por lo que se considera una insulina de acción intermedia^{45,46}. Generalmente, las embarazadas requieren 2-3 aplicaciones subcutáneas al día para lograr un control adecuado. Debido a su pico de acción y duración variable, se ha asociado a hipoglucemias particularmente nocturnas⁴⁶. Los análogos de la insulina han demostrado menor riesgo de hipoglucemia con un perfil más estable y plano, y por eso ahora se prefieren a la insulina NPH⁴⁷.

Análogos de la insulina: insulinas de acción prolongada

Detemir

La insulina detemir (LysB29-tetradecanoyl des-[B30]) es un análogo de la insulina de liberación prolongada en el cual el residuo de treonina en la posición B30 se ha removido para agregar una cadena de ácidos grasos de 14 carbonos en la posición B29. Forma una molécula hexamérica en el sitio de inyección y se une firmemente a la albúmina en el torrente sanguíneo⁴⁷.

Su inicio de acción es de aproximadamente 2 h y tiene una duración variable dependiendo de la dosis (a más dosis, mayor duración)^{44,45}. No cruza la barrera placentaria y tiene una clasificación B para el embarazo por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA). Sola o en combinación con insulina ultrarrápida (lispro y aspart) ha demostrado ser eficaz y segura en el embarazo. Esta insulina ha demostrado no inferioridad frente a la NPH en embarazos complicados con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)⁴⁴. En la DMG la experiencia es limitada, pero su seguridad y eficacia son comparables a las de la insulina humana^{41,47}.

Inicialmente se estudió la insulina detemir en mujeres embarazadas con DM1. Se realizó un estudio aleatorizado, controlado, de no inferioridad, cuyo objetivo era comparar el uso de detemir con NPH en estas pacientes. El tratamiento con insulina detemir fue no inferior a la NPH y la tasa de hipoglucemia fue comparable, pero las pacientes con detemir presentaron una glucosa en ayunas menor⁴⁸.

Al demostrarse esos resultados, unos años después se llevó a cabo un estudio aleatorizado abierto de no inferioridad de insulina detemir frente a NPH, en el que se incluyeron mujeres embarazadas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) o DMG (excluyendo a mujeres con DM1). El objetivo primario era comparar el promedio de las glucosas y los objetivos secundarios, evaluar las glucosas en ayunas y posprandiales, la media de semanas para lograr el control de la glucosa, el porcentaje de pacientes en control, el peso materno ganado, los desenlaces perinatales y neonatales, y el número de eventos de hipoglucemia. No hubo diferencias entre los dos grupos en el desenlace primario. En este estudio se concluyó que la insulina detemir demostró no inferioridad a la NPH en el tratamiento de la DMG y de las embarazadas con DM2. Además, detemir demostró menor riesgo de hipoglucemia⁴⁵.

Los efectos adversos en los fetos son similares a los publicados con otras insulinas. En uno de los estudios aleatorizados, que comparó la eficacia y seguridad de la insulina detemir con la NPH

y cuyo objetivo era evaluar los desenlaces perinatales, no hubo diferencia en las malformaciones, y la incidencia de efectos adversos fue similar⁴⁹. El estudio más reciente se presentó en el congreso de la ADA de junio de 2020, el estudio EVOLVE, prospectivo, no intervencional y multinacional, en el que se incluyeron 1,457 pacientes embarazadas con DM1 y DM2 que utilizaban insulina detemir y otras insulinas basales, principalmente glargina. No hubo diferencias en los riesgos de malformaciones congénitas, muertes perinatales o fetales⁵⁰. Con todos los estudios realizados hasta el momento, se ha llegado a la conclusión de que no hay diferencias en la incidencia de desenlaces maternos y fetales, ni anomalidades congénitas⁵¹.

Glargina

La insulina glargina es un análogo de la insulina en la cual la insulina humana ha sido modificada por la adición de dos residuos de arginina a la terminal C de la cadena B en la posición 30 y la sustitución de glicina por el residuo asparagina en la posición 21 de la cadena A. Estos cambios dan como resultado una insulina de acción prolongada⁵². La insulina glargina no cruza la barrera placentaria. Tiene gran afinidad (6-8 veces más) por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, que en teoría presenta el riesgo de incrementar el crecimiento fetal y algunas complicaciones. En un estudio en ratas y conejas embarazadas con DM, tratadas con dosis moderadas o altas de insulina glargina, hubo anomalidades congénitas y abortos atribuidos a una hipoglucemia secundaria a estas altas dosis. Es importante mencionar que la insulina glargina no tuvo efectos en la reproducción, desarrollo embrionario o desarrollo posnatal en las ratas. En los conejos los efectos maternos y embriofetales se relacionaron con la hipoglucemia inducida por las altas dosis de insulina⁵³.

La FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) la clasifican con categoría C para el embarazo, lo cual significa que aún faltan estudios controlados que demuestren su seguridad. La mayoría de los estudios de insulina glargina son pequeños y retrospectivos, y la experiencia en la DMG es limitada⁴¹. Hay algunos estudios que han incluido a mujeres con DMG y pregestacional que han utilizado dosis moderadas o altas de insulina glargina en los que se ha demostrado que las mujeres tratadas con NPH presentan más riesgo de hipoglucemia⁵⁴.

En 2011 se publicó un metaanálisis en el que se incluyeron ocho estudios con 702 mujeres embarazadas tratadas con insulina glargina versus NPH; la mayoría tenían DM pregestacional y algunas DMG. No se encontró un incremento en el riesgo de desenlaces fetales: productos grandes para la edad gestacional, macrosomía, hipoglucemia neonatal, admisiones a terapia intensiva neonatal, distocia de hombros, anomalidades congénitas, pretérmino, mortalidad perinatal, hiperbilirrubinemia o distrés respiratorio. Se concluyó que no hubo diferencias significativas relacionadas con desenlaces fetales entre la insulina glargina y la insulina NPH durante el embarazo^{41,55}.

En estudios más recientes, aunque retrospectivos, se ha demostrado que los análogos de la insulina no muestran diferencia con la NPH. Sin embargo, aunque no llega a ser estadísticamente significativo, las pacientes que utilizan los análogos presentan menos hipoglucemias⁵⁶.

De forma posterior a varios metaanálisis, se ha concluido que no hay un incremento en el riesgo de desenlaces adversos maternos o fetales por el uso de insulina glargina al comparar con

NPH^{52,55,57}. La insulina glargina es segura, ya que, en comparación con la NPH, no hay un incremento en el peso de las mujeres ni hipoglucemia severa, hipertensión, preeclampsia o cesáreas⁵⁷.

Degludec

La insulina degludec es un análogo de la insulina ultralarga de segunda generación con una vida media de más de 25 h. Esta insulina fue modificada de la insulina humana al eliminar treonina de la posición B30 y agregar una cadena grasa diácida de 16 carbonos por un espaciador de ácido glutámico en la posición B29. Esto permite que de forma posterior a la aplicación subcutánea se formen multihémeros y se liberen lentamente como monómeros⁵⁸.

En estudios en animales no se han encontrado diferencias en embriotoxicidad entre la insulina degludec y la humana⁵⁹.

No está aprobada para su uso en el embarazo, y actualmente no hay estudios aleatorizados que demuestren su eficacia y seguridad en el embarazo. Sin embargo, se han publicado reportes de casos en los cuales las pacientes con DM pregestacional tipo 1 y tipo 2 estaban utilizando esta insulina y se continuó a lo largo del embarazo. En otros casos, se ha agregado durante el embarazo^{58,59,60}. En los reportes de casos con pacientes que la utilizaban previamente, la continuaron durante las primeras semanas de embarazo y posteriormente la cambiaron por otra insulina. Esto es importante, ya que sí se administró degludec durante el periodo de embriogénesis sin que los neonatos presentaran malformaciones; sí presentaron efectos adversos neonatales, particularmente hipoglucemia, pero ya no estaban utilizando degludec⁵⁹.

En un reporte de tres casos, en dos pacientes se inició la insulina degludec durante el embarazo por hipoglucemias severas (en un caso se cambió de detemir a degludec y en el otro, de glargina a degludec) y en otro se continuó durante el embarazo, porque la paciente la utilizaba previamente. En estos casos el uso de insulina degludec demostró una mejoría en el control glucémico y de la hemoglobina glucosilada, con menor variabilidad glucémica, sin causar complicaciones relacionadas con la DM o materno-fetales⁵⁸.

En otro reporte de tres casos de mujeres con DM1 tratadas con insulina degludec no se observaron complicaciones maternas durante el embarazo, y las complicaciones neonatales presentadas en uno de ellos fueron secundarias a la prematuridad⁶¹.

Esta información es consistente con la evidencia de no toxicidad de esta insulina. En los artículos publicados no se han demostrado complicaciones o efectos adversos durante el embarazo con el uso de esta insulina, y tampoco se presentaron malformaciones fetales. Aún se requiere de más información antes de que degludec pueda ser recomendada de forma segura durante el embarazo.

Actualmente se está realizando un estudio acerca de su uso, el EXPECT Trial (*Clinical Trials* NCT03377699). En este estudio degludec se compara con detemir y su desenlace primario es la hemoglobina glucosilada previa al parto. Como desenlace secundario se va a evaluar la seguridad materno-fetal. Este estudio se inició en noviembre de 2017 y se espera que concluya en 2021⁶⁰.

Análogos de la insulina: insulinas de acción ultrarrápida

Los análogos de la insulina ultrarrápida se prefieren a la insulina de acción rápida por su inicio de acción, ya que permite la

administración más cercana a las comidas y mejora la glucosa posprandial⁴⁴.

Las tres insulinas de acción ultrarrápida (lispro, aspart y glulisina) son comparables en inmunogenicidad a la insulina humana regular. Sin embargo, sólo la insulina lispro y la aspart se han estudiado en los embarazos. Éstas han demostrado tener un perfil de seguridad aceptable, mínima transferencia transplacentaria y no hay evidencia de teratogenicidad³⁰. La absorción de las insulinas análogas se asocia con un pico más rápido; son de corta duración y representan una simulación más fisiológica. Se pueden administrar inmediatamente antes de los alimentos⁶². El uso de insulina ultrarrápida disminuye el riesgo de hipoglucemia severa.

Lispro

La insulina lispro es un análogo de la insulina ultrarrápida clasificada como categoría B por la FDA y la EMA. No cruza la barrera placentaria debido a su gran tamaño molecular y tiene un perfil de seguridad fetal excelente⁴¹.

En reportes previos se relacionó la insulina lispro con anomalías congénitas, pero esta asociación se debió al descontrol glucémico. En estudios retrospectivos de mujeres con DM pregestacional tratadas con lispro no hubo diferencias en las tasas de malformaciones congénitas, parto pretérmino o peso del producto, cuando se comparó con la insulina humana regular⁴⁶. Los estudios en animales no han demostrado un incremento en la teratogenicidad con insulina lispro en dosis cuatro veces mayor que la insulina humana^{51,54}.

Se han realizado múltiples estudios con insulina lispro, tanto para DM pregestacional como para DMG, y se ha demostrado que los valores de glucosa 1 h posprandial son menores con la insulina lispro que con la insulina humana regular. Se han reportado otros estudios en los que se presentan los mismos resultados⁵⁴.

En un estudio se reportó el desenlace de 213 embarazos en 157 mujeres con DMG; 68 mujeres fueron tratadas con insulina lispro y 89 mujeres, con insulina humana regular. No hubo diferencias en la edad gestacional o el peso al nacimiento entre los grupos, ni tampoco en las pérdidas o anomalías congénitas mayores⁶³.

En otro estudio aleatorizado controlado, publicado en mujeres con DMG, que incluyó a 25 mujeres tratadas con insulina lispro y 24 mujeres tratadas con insulina humana regular, se encontró que la glucosa 1 h posprandial fue significativamente mayor en el grupo de insulina humana. Los desenlaces neonatales fueron muy similares, excepto por el hecho de que hubo un menor porcentaje de índice craneotorácico entre las mujeres tratadas con insulina humana⁶⁴.

En otro estudio con mujeres con DMG se comparó el uso de lispro con el de insulina humana regular, y se demostró que hubo más hipoglucemias antes del desayuno y menos casos de hiperglucemia entre las mujeres tratadas con insulina humana regular⁶⁵.

En un metaanálisis que incluyó nueve estudios con un total de 1,561 mujeres con DM pregestacional o gestacional, éstas fueron tratadas con insulina lispro o insulina humana regular durante el embarazo. En el análisis realizado, la insulina lispro no mostró mayor incidencia de hipoglucemia neonatal, malformaciones congénitas u otros desenlaces fetales adversos⁶⁶.

En general, en todos los estudios se concluyó que la insulina lispro es superior a la insulina humana regular.

Aspart

La insulina aspart es una insulina de acción ultrarrápida clasificada como categoría B en el embarazo por la FDA y la EMA. No cruza la barrera placentaria y tiene un perfil de seguridad fetal muy bueno. La FiAsp (aspart producida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante) también puede usarse en el embarazo⁴¹.

Los estudios en animales no muestran diferencias en los desenlaces del embarazo o pérdidas fetales en ratas con DM tratadas con insulina aspart e insulina humana⁵¹.

Se han hecho estudios aleatorizados controlados en pacientes con DM1 y DMG. La insulina aspart no ha sido inferior a la insulina humana y ha mostrado un perfil de seguridad comparable, con menor riesgo de hipoglucemias severas y con una eficacia comparable⁴¹.

La insulina aspart, en mujeres con DMG, cuando se ha comparado con la insulina humana regular, ha demostrado tener un mejor control glucémico. El Grupo de Estudio de Aspart en el Embarazo (*Aspart Pregnancy Study Group*) realizó una investigación en 322 mujeres con DM1 que fueron aleatorizadas entre aspart e insulina humana regular. Se demostró que la tasa de malformaciones congénitas mayores, los niveles de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical y maternos, el número de eventos de hipoglucemia y los desenlaces fueron comparables, pero el control glucémico fue mejor en el grupo que recibió aspart⁴⁶. En el grupo de insulina aspart hubo menos hipoglucemias nocturnas e hipoglucemias severas, sin alcanzar significancia estadística⁵¹.

En un estudio aleatorizado, paralelo y abierto, que incluyó 27 mujeres tratadas con insulina aspart y con insulina humana regular, las mujeres tratadas con insulina aspart tuvieron un pico de glucosa menor a los 60 min, aunque la incidencia de hipoglucemia sintomática materna fue similar en ambos grupos. No hubo anomalías congénitas relacionadas con el uso de la insulina, ni casos de macrosomía⁵¹.

En otro estudio aleatorizado y prospectivo se comparó la insulina aspart con la lispro y la insulina humana. El peso fue mayor en los productos del grupo de insulina humana que en los de los análogos. La incidencia de macrosomía no presentó una diferencia estadística significativa⁶⁷.

Hay un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios con 1,143 mujeres con DMG y con DM preexistente, tratadas con aspart o insulina humana regular. Los resultados fueron similares a los del estudio antes mencionado^{42,66}.

Gulisina

Debido a que no hay información suficiente, la FDA la ha clasificado como categoría C para el embarazo⁴¹.

Antidiabéticos orales

Glibenclamida

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación y fue el primer antidiabético oral que se empezó a utilizar en el tratamiento de la DMG. Las sulfonilureas aumentan la secreción y la sensibilidad periférica a la insulina, y disminuyen su depuración hepática. Se ha demostrado que este medicamento cruza de forma mínima la placenta. La glibenclamida incrementa su

concentración dentro de los primeros 30-60 min de administrada la dosis, tiene su pico de acción a las 2-3 h, y su vida media es de 8-10 h. Debido a su farmacocinética, debe administrarse 30-60 min antes de las comidas para evitar las elevaciones posprandiales y generalmente se requieren 2-3 dosis al día^{30,68}.

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina al interactuar en los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina, que semeja el efecto del metabolismo de la glucosa, acoplándose para liberar insulina en las células β del páncreas^{30,69}. Se metaboliza en el hígado por medio del citocromo P450⁶⁹. En un estudio de farmacocinética se demostró que, en dosis equivalentes, la concentración plasmática de glibenclamida fue un 50% menor en el embarazo que en la mujer no embarazada. También se demostró que la sensibilidad a la insulina fue cinco veces menor en las mujeres con DMG que en las mujeres con embarazos sanos. Las dosis maternas seguras para el feto son de 1.5 a 10 mg dos veces al día⁷⁰.

Glibenclamida en comparación con insulina

En uno de los primeros estudios realizado en 404 mujeres con DMG, se comparó el uso de glibenclamida con el de insulina NPH con el objetivo de evaluar la teratogenicidad y la hipoglucemia neonatal. En el estudio no se mostraron diferencias significativas en el porcentaje de productos grandes para la edad gestacional, macrosomía, complicaciones pulmonares, hipoglucemia, admisión a terapia intensiva neonatal o anomalías fetales. Las concentraciones de insulina sérica en el cordón umbilical fueron similares en ambos grupos. Por lo tanto, se empezó a recomendar como una alternativa al uso de insulina⁷¹. Cinco años después se publicó un análisis secundario de esa misma cohorte, investigando la asociación entre la dosis de glibenclamida, la severidad de la DMG, el nivel de control glucémico y los desenlaces del embarazo. Se concluyó que tanto la glibenclamida como la insulina eran igual de eficientes en el tratamiento de la DMG y se resaltó la importancia del control de la misma para mejorar los desenlaces⁷²; como consecuencia, su uso se incrementó y en 2011 era el hipoglucemiante más utilizado. En un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios con 1,388 mujeres con DMG se comparó el uso de antidiabéticos orales (metformina y glibenclamida) con el de insulina. Se concluyó que los hipoglucemiantes no mostraban diferencias con las insulinas en el control glucémico o en los desenlaces fetales⁷³.

Se publicaron estudios subsecuentes que pusieron en alerta a la glibenclamida debido a los desenlaces maternos y fetales adversos. En 2012 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres con DMG que requerían tratamiento farmacológico y que estaban enroladas en el estudio *Sweet Success California Diabetes and Pregnancy Program*. Se comparó el uso de glibenclamida con el de insulina. El 19.4% de las 10,682 mujeres con DMG que requerían tratamiento médico recibieron glibenclamida y el 80.6%, insulina subcutánea. El tratamiento oral se asoció a un incremento del riesgo de macrosomía y admisión a terapia intensiva neonatal, en comparación con aquellos hijos de madres que recibieron insulina. El porcentaje de falla a glibenclamida fue del 37%⁷⁴.

Posteriormente se publicó un estudio retrospectivo más grande, que incluyó información de una base de datos en el periodo comprendido entre 2000 y 2011, identificando a mujeres con DMG y sus neonatos. Se excluyeron mujeres con DM1 y DM2. De las

110,879 mujeres con DMG, se incluyeron 9,173, que fueron tratadas con glibenclamida (n = 4,982) o insulina (n = 4,191). Se demostró que el tratamiento con glibenclamida se asoció a un incremento en el riesgo de admisión a terapia intensiva neonatal, distrés respiratorio, hipoglucemia, lesión en el nacimiento y productos grandes para la edad gestacional. No tenían un riesgo incrementado de trauma obstétrico, parto pretérmino o ictericia. El riesgo de nacimiento por cesárea fue del 3% en el grupo de glibenclamida⁷⁵. Este estudio fue incapaz de concluir si los hallazgos presentados se relacionaban directamente con los efectos del medicamento en el feto. No se contó con información sobre posibles confusores que hubieran tenido injerencia en dichos efectos neonatales.

Se realizó un metaanálisis para determinar la eficacia y seguridad de la glibenclamida para el tratamiento de la DMG comparada con la insulina. Se incluyeron 10 estudios controlados y aleatorizados con 1,194 mujeres. Se demostró que la glibenclamida incrementaba significativamente el riesgo de hipoglucemia neonatal sin encontrar diferencias en ambos grupos con respecto al peso neonatal o al riesgo de macrosomía. Se concluyó que no había diferencias en los desenlaces maternos a corto plazo entre los tratamientos con glibenclamida o insulina; sin embargo, la incidencia de hipoglucemia neonatal sí fue superior⁷⁶.

En el estudio aleatorizado controlado multicéntrico de no inferioridad más grande que se ha publicado, realizado en Francia entre 2012 y 2016, se incluyeron 914 mujeres con DMG, diagnosticadas entre las semanas 24 y 34, que fueron aleatorizadas a glibenclamida o insulina. Se fueron haciendo ajustes a las dosis de los tratamientos de acuerdo con el automonitoreo de glucosa. El desenlace primario estaba compuesto por macrosomía, hipoglucemia neonatal e hiperbilirrubinemia. La frecuencia de este desenlace fue del 27.6% en el grupo de glibenclamida y del 23.4% en el de insulina. La tasa mayor de desenlace primario en el grupo de glibenclamida se debió principalmente al incremento en la hipoglucemia neonatal. Este estudio falló en demostrar la no inferioridad de glibenclamida frente a la insulina⁷⁷.

Glibenclamida en comparación con metformina

Hay múltiples estudios que comparan la glibenclamida o la metformina con la insulina, pero son pocos los que han investigado la metformina y la glibenclamida directamente. Uno de ellos es un estudio clínico aleatorizado abierto realizado en Brasil en mujeres con DMG que requerían tratamiento farmacológico y que fueron aleatorizadas a glibenclamida o metformina. Si al llegar a las dosis máximas no se controlaban, se reemplazaban por insulina. El desenlace primario fue analizar los niveles de glucosa durante el embarazo, el peso del producto en el nacimiento y los niveles de glucosa neonatales. La única diferencia significativa en el desenlace entre ambos grupos fue que el peso materno ganado durante el embarazo fue menor en el grupo de metformina. Este estudio concluyó que el tratamiento oral era equivalente, incluyendo la hipoglucemia neonatal⁷⁸.

En otro estudio aleatorizado controlado se incluyeron 149 mujeres, de las cuales el 88.5% eran hispanas. El desenlace primario fue el control glucémico definido como glucosa en ayunas \leq 105 mg/dl y glucosa posprandial 2 h \leq 120 mg/dl. No hubo diferencias entre los grupos, pero sí una falla mayor en el grupo de metformina, requiriendo insulina en el 34.7% de los casos frente al 16.2% del grupo de glibenclamida. Es decir, la falla a metformina fue 2.1 mayor que con glibenclamida⁷⁹.

Tabla 9. Factores que influyen en la falla al tratamiento con glibenclamida³⁰

- Glucosa en ayunas \geq 110mg/dl (en la curva de glucosa)
- Mayor edad de la madre
- Multiparidad
- Diagnóstico de DMG previo a la semana 25

En otro estudio publicado en 2015, 159 mujeres fueron aleatorizadas a recibir glibenclamida o metformina. El desenlace primario estuvo compuesto por productos grandes para la edad gestacional, hipoglucemia, necesidad de fototerapia, distrés respiratorio, muerte neonatal, óbitos o trauma obstétrico. El desenlace compuesto fue significativamente mayor en las mujeres del grupo de glibenclamida (35 vs. 18.9%), lo cual fue estadísticamente significativo, aunque se debió principalmente a la hipoglucemia neonatal (12.5 vs. 0%). El control glucémico fue similar en ambos grupos, y no hubo diferencias en el peso del producto en el nacimiento, la tasa de cesáreas y la hipertensión inducida por el embarazo⁶⁹.

Hay un metaanálisis, publicado en 2015, en el que se incluyeron estudios con metformina, glibenclamida e insulina en el tratamiento de la DMG. Se analizaron 15 artículos, que incluyeron 2,509 mujeres. Las mujeres en tratamiento con glibenclamida tenían productos con pesos superiores, más macrosomía y más hipoglucemia neonatal que las mujeres con insulina. Al comparar la metformina con la insulina, las mujeres con metformina ganaron menos peso y los productos tuvieron menor edad gestacional, mayor riesgo de parto pretérmino y menor hipoglucemia. Cuando se compararon la metformina y la glibenclamida, las mujeres con metformina ganaron menos peso y sus productos tuvieron menos peso, menos macrosomía y menos productos grandes para la edad gestacional. En este estudio se concluyó que en mujeres con DMG la glibenclamida fue inferior a la insulina y la metformina, mientras que la metformina (más insulina, cuando fue necesario agregarla) tendió a ser un poco mejor que la insulina sola⁸⁰.

Todos estos hallazgos llevaron a cambios en las guías del ACOG y de la ADA, que recomiendan la insulina como el tratamiento de primera elección para la DMG. La Sociedad de Medicina Materno Fetal respalda la metformina como una alternativa a la insulina³⁰. Sin embargo, hay grandes diferencias en cuanto a la indicación de glibenclamida en las diversas guías de tratamiento para la DMG.

A partir de los estudios realizados con glibenclamida en la DMG, se han asociado ciertos factores que se relacionan con falla en el tratamiento con este fármaco. En la tabla 9 se pueden observar dichos factores³⁰.

Metformina

La metformina es un fármaco que pertenece a la familia de las biguanidas; su mecanismo de acción es a nivel mitocondrial y con efectos celulares, mediante los cuales produce la inhibición de la gluconeogénesis hepática, disminuye la captación de glucosa hepática y sensibiliza el tejido periférico a la insulina por el incremento del receptor de la tirosina-cinasa, aumentando la síntesis de glucógeno, que incrementa la captación de glucosa por los

tejidos^{30,81}. La metformina además estimula la liberación del péptido similar a glucagón tipo 1, y de este modo mejora la secreción de insulina. También tiene efecto sobre el tejido adiposo, produciendo la reesterificación de los ácidos grasos libres e inhibiendo la lipólisis, mecanismos a través de los cuales contribuye a disminuir la lipotoxicidad, con lo que mejora la sensibilidad a la insulina⁸².

Es importante mencionar que la metformina es categoría B para su uso en el embarazo, según la FDA. Las dosis de metformina utilizadas en los estudios son de 500 a 2,550 mg. Se recomienda utilizar una dosis inicial de 500 mg y posteriormente, si se tolera, aumentar la dosis de 500 mg con el desayuno y la cena. La respuesta clínica a la metformina no suele observarse con dosis menores a los 1,000 mg diarios⁸¹. La mayoría de los estudios llegan a dosis de 1,500-2,000 mg para lograr metas de tratamiento³⁰. Con el inicio de la metformina suelen aparecer síntomas gastrointestinales adversos, en su mayoría transitorios, y también se han reportado casos de eritema leve en pacientes con hipersensibilidad a la metformina⁸³.

La metformina cruza libremente la placenta, dado que es una pequeña molécula hidrofílica; la concentración de metformina fetal es similar o mayor a la concentración de metformina materna⁴⁴. Sin embargo, no se ha mostrado un incremento de complicaciones neonatales con el uso de metformina en mujeres con DMG³⁰.

Es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la DM2 y también es el medicamento recomendado para mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que desean embarazarse³⁶. Se ha demostrado que es efectiva para lograr la ovulación en mujeres que tienen SOP. Los estudios en pacientes con SOP usuarias de metformina que se embarazan sustentan continuar el uso de metformina en el embarazo porque reduce el riesgo de pérdidas fetales y parto prematuro⁸⁴.

La evidencia para el uso de metformina en la DMG es sustentada por estudios aleatorizados controlados y estudios observacionales de casos y controles⁸². El estudio de referencia es el MiG, publicado en 2008, que evaluó el uso de metformina versus insulina en la DMG, e incluyó a 751 mujeres con DMG entre las semanas 20 y 33 de gestación, que fueron aleatorizadas a metformina o al tratamiento usual con insulina. El objetivo primario compuesto fue hipoglucemia neonatal, distrés respiratorio, necesidad de fototerapia, trauma en el nacimiento, Apgar menor de 7 y prematuridad (< 37 semanas); no se demostró ninguna diferencia entre los grupos, excepto en la tasa de hipoglucemias neonatales, que fue menor en el grupo de metformina. El 46% del grupo de metformina requirieron insulina pero a dosis menores de las habituales. Se observó que la ganancia de peso materno fue menor en el grupo de metformina (0.4 ± 2.9 kg) que en las no usuarias de metformina (2.0 ± 3.3 kg en el grupo de insulina)⁸⁵.

A partir de este estudio, los efectos secundarios a largo plazo de la metformina en el feto, así como la eficacia y seguridad comparadas con la insulina, han sido un tema que ha incitado a realizar múltiples estudios y revisiones sistemáticas⁸². En 2013 en una revisión sistemática que incluyó cinco estudios de metformina versus insulina, no se encontraron diferencias entre los grupos control de metformina e insulina con respecto al control glucémico, el peso fetal, la macrosomía, la distocia de hombros y el porcentaje de cesáreas. Sin embargo, sí hubo diferencia en la ganancia de peso materno y de hipertensión en el embarazo, siendo

menor en el grupo de metformina. En este metaanálisis se observó que hubo más partos prematuros en el grupo de metformina que en el grupo de solo insulina, y algunos otros metaanálisis también han mencionado un aumento en la cantidad de partos prematuros en el grupo de metformina⁸⁶.

Otro metaanálisis de ocho estudios aleatorizados controlados de metformina versus insulina mostró que en el grupo de metformina disminuyeron el riesgo de hipoglucemia neonatal y la necesidad de terapia intensiva neonatal, y de igual manera disminuyó la ganancia de peso materno, sin un incremento del riesgo de prematuridad en el grupo de metformina⁸⁷.

En una revisión de 12 estudios se encontró que la insulina causaba más hipoglucemias neonatales que la metformina, dado que la metformina no incrementaba la secreción de insulina pancreática. También se demostró que la ganancia de peso materno a la semana 36-37 de embarazo era menor con el uso de metformina que con la insulina. Específicamente, hubo una mejoría en los niveles de glucosa posprandial con el uso de metformina desde la primera semana de uso, demostrando que las pacientes que usaron metformina llegaron más rápidamente a la meta de tratamiento⁸¹.

La evidencia de los estudios de seguimiento sugiere que la exposición intrauterina a la hiperglucemia plantea un incremento del riesgo de obesidad en la infancia y mayor riesgo de DM a largo plazo⁸⁸. En el estudio de seguimiento HAPO FUS (*HAPO Follow-up Study*), que incluyó 4,160 niños de 10 a 14 años hijos de madres con DMG, se demostró que los hijos de mujeres expuestas a una hiperglucemia leve en el embarazo tenían mayor desarrollo de resistencia a la insulina, resultado de cambios epigenéticos y de la programación fetal debido a la hiperglucemia intrauterina³⁵. Estos niños tuvieron mayor cantidad de adiposidad en un promedio de edad de 11.4 años. Se demostró que el 19.1% de los hijos de madres con DMG tenían obesidad frente al 9.9% de los hijos de madres sin DMG⁸⁹. Este estudio, junto con otros de seguimiento en mujeres con DMG, ha demostrado mayor adiposidad en los hijos de madres que tuvieron DMG⁹⁰. Otro hallazgo del HAPO FUS fue que la hiperglucemia materna durante el embarazo se relacionaba de manera independiente con el riesgo de tolerancia alterada a la glucosa en su descendencia³⁵.

Los beneficios o efectos deletéreos del uso de metformina en la descendencia de madres con DMG constituyen una pregunta que hasta el momento no tiene una respuesta definitiva, pues, aunque parece que tendría un efecto benéfico, se requieren estudios de mayor seguimiento⁹¹.

De forma posterior a la exposición intrauterina a la metformina para el tratamiento de la DMG, los neonatos son significativamente menores que los neonatos de madres que recibieron insulina durante el embarazo. A pesar del menor promedio de peso al nacer, los niños expuestos a metformina parecen experimentar un crecimiento posnatal acelerado (*catch-up*), resultando en infantes más pesados, con un IMC mayor que los niños de madres tratadas con insulina⁹².

El seguimiento de los hijos de madres que participaron en el estudio MiG intenta contestar a la pregunta de la seguridad en hijos de madres con DMG que utilizaron metformina en el embarazo. El estudio de seguimiento a los dos años incluyó a 154 niños del grupo de metformina y 164 del grupo de insulina. Los niños expuestos a metformina tuvieron mayores medidas de grasa

Tabla 10. Factores que influyen en la falla al tratamiento con metformina⁹¹

- Glucosa en ayunas más elevada al diagnóstico ≥ 110 mg/dl
- Detección temprana de DMG (< semana 22)
- Antecedente previo de embarazo con DMG
- Mayor IMC (> 35 kg/m²)
- Mayor edad de la madre
- Niveles de hemoglobina glucosilada o fructosamina elevada en el primer trimestre del embarazo

subcutánea en el bíceps y los pliegues subescapulares, pero la masa grasa corporal total y el porcentaje de grasa total fueron iguales en los dos grupos. Esto puede sugerir que el tratamiento de las madres con metformina durante el embarazo puede permitir un patrón de distribución de grasa más favorable⁹³. Posteriormente se reportó el seguimiento de los hijos de madres con DMG a los siete años. En el subgrupo Adelaide, que evaluó al 28% de los niños del estudio original, no hubo diferencias en las medidas del porcentaje de grasa en los dos grupos de metformina y de insulina. En el seguimiento a nueve años del subgrupo Auckland, los hijos de mujeres que estaban en el grupo de metformina tuvieron mayores medidas en la circunferencia de brazo, de cintura, el índice de masa muscular y los pliegues bicipitales. Sin embargo, los grupos de insulina y metformina fueron similares en el porcentaje de grasa por absorciometría de rayos X de energía dual y los marcadores metabólicos. Esto sugiere que la exposición a metformina interactúa con factores del entorno fetal para influir en los desenlaces de la descendencia⁹⁴.

A partir de los múltiples estudios realizados con metformina en la DMG, se han observado datos en las pacientes que pueden predecir la falla al tratamiento con metformina. Esto es de gran utilidad para la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento farmacológico. En la tabla 10 se muestran los factores que influyen en la falla al tratamiento con metformina⁹¹.

Actualmente las guías de tratamiento de la DMG difieren en cuanto a sus recomendaciones de uso de metformina en el embarazo. Para las guías del ACOG, la ADA y la IDF, la insulina sigue siendo la primera opción, pero mencionan los beneficios de la metformina y permiten su uso en el embarazo, informando a la paciente de que la metformina cruza la barrera placentaria y es una opción cuando no se acepta el uso de insulina. Hay otras sociedades, como la FIGO, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Endocrine Society*, que sí recomiendan el uso de metformina como primera opción en el tratamiento de la DMG en pacientes que no alcanzan objetivos en la modificación del estilo de vida⁹¹.

Acarbosa

La acarbosa reduce la absorción intestinal de los hidratos de carbono al inhibir, en el intestino delgado, el desdoblamiento de disacáridos y oligosacáridos en monosacáridos, y con esto disminuye la hiperglucemia posprandial. Debido a que se absorbe menos del 2% en la circulación materna, estos agentes pueden tener beneficios potenciales en el embarazo⁹⁵. Los estudios en animales no han sugerido efectos nocivos, pero hay pocos datos sobre su uso en el embarazo humano⁹⁶.

No hay ensayos aleatorizados controlados disponibles sobre el uso de acarbosa en el embarazo, y los datos de estudios observacionales son limitados⁹⁵. Un estudio de mujeres en Brasil comparó los efectos de la acarbosa con la glibenclamida y la insulina. Se encontró que la glibenclamida controló los niveles de glucosa en la mayoría de las pacientes y fue más eficiente que la acarbosa, y hubo diferencias en las hipoglucemias neonatales y productos grandes para la edad gestacional, siendo menor en el grupo de acarbosa⁹⁷. Otros estudios observacionales describen la experiencia en 11 y 6 mujeres con DMG, que fueron tratadas con éxito. El segundo estudio informó de que dos de las cinco mujeres que tomaron acarbosa al principio del embarazo tuvieron pérdidas fetales⁹⁶. En la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar el uso de acarbosa debido a la falta de estudios de seguridad en el embarazo humano.

Otros tratamientos farmacológicos

Mioinositol

Se considera que el inositol puede ser una estrategia innovadora para el control de la DMG. Es un poliol cíclico (1,2,3,4,5,6-hexahidroxiclohexano) que se encuentra de manera natural en plantas y granos⁹⁸. El inositol expresa efectos similares a la insulina mediada por la transducción de la señal celular. Es precursor de dos componentes cruciales: mioinositol y D-crioinositol, que se conocen como inositol fosfoglicanos y tienen un papel en la homeostasis de la glucosa. El mioinositol contribuye a la homeostasis a nivel celular activando la vía PI3K (fosfatidil-inositol 3 cinasa), mientras que el D-crioinositol produce segundos mensajeros responsables de la síntesis de glucógeno⁹⁹. Además, el mioinositol se requiere para la formación de la membrana celular y actúa en los receptores de la insulina. Por ello se considera que el mioinositol es eficaz como mediador de la insulina⁹⁸.

Ha demostrado que tiene efectos en disminuir la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar DMG en mujeres con obesidad. En un estudio con 97 mujeres con IMC > 30 kg/m² tratadas con 2 g de mioinositol más 200 μ g de ácido fólico dos veces al día en el primer trimestre del embarazo, se demostró que la incidencia de DMG fue marcadamente menor, de sólo el 14% en el grupo tratado con mioinositol versus el 33.6% en el grupo placebo¹⁰⁰.

También se ha evaluado la utilidad del mioinositol en mujeres con SOP con resistencia a la insulina que se embarazan para disminuir el riesgo de desarrollar DM en el embarazo⁹⁸. En un estudio retrospectivo, en el que se trató a 46 mujeres con anovulación e hiperinsulinemia sin DM y con SOP, se administraron 4 g de mioinositol más 400 μ g de ácido fólico dos veces al día desde la preconcepción hasta el nacimiento. Simultáneamente, al grupo placebo de 37 mujeres les administraron 1,500 mg de metformina más 400 μ g de ácido fólico desde la preconcepción hasta tener una prueba positiva de embarazo. Hubo una gran diferencia en la prevalencia de DMG, ya que en el grupo de mioinositol la incidencia fue del 17.4% y en el grupo placebo, del 54%. El riesgo de desarrollar DMG fue dos veces mayor en el grupo placebo, pero no hubo diferencias significativas en los objetivos secundarios (trastornos hipertensivos del embarazo, número de cesáreas, productos prematuros o macrosómicos)¹⁰¹.

En mujeres con DMG tratadas con dieta se ha evaluado si el uso de mioinositol puede mejorar la resistencia a la insulina. Una

revisión sistemática que incluyó cinco estudios aleatorizados controlados con 965 mujeres concluyó que el uso de mioinositol durante el embarazo es una estrategia novedosa y segura para la prevención de la DMG. La dosis de 2 g de mioinositol dos veces al día mejora la homeostasis de la glucosa y disminuye la tasa de desarrollo de DMG¹⁰².

El estudio prospectivo aleatorizado y placebo controlado de Matarrelli, et al. incluyó mujeres embarazadas no obesas con hiperglucemias (92-126 mg/dl) en el primer trimestre del embarazo¹⁰³. Estas pacientes fueron aleatorizadas a recibir 2 g de mioinositol más 200 µg de ácido fólico dos veces al día, y en el grupo control recibieron sólo 200 µg de ácido fólico dos veces al día. En el grupo de mioinositol sólo el 6% tuvo alteraciones en la curva de tolerancia oral a la glucosa, contra el 71% del grupo control. También encontraron que había menos complicaciones asociadas a la hiperglucemia gestacional, pero sin una diferencia estadísticamente significativa. Sólo dos estudios de 142 mujeres sugieren que el mioinositol puede disminuir los valores de glucosa en ayunas contra placebo¹⁰⁴. Un estudio piloto de 60 mujeres con DMG sugiere que cuando no están bien controladas únicamente con dieta, el mioinositol parece ser seguro como primera línea de tratamiento, sin efectos adversos¹⁰⁵.

El mioinositol se considera un fármaco de categoría B para su uso en el embarazo, aunque no hay datos suficientes en humanos y se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y mayor seguimiento. Se considera que es seguro utilizarlo en el embarazo, pues no se han reportado efectos teratogénicos. De los estudios que han reportado efectos fetales, no ha habido diferencia entre los grupos en cuanto a parto pretérmino y peso al nacimiento, y sólo se ha mencionado en un estudio una disminución de la hipoglucemia neonatal en el grupo de mioinositol. Sin embargo, se considera que esta evidencia debe ser confirmada con más estudios¹⁰⁴.

Vitamina D

La evidencia actual sugiere que la administración de vitamina D puede mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, pero se desconoce si la suplementación con vitamina D puede prevenir la DMG. Los estudios tampoco han definido cuál sería la dosis de suplementación que se asocia a esta prevención¹⁰⁶.

Los estudios observacionales proporcionan evidencia contradictoria sobre si los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en suero están asociados con la DMG. Dos revisiones sistemáticas recientes han concluido que la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de DMG¹⁰⁷. Sin embargo, estas revisiones están limitadas por la naturaleza observacional y diversa de los estudios incluidos. Unos de los mayores confusores son la raza/etnia y la adiposidad que pueden afectar a la asociación. Los datos de ensayos aleatorios controlados aún continúan siendo limitados, pero son necesarios para comprender si la suplementación con vitamina D, más allá de lo que contienen las vitaminas prenatales de rutina, evitará la DMG o mejorará la tolerancia a la glucosa en las mujeres con DMG¹⁰⁶.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos que se encuentran naturalmente en los alimentos y cuando se consumen en cantidades adecuadas pueden conferir beneficios para la salud del

huésped¹⁰⁸. Desde que se estableció el rol de la microbiota intestinal en la regulación del metabolismo, se ha evaluado si administrar probióticos durante el embarazo puede tener un efecto preventivo en el manejo de la DMG¹⁰⁹. Se han realizado estudios para esclarecer si el uso de algunas cepas durante el embarazo puede mejorar los niveles de glucosa. En el estudio *Finnish* de 2009 la suplementación con probióticos *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* (LGG y BB-12) en conjunto con asesoría dietética disminuyó el riesgo de elevación de la concentración de glucosa en el embarazo y mejoró la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas sanas, tanto de forma prenatal como posparto¹¹⁰.

Años más tarde, el estudio *SPRING* evaluó a 411 mujeres con sobrepeso y obesidad, que fueron suplementadas desde la semana 16 de embarazo hasta el nacimiento con LGG y BB-12; la DMG ocurrió en el 12.3% del grupo placebo y en el 18.4% del grupo de probióticos. La glucosa en ayunas fue mayor en el grupo aleatorizado a probióticos que en el grupo placebo. Sí hubo diferencia en la ganancia de peso en el grupo de probióticos, que fue menor que en el grupo placebo. Se concluyó que el uso de probióticos no previene la DMG en mujeres con sobrepeso y obesidad¹⁰⁹.

Aunque no se ha comprobado su utilidad en la prevención de la DMG, el uso de probióticos puede ser un complemento útil para que, en conjunto con las intervenciones en el estilo de vida, se reduzca la necesidad de farmacoterapia, en particular en las mujeres con DMG leve¹⁰⁸.

En la tabla 11 se incluye un breve resumen con las indicaciones de tratamiento para la DMG de acuerdo a las diferentes guías^{36-38,40,111}.

CONCLUSIONES

Existe evidencia de que las modificaciones en el estilo de vida, particularmente la dieta y el ejercicio, pueden ayudar a controlar la DMG y evitar o retrasar la necesidad de insulina. Sin embargo, es importante realizar el monitoreo de manera regular a fin de identificar oportunamente los casos en los que es necesario introducir la terapia farmacológica.

En general, los requerimientos de energía y macronutrientes en mujeres con DMG no son diferentes a los de la mujer embarazada sin DM, pero es necesario establecer un plan de alimentación individualizado, que permita cubrir tanto sus necesidades como las del producto. Se ha probado la efectividad de diferentes dietas modificadas para alcanzar las metas de tratamiento en mujeres con DMG. Algunas de las que han mostrado mejores resultados son la dieta conformada por alimentos de bajo IG, la dieta DASH y aquéllas enfocadas en cambios de la conducta alimentaria y la recuperación de la alimentación tradicional o étnica.

De acuerdo a la evidencia actual, las mujeres que no logran metas de control con modificaciones en el estilo de vida basadas en la dieta y el ejercicio requieren tratamiento farmacológico. El tratamiento de primera elección para la DMG aceptado en todas las guías es la insulina, ya que no cruza la barrera placentaria y ha demostrado ser segura. Se puede utilizar insulina intermedia, aunque, ante la evidencia reciente, los análogos son de gran utilidad y tienen menos riesgo de hipoglucemia materna con mejores desenlaces maternos y fetales. Se han publicado múltiples estudios, por lo cual ahora también se pueden

Tabla 11. Recomendaciones de las guías de tratamiento de la DMG^{6,36,38,40,111}

ADA	ACOG	IDF	NICE	CDA
Modificaciones en el estilo de vida: dieta y ejercicio	Modificaciones en el estilo de vida: dieta y ejercicio	Modificaciones en el estilo de vida: dieta y ejercicio	Modificaciones en el estilo de vida: dieta y ejercicio	Modificaciones en el estilo de vida: dieta y ejercicio
Si no se logran metas de control, agregar insulina	Si no se logran metas de control, agregar insulina como tratamiento de elección	Si no se logran metas de control, agregar insulina NPH o detemir	Si no se logran metas de control, agregar metformina y si aun así no se logra la meta, agregar insulina	Si no se logran metas de control, agregar insulina o metformina
La metformina y la glibenclamida no deben utilizarse como primera línea de manejo	La metformina y la glibenclamida se pueden utilizar como alternativa	La metformina se puede seguir utilizando en caso de usarla antes del embarazo. Es una alternativa si la paciente no desea insulina	Si la paciente no tolera la metformina o no desea usarla, agregar insulina Insulina inmediatamente, con o sin metformina, si la glucosa basal ≥ 126 mg/dl o si la glucosa basal está entre 108 y 124 mg/dl Considerar la glibenclamida, si no se tolera la metformina o si no se logran metas de control con metformina	

utilizar antidiabéticos orales. Los más estudiados hasta el momento han sido la glibenclamida y la metformina. Sin embargo, de acuerdo a las publicaciones más recientes, la metformina tiene estudios de seguridad en el embarazo y no muestra efectos deletéreos en el feto, ni riesgo de hipoglucemia en el nacimiento, con menor ganancia de peso materno. Aunque hace algunos años la más utilizada era la glibenclamida, actualmente en las guías se incluyen ambas e incluso en las guías de la IDF, el NICE y las guías canadienses se coloca a la metformina por encima de la glibenclamida. Es importante considerar las preferencias de cada paciente y explicarles el riesgo-beneficio del fármaco a utilizar.

A medida que la incidencia de la DMG sigue en aumento, así como la obesidad materna, se requieren más estudios para valorar nuevos tratamientos farmacológicos y suplementos que pudieran lograr el control glucémico, así como su prevención, con un perfil de seguridad materna y fetal adecuado. Es importante individualizar el tratamiento en el caso de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- International Diabetes Federation. IDF GDM Model of Care. Implementation protocol. Guidelines for health professionals. International Diabetes Federation; 2015. p. 20. [Internet]. Disponible en: <http://www.idf.org/women-and-diabetes/resource-centre>.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-31.
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):341-63.
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(S3):S173-211.
- SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2 2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación; 2010.
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S183-92.
- SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación; 2016.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2005. p. 185-95.
- Flores-Quijano ME, Guerrero-Amaya R. Alimentación en las diferentes etapas de la vida. En: Pérez-Lizaur AB, García-Campos M, eds. *Dietas normales y terapéuticas: los alimentos en la salud y la enfermedad*. 7.ª ed. México: McGraw Hill Education; 2019. p. 167-73.
- Palafox-López ME, Ledesma-Solano JA. Mujer embarazada. En: *Manual de fórmulas y tablas para la intervención nutricional*. 3.ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2015.
- Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes Care*. 2018;41:1346-61.
- Grant SM, Wolever TMS, O'Connor DL, et al. Effect of a Low Glycaemic Index Diet on Blood Glucose in Women With Gestational Hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(1):15-22.
- Louie JCY, Markovic TP, Perera N, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2341-6.
- Jamilian M, Asemi Z. The effect of soy intake on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4654-61.
- Bo S, Rosato R, Ciccone G, et al. Simple Lifestyle Recommendations and the Outcomes of Gestational Diabetes. A 2 x 2 Factorial Randomized Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;26(10):1032-5.

16. Valentini R, Dalfr MG, Masin M, et al. A pilot study on dietary approaches in multiethnicity: Two methods compared. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:985136.
17. Ma WJ, Huang ZH, Huang BX, et al. Intensive low-glycaemic-load dietary intervention for the management of glycaemia and serum lipids among women with gestational diabetes: A randomized control trial. *Public Health Nutr*. 2015;18(8):1506-13.
18. Asemi Z, Tabassi Z, Samimi M, et al. Favourable effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet on glucose tolerance and lipid profiles in gestational diabetes: A randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2013;109(11):2024-30.
19. Yao J, Cong L, Zhu B, et al. Effect of dietary approaches to stop hypertension diet plan on pregnancy outcome patients with gestational diabetes mellitus. *Bangladesh J Pharmacol*. 2015;10(4):732-8.
20. Hernandez TL, Pelt RVE, Anderson MA, et al. Women With Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-Complex Carbohydrate/Low-Fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: A Pilot Study. *Diabetes Care*. 2016;39(1):39-42.
21. Cypryk K, Kaminska P, Kosinski M, et al. A comparison of the effectiveness, tolerability and safety of high and low carbohydrate diets in women with gestational diabetes. *Endokrynol Pol*. 2007;58(4):314-9.
22. Lauszus FF, Rasmussen OW, Henriksen JE, et al. Effect of a high monounsaturated fatty acid diet on blood pressure and glucose metabolism in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(6):436-43.
23. Wang H, Jiang H, Yang L, et al. Impacts of dietary fat changes on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):58-64.
24. Sarathi V, Kolly A, Chaithanya HB, et al. Effect of soya based protein rich diet on glycaemic parameters and thyroid function tests in women with gestational diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2016;23(2):201-8.
25. Moses RG, Barker M, Winter M, et al. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32(6):996-1000.
26. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, et al. The effect of DASH diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):490-5.
27. Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, et al. Low-Carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2233-8.
28. Guo L, Ma J, Tang J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9804708.
29. Caissutti C, Saccone G, Khalifeh A, et al. Which Criteria Should Be Used for Starting Pharmacologic Therapy for Management of Gestational Diabetes in Pregnancy? Evidence From Randomized Controlled Trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;17:2905-14.
30. Feghali MN, Umans JG, Catalano PM. Drugs to Control Diabetes During Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):257-72.
31. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:899-909.
32. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
33. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
34. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1339-48.
35. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42:372-80.
36. Feig DS, et al. Diabetes and Pregnancy, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2018;42(4):S255-82.
37. Dugan JA, Ma Crawford J. Managing Gestational Diabetes. *JAAPA*. 2019;32(9):21-5.
38. Caughey AB, Turrentine M. Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
39. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015;4:212282.
40. International Diabetes Federation. Global guideline on pregnancy and diabetes. [Internet]. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
41. Patti AM, Giglio RV, Pafili K, et al. Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1407-14.
42. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - The new insulins. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:59-66.
43. Kelley CE, Weaver A. Clinical Updates in Women's Health Care. En: Snyder RR, ed. Vol. XVIII. Washington, D.C.: American College of Obstetricians & Gynecologists; 2019.
44. Szmulowicz, Emily D. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479-93.
45. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):426.e1-7.
46. Bergel R, Hadar E, Toledano Y, et al. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):118.
47. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):593-9.
48. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2012-7.
49. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(1):7-13.
50. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Husemoen LL, et al. Risk of major congenital malformations, perinatal or neonatal death with insulin detemir compared with other basal insulins in pregnant women with pre-existing diabetes: the EVOLVE study. 2020, Presented at the American Diabetes Association, 80th Scientific Sessions. June 12-16, 2020.
51. Lambert K, Holt RL. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):888-900.
52. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin glargine use during pregnancy. *Endocr Pract*. 2011;17(3):448-55.
53. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol*. 2002;21(3):181-9.
54. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(7):963-73.
55. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):9-16.
56. Sleeman A, Odom J, Schellinger M. Comparison of Hypoglycemia and Safety Outcomes With Long-Acting Insulins Versus Insulin NPH in Pregestational and Gestational Diabetes. *Ann Pharmacother*. 2020;54(7):669-75.
57. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:649070.
58. Hiranput S, Ahmed SH, Macaulay D, et al. Successful Outcomes with Insulin Degludec in Pregnancy: A Case Series. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):283-9.
59. Milluzzo A, Tumminia A, Scalisi NM, et al. Insulin degludec in the first trimester of pregnancy: Report of two cases. *J Diabetes Investig*. 2017;9(3):629-31.
60. Roman-Gonzalez A, Builes-Barrera CA, Aristizabal BA. Exposure to Degludec During Pregnancy: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(7):e5158.
61. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(3):345-9.
62. Mathiesen ER. Insulin aspart in diabetic pregnancy: state of the art. *Womens Health (Lond)*. 2008;4(2):119-24.
63. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vise PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*. 2001;94(5):255-60.
64. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(1):19-24.
65. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1422-7.
66. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):749-56.
67. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):e11.
68. Lee-Parritz A. Contemporary Management of Gestational Diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):395-400.
69. Finneran MM, Landon MB. Oral Agents for the Treatment of Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):119.
70. Hebert MF, Ma X, Naraharsetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(6):607-14.
71. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
72. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, et al. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):134-9.

73. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):457.e1-9.
74. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(4):379-84.
75. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr.* 2015;169(5):452-8.
76. Song R, Chen L, Chen Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182488.
77. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(17):1773-80.
78. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111(1):37-40.
79. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):55-9.
80. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h102.
81. Feng Y, Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;30(15):1874-81.
82. Hyer S, Balani J. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1954.
83. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522-34.
84. Feng L, Lin XF. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(11):833-9.
85. Rowan JA, William ChB. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
86. Gui J, Lui Q. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64585.
87. Zhu B, Zhang L. Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ir J Med Sci.* 2016;185(2):371-81.
88. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S169-74.
89. Lowe WL, Scholtens DM, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA.* 2018;320(10):1005-16.
90. Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia.* 2016;59(11):2339-48.
91. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context.* 2018;7:212523.
92. Tarry-Adkins JL, Aiken CE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):e1002848.
93. Rowan JA, Rush EC, et al. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes Care.* 2011;34:2279-84.
94. Rowan JA, Rush EC, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000456.
95. Kalra B, Gupta Y, Singla R, et al. Use of Oral Anti-Diabetic Agents in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *N Am J Med Sci.* 2015;7(1):6-12.
96. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabetic Medicine.* 2014;31(4):282-91.
97. Bertini AM, Silva JC, Taborda W. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med.* 2005;33(6):519-23.
98. Tahir F, Majid Z. Inositol Supplementation in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2019;11(9):e5671.
99. Martis R, Crowther CA, et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012327.
100. D'Anna R, Di Benedetto A, Scillipoti A, et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):310-5.
101. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:440-2.
102. Vitagliano A, Saccone G, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):55-68.
103. Matarrelli B, Vitacolonna E, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):967-72.
104. Brown J, Crawford TJ, Alsweller J, et al. Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD012048.
105. Lubin V, Shojai R, Darmon P. A pilot study of gestational diabetes mellitus not controlled by diet alone: First line medical treatment with myoinositol may limit the need for insulin. *Diabetes Metab.* 2016;42(3):192-5.
106. Burris HH, Camargo CA. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014;14(1):451.
107. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronsley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
108. Okesene-Gafa KAM, Brown J, McCowan L, et al. Probiotics for treating women with gestational diabetes for improving maternal and fetal health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(2):CD012970.
109. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women. *Diabetes Care.* 2019;42:364-71.
110. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1679-87.
111. NICE Guideline. Diabetes and pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. [Internet]. Disponible de: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>.

SECCIÓN II.
METABOLISMO INTERMEDIARIO

Obesidad

Beatriz Ramírez Reséndez, David Sánchez García, Leticia María Hernández Arizpe, Ricardo Hernández González, Sergio Arturo Godínez Gutiérrez y Paloma Regina Godínez Sandoval

OBESIDAD EN LA POBLACIÓN INFANTIL

Introducción

La obesidad se considera una enfermedad crónica, compleja y multifactorial. Suele iniciarse en la infancia-adolescencia debido a una interacción entre un conjunto de factores relacionados con el medioambiente, genética y relaciones sociales, como son la familia, la comunidad y la escuela¹.

La obesidad infantil se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, afectando a muchos países de bajos y medianos ingresos². Su prevalencia ha ido en aumento constante, según la información de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición en México (ENSANUT), pues desde el año 1988 se ha documentado una tendencia alarmante de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes³. Actualmente, en México se estima una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 33.4% en niños de 5 a 11 años de edad y del 36.3% en niños de 12 a 19 años de edad⁴.

Este problema es persistente y se debe tratar como prioridad de salud pública para trabajar en su prevención y tratamiento oportuno⁵, ya que la obesidad es un factor de riesgo para el aumento de comorbilidades y mortalidad. Dentro de las consecuencias relacionadas con la obesidad infantil se encuentran las enfermedades cardiometabólicas, hormonales y de salud mental, las cuales son cada vez más comunes en niños y adolescentes y provocan un deterioro en la calidad de vida^{6,7}.

Diagnóstico clínico

Para el diagnóstico de obesidad infantil, el índice de masa corporal (IMC) se considera el indicador de elección, ya que es fácil de medir en la práctica clínica y, además, se correlaciona adecuadamente con la grasa corporal. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que presenta ciertas limitaciones, las cuales pueden variar según la edad, sexo y composición corporal de los individuos⁸.

Los criterios diagnósticos de la obesidad en niños y adolescentes se basan en el percentil de la relación peso y longitud en niños < 2 años y en el IMC en niños \geq 2 años, recomendado para edad y sexo^{5,9,10}. Para los niños y adolescentes se usan percentiles del IMC específicos por dos razones: la cantidad de grasa corporal cambia con la edad y varía entre niñas y niños. Las tablas de crecimiento de los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el IMC por edad toman en cuenta estas diferencias y permiten la interpretación de un número del IMC a un percentil para edad y sexo de un niño.

La *Endocrine Society* recomienda que en niños menores de dos años se utilicen las gráficas de crecimiento de la OMS,

definiendo obesidad en aquellos niños que presentan un peso para la longitud \geq 97.7 percentil, y en niños \geq 2 años recomienda utilizar el percentil del IMC y las gráficas de los CDC definiendo⁵: sobrepeso con un IMC \geq 85 pero < 95 percentil, obesidad con un IMC \geq 95 percentil, y obesidad severa o extrema con un IMC \geq 120% del 95 percentil o un IMC ³ \geq 35 kg/m² (que corresponde a un IMC z-score \geq 2.3 desviaciones estándar [DE]).

Para clasificar la obesidad infantil, recientemente se ha sugerido una propuesta que la divide en tres grados que se correlacionan adecuadamente con el riesgo de comorbilidades¹¹: grado I, IMC \geq 95 percentil o del 100% a < 120% del 95 percentil; grado II, IMC \geq 120% pero < 140% del 95 percentil o IMC \geq 35 kg/m² pero < 40 kg/m², y grado III, IMC \geq 140% del 95 percentil o IMC \geq 40 kg/m².

Otra alternativa propuesta por la Academia de Nutrición y Dietética es el uso del IMC z-score, que últimamente se ha utilizado con más frecuencia en investigación y estudios clínicos. El IMC z-score se define como el IMC en DE de la media poblacional para la edad y sexo, definiendo sobrepeso y obesidad como¹⁰: sobrepeso, IMC z-score \geq 1.04 DE; obesidad, IMC z-score \geq 1.64 DE, y obesidad severa, IMC z-score \geq 2.33 DE.

Para un diagnóstico integral, es necesario contar con un equipo multidisciplinario. Se debe realizar una evaluación que incluya historia clínica completa, exploración física y estudios de laboratorio y gabinete, para identificar factores de riesgo y la posibilidad de desarrollo de comorbilidades asociadas a la enfermedad. Además, se deben evaluar las conductas de riesgo como el tiempo destinado a actividades sedentarias y los hábitos de alimentación y de actividad física⁸.

Composición corporal

La obesidad se conoce por un exceso de tejido adiposo, un órgano endocrino central en la regulación energética de la homeostasis. El tejido adiposo blanco, sitio primario de almacenamiento de energía^{12,13}, puede volverse disfuncional y no expandirse adecuadamente para almacenar el exceso de energía, lo que conlleva un exceso de grasa visceral alterando la homeostasis de la glucosa y el estado proinflamatorio, causando complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular¹⁴. Dentro de la valoración integral de los niños y adolescentes con obesidad, se debe incluir como parte fundamental el análisis de la composición corporal, necesario para delimitar la distribución de masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG), y evaluar los riesgos de complicaciones metabólicas¹⁵.

El IMC es la medida indirecta más común de la obesidad, pero a pesar de ser un indicador para el diagnóstico de la obesidad

infantil¹⁶, no puede diferenciar entre el exceso de tejido adiposo y el aumento de la masa muscular magra al clasificar a un niño o adolescente con sobrepeso u obesidad⁵. La composición corporal durante la infancia puede variar según la maduración sexual, la nutrición y la actividad física¹⁶.

Para determinar de forma más exacta la composición corporal, se requieren equipos costosos como la densitometría, la absorción de rayos X de energía dual y la resonancia magnética, los cuales se utilizan más en el área de la investigación. En cambio, en la práctica clínica, aunque no es tan preciso, se puede realizar un análisis de composición corporal por medio de impedancia bioeléctrica¹⁷.

Los indicadores antropométricos indispensables para la evaluación de niños y adolescentes son peso, estatura y circunferencia de cintura. Su medición tiene las ventajas de ser poco costosa, realizarse en poco tiempo, no ser invasiva y permitir expresar numéricamente las diferencias con la media¹⁸.

En la población infantil, la medición de la circunferencia de cintura se utiliza como predictor de adiposidad y nivel de riesgo de enfermedades metabólicas. La medición óptima se realiza en el punto medio entre la cresta ilíaca y la última costilla, ya que es donde se presenta menor variación anatómica¹⁹. Los valores de referencia para la población infantil mexicana de circunferencia de cintura se muestran en la tabla 1²⁰.

Manejo nutricional

El tratamiento de la obesidad infantil debe ser multidisciplinario y dirigirse a mejorar el estilo de vida promoviendo hábitos de alimentación saludable. Su tratamiento debe ser individualizado, basado en la edad, sexo, cultura, educación, ayuda familiar y comorbilidades asociadas, con el objetivo de disminuir el exceso de grasa corporal, IMC o peso corporal^{5,9,10}.

Para el manejo nutricional, se promueve una alimentación saludable que cubra los requerimientos calóricos²¹ y cumpla con la ingestión diaria recomendada de macronutrientes y micronutrientes para la edad, talla y sexo. El consumo excesivo y la mala elección de alimentos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar obesidad. Como indicaciones para un manejo nutricional óptimo se recomienda aumentar la ingestión de frutas, verduras y fibra en la dieta, y disminuir o eliminar los alimentos de alta densidad energética, de grasa saturada y trans, sodio y azúcares simples, así como evitar el consumo de alimentos procesados, comida rápida, productos chatarra, refrescos embotellados y bebidas azucaradas en general; de ser necesario, reducir el tamaño de las porciones⁵.

Para determinar el tratamiento del peso corporal, la Academia Americana de Pediatría propone un algoritmo en etapas (Tabla 2) que incluye un tratamiento dirigido para la prevención primaria y secundaria. Enfocado en el IMC, edad, prevención de comorbilidades y motivación familiar, éste se divide en cuatro etapas: las tres primeras se enfocan exclusivamente en el tratamiento de cambios en el estilo de vida, tratamiento conductual, metas en el tratamiento y automonitoreo, mientras que la última etapa se enfoca en un tratamiento intensivo, con la meta de disminuir de peso con dieta, fármacos y cirugía bariátrica. Durante las cuatro etapas se debe vigilar la velocidad del crecimiento del paciente⁸. Estas etapas representan un aumento progresivo en el grado de supervisión, asesoramiento e intervención.

Tabla 1. Valores correspondientes a los percentiles 75 y 90 de circunferencia de cintura (en centímetros) en población mexicano-americana²⁰

Edad (años)	Niños		Niñas	
	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 75	Percentil 90
2	49.8	53.2	50.0	53.5
3	52.5	56.7	52.6	56.7
4	55.3	60.2	55.2	59.9
5	58.0	63.6	57.8	63.0
6	60.7	67.1	60.4	66.2
7	63.4	70.6	63.0	69.4
8	66.2	74.1	65.6	72.6
9	68.9	77.6	68.2	75.8
10	71.6	81.0	70.8	78.9
11	74.4	84.5	73.4	82.1
12	77.1	88.0	76.0	85.3
13	79.8	91.5	78.6	88.5
14	82.6	95.0	81.2	91.7
15	85.3	98.4	83.8	94.8
16	88.0	101.9	86.4	98.0
17	90.7	105.4	89.0	101.2
18	93.5	108.9	91.6	104.4

La pérdida de peso en el paciente pediátrico debe restringirse a una pérdida de peso segura para el paciente; estas metas varían según la edad y clasificación de sobrepeso u obesidad⁸.

En niños menores de 6 años con sobrepeso y obesidad se recomienda mantener el peso, mientras que con obesidad severa se recomienda una reducción de peso gradual no mayor a 0.45 kg por mes si el IMC es > 22 kg/m². En niños de 6 a 11 años con sobrepeso se recomienda mantener el peso en obesidad mantenimiento o pérdida de peso no mayor a 0.45 kg por mes, y con obesidad severa se recomienda una pérdida de peso no mayor a 0.9 kg por semana. En adolescentes de 12 a 17 años con sobrepeso se recomienda mantener el peso, mientras que con obesidad y/u obesidad severa se recomienda una pérdida de peso sin exceder 0.9 kg por semana⁸. En cualquier edad y clasificación, la pérdida de peso debe ser gradual e individualizada, y debe mantenerse una vigilancia en la velocidad de crecimiento.

Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida—educación de dieta saludable, ejercicio y cambios conductuales— han demostrado una reducción

Tabla 2. Etapas del tratamiento para la obesidad infantil

Etapa	Recomendaciones
Etapa 1 (prevención plus) – Cambios en estilo de vida enfocados en dieta saludable y actividad física – Vigilar el crecimiento lineal según edad y sexo – Involucrar a toda la familia en los cambios en el de estilo de vida	– Comer por lo menos 5 porciones de frutas y vegetales al día – Limitar el tiempo de pantalla no relacionado con la escuela a menos de 2 h/día – Realizar por lo menos 1 h/día de ejercicio de intensidad moderada a vigorosa – Evitar el consumo de bebidas azucaradas; preferir el consumo de agua – Preparar alimentos en casa, en lugar de comprar platillos de restaurantes – Tener comidas familiares unas 5-6 veces por semana – Consumir desayunos saludables todos los días – Mantener el peso con un crecimiento normal, lo cual lleva a una disminución del IMC
Etapa 2 (control de peso estructurado) – Se intensifica el apoyo estructurado en el paciente para lograr los cambios de comportamiento de la etapa 1 – Se intensifica el seguimiento – Supervisión de dieta y actividad física – Se agrega soporte por especialista en nutrición	– Desarrollar un plan nutricional balanceado en macronutrientes, según la ingestión diaria recomendada – Disminuir la ingesta de alimentos densos en energía – Realizar actividad física por lo menos 60 min/día – Limitar a menos de 1 h/día el tiempo de pantallas
Etapa 3 (intervención integral multidisciplinaria) – Mismo tratamiento que en la etapa 2 – Se agrega tratamiento multidisciplinario por especialistas en centro especializado en obesidad – Se intensifica la frecuencia de las visitas médicas	– La dieta y actividad física es igual que en la etapa 2 – Incluir en el equipo multidisciplinario nutriólogo, médicos especialistas en obesidad, psicólogo y entrenador especialista en ejercicio – Establecer metas del tratamiento a corto y largo plazo – Desarrollar un plan estructurado por los especialistas
Etapa 4 (intervención de atención terciaria) – Tratamiento multidisciplinario por especialistas en obesidad – Tratamiento más intensivo con dieta restrictiva, medicamentos y/o cirugía bariátrica	– Recomendado en pacientes con IMC \geq 95 percentil acompañado de comorbilidades sin éxito con el tratamiento en las etapas 1-3, y en pacientes con IMC $>$ 99 percentil sin éxito con el tratamiento de la etapa 3 – Se recomienda dieta muy baja en calorías – Considerar tratamiento farmacológico – Considerar cirugía bariátrica – Reducción de peso

significativa en el IMC de -1.15 kg/m^2 , con IMC *z-score* de -0.3 unidades en menores de 6 años y -0.10 unidades entre los 6 y 12 años. Realizar cambios en el estilo de vida provoca una mejoría en los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos en la presión arterial, perfil de lípidos y resistencia a la insulina. En los estudios se observa disminución en la presión arterial sistólica de -4.64 mmHg y en la diastólica de -4.08 mmHg ⁹, en el colesterol de baja densidad (LDL) de -0.30 mmol/l , en los triglicéridos de -0.15 mmol/l , en la insulina en ayunas de -55.1 pmol/l y en HOMA de -2.32 ²².

La pérdida de peso está relacionada con una mejoría en la presión arterial y triglicéridos; por cada unidad disminuida en el IMC, se obtiene una reducción en la presión arterial sistólica de -1.25 mmHg y en los triglicéridos de -1.55 mg/dl ⁵.

En estudios se ha demostrado que con cambios en el estilo de vida, brindando educación nutricional y recomendaciones en ejercicio a niños y adolescentes con obesidad y sus familiares, se logra una disminución de peso, IMC e insulina a los 12 meses de tratamiento. Con la educación nutricional dirigida a los familiares, disminuyeron el IMC *z-score* en -0.39 unidades, circunferencia de cintura *z-score* en -0.40 unidades y la insulina en -4.5 MU/ml . En el grupo con tratamiento combinado –educación nutricional y recomendaciones en ejercicio–, disminuyeron el IMC *z-score* en -0.32 unidades, circunferencia de cintura *z-score* en -0.19 unidades y reducción de insulina en -3.4 MU/ml ²³. El tratamiento de los cambios en el estilo de vida conduce a resultados más favorables cuando se tiene la participación de los padres²⁴.

Otras medidas no farmacológicas que forman parte en la modificación de cambios en el estilo de vida son la actividad física, horas de sueño y terapia de salud mental⁹. El niño y su familia deberán mantener las modificaciones en el estilo de vida a mediano y largo plazo con ayuda por parte del equipo de salud.

Patrones de alimentación

Los patrones de alimentación han demostrado eficacia en cuanto a disminución de peso y marcadores de riesgo cardiovascular; sin embargo, aún hay poca evidencia para poder realizar recomendaciones sobre el uso de estas dietas y su seguridad, llegando a presentar un efecto negativo en la velocidad de crecimiento. Aun así, en los estudios se demuestra que la dieta mediterránea presenta una disminución en los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico²⁵, mientras que la dieta baja en hidratos de carbono (HCO) y la dieta alta en proteínas presentan reducción del IMC y del IMC *z-score*^{26,27}.

En pacientes con obesidad severa y comorbilidades se recomienda una dieta muy baja en calorías, que a pesar de ser una dieta muy eficaz, no cuenta con suficientes estudios aleatorizados y a largo plazo para una recomendación sólida. Como efectos secundarios se ha observado un efecto negativo en la velocidad del crecimiento, fatiga, náuseas, calambres musculares y cefalea; sin embargo, aún se desconocen los efectos secundarios a largo plazo. Por otro lado, esta dieta también ha demostrado una

disminución de peso y mejoría en los factores de riesgo cardiovascular, mostrando una reducción de peso de 10.1 kg, IMC de -4.9 kg/m^2 , presión arterial sistólica de -12 mmHg y diastólica de -5.1 mmHg , glucosa en ayunas de -12.5 mg/dl , insulina en ayunas de -7.9 uIU/ml , colesterol total de -30.6 mg/dl y triglicéridos de -6.2 mg/dl ²⁸.

Entorno familiar

El tratamiento para la obesidad de los niños y adolescentes puede ser complejo, ya que según la edad, la responsabilidad de realizar cambios en el estilo de vida cambia de padres a hijos²⁹.

Debido a que la familia es el ambiente más cercano al niño, se considera que los padres son un factor fundamental para prevenir y controlar la obesidad infantil³⁰.

Como parte de la intervención de la obesidad infantil es necesario incorporar a los padres, porque además de que los pacientes pediátricos no compran ni preparan los alimentos y no llevan una estructura de las comidas del día, los padres pueden ayudar a manejar los comportamientos relacionados con el peso del niño dando ejemplo y promoviendo la alimentación y los comportamientos saludables^{29,30}.

La influencia familiar es clave para el tratamiento integral de la obesidad infantil. Es importante destacar que para lograr los cambios en el estilo de vida se debe realizar un trabajo en equipo, con la ayuda de profesionales de la salud, el paciente y sus familiares, teniendo como objetivo principal la reducción de peso y de los factores de riesgo, la prevención de enfermedades y una mejor calidad de vida.

OBESIDAD EN LA POBLACIÓN ADULTA

Introducción

La obesidad es un problema de salud pública mundial de muy alta prevalencia; por ejemplo, en EE.UU. más de un tercio de los adultos la sufren y otra tercera parte tienen sobrepeso. En México, entre los mayores de 20 años, el 76.8% de las mujeres y el 73% de los hombres de la población tiene uno de estos problemas. Entre los que tienen entre 12 y 19 años en población urbana el 39.7% y en población rural el 34.6% padecen obesidad, de acuerdo con la ENSANUT 2018³¹.

El sobrepeso y la obesidad en el adulto se caracterizan por acumulación anormal y excesiva de grasa corporal, alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo para desarrollar comorbilidades como: hipertensión arterial (HTA), DM2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como algunas neoplasias en mama, endometrio, colon y próstata, entre otras. Tienen como origen una diversidad de factores, que incluyen factores genéticos, exceso de ingestión de alimentos, sedentarismo, factores endocrinos, neurológicos, psicológicos y fisiológicos condicionando la presencia de multifactores. A los 20 años de edad los individuos han dejado de crecer aproximadamente, continuando la densidad ósea en aumento hasta los 30 años, relacionándose con la cantidad de calcio ingerido en la dieta y actividad física de años anteriores^{32,33}.

El equilibrio entre la ingestión de nutrimentos y los requerimientos energéticos equivale al estado nutricional óptimo cuando el consumo es adecuado para cubrir las necesidades diarias del

organismo. Si se incluye cualquier aumento de las necesidades metabólicas, la persona presenta un estado nutricional que puede verse como un *continuum* que varía de «sano» y resistente hasta un estado terminal donde los aparatos y sistemas del cuerpo dejan de funcionar y la persona muere. Los cambios a nivel celular pasan desapercibidos en un inicio. Estas alteraciones progresan por un largo periodo y son reversibles hasta cierto punto, pero si hay una continua desnutrición, ocurren daños permanentes.

La valoración del estado nutricional como un indicador de salud es un aspecto importante en la localización de grupos con deficiencias y excesos dietéticos, que pueden ser factores de riesgo en muchas de las enfermedades crónicas más prevalentes en la actualidad (incluidas las cardiovasculares, la diabetes y el cáncer) y que aumentan significativamente el riesgo de muerte prematura y el uso de los servicios de salud³⁴.

La obesidad produce inflamación de grado bajo, concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, y citocinas proinflamatorias. La ingestión personal se ve condicionada por diversos factores, como la situación económica, los hábitos alimenticios, el estado emocional, las influencias culturales, los efectos de estados patológicos en el apetito y la capacidad de adquisición y absorción de nutrimentos. El desarrollo de carencias o excesos nutricionales dan lugar a adaptaciones para alcanzar un nuevo estado de equilibrio sin pérdida significativa de las funciones fisiológicas. A medida que la ingestión diverge del intervalo deseado, el organismo se acomoda al suministro cambiante de nutrimentos a través de la disminución de la función, el tamaño o el estado de los compartimentos corporales afectados, debido principalmente al consumo de dietas con alta densidad energética y baja densidad de nutrimentos, dando lugar a desnutriciones subclínicas que afectan a nutrimentos esenciales.

Debido a esto, como medida preventiva o para retrasar la aparición de la enfermedad, es posible modificar la dieta, importante en cualquier época de la vida, pero si se empieza desde etapas tempranas, se puede intervenir de forma precoz.

El estilo de vida, especialmente de los adultos jóvenes, puede conducir a hábitos alimentarios y modelos dietéticos y de actividad física que se comporten como factores de riesgo en las enfermedades crónicas.

Diagnóstico de sobrepeso y obesidad

El tamizaje y la valoración son dos aspectos integrales de la atención nutricional. El proceso de atención nutricional engloba cuatro etapas:

- Valoración del estado nutricional.
 - Identificación de diagnósticos nutricionales.
 - Intervenciones, como determinación de objetivos, aporte de alimentos y nutrimentos, formación, asesoramiento, coordinación de la asistencia.
 - Control y evaluación de la eficacia de las intervenciones.
- Los objetivos de la valoración nutricional deben contemplar los siguientes indicadores:
- Identificación de sujetos que precisan un soporte nutricional intensivo.
 - Restablecimiento o mantenimiento del bienestar nutricional del individuo.
 - Identificación de un tratamiento médico nutricional adecuado.

Tabla 3. Clasificación del IMC según la OMS y NOM-008-SSA3-2017^{37,38}

Fuente	Bajo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad		
OMS	< 18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	Grado I 30.0-34.9	Grado II 35.0-39.9	Grado III > 40.0
IMC = Peso actual (kg)/estatura (m) ² IMC saludable \times < 24 Peso o IMC saludables (24) \times talla en (m ²) Rango peso saludable: IMC saludable (escoger un IMC < 25). Por ejemplo: (24.9) \times 1.60 m ² Peso saludable mínimo = 18.5 \times 2.56 = 47.3 Peso saludable máximo = 24.9 \times 2.56 = 63.7						

Es necesario realizar, en un principio, la historia clínica para investigar los hábitos de vida, de alimentación y de actividad física, evaluar el riesgo actual y futuro de comorbilidad, e investigar la disposición de cambios de comportamiento del paciente y de su familia.

Se recomienda documentar en el expediente la siguiente información: estatura, peso, IMC, circunferencia de cintura, signos vitales, hábitos de actividad física y alimentaria.

La historia clínica nutricional requiere identificar los factores de riesgo, los hábitos alimentarios (tipo y horarios) y la actividad física. La medición de la circunferencia abdominal es sencilla y válida para promover la salud e identificar a las personas en riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos del sueño y diabetes. Se debe medir la circunferencia abdominal y calcular el IMC para evaluar el riesgo de comorbilidad asociado con la obesidad³⁵.

La valoración clínica del estado nutricional requiere la exploración física sistemática por órganos y aparatos, con el objetivo de evaluar el estado general y el tipo de distribución de la grasa corporal, así como para obtener medidas antropométricas básicas. Es un procedimiento de fácil aplicación, económico y no invasivo utilizado mediante las mediciones de peso, talla, perímetro del brazo (no dominante), pliegues cutáneos (tricipital y subescapular izquierdos) y circunferencias de cintura y cadera. La medición conjunta de las circunferencias (antebrazo, cintura y cadera) y de los pliegues cutáneos (que miden el tejido adiposo a nivel subcutáneo) permite estimar las áreas muscular y grasa. El IMC o índice de Quetelet (razón entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros, expresado en P/T²) se debe emplear como una estimación práctica para clasificar a los adultos en bajo peso, sobrepeso u obesidad (Tabla 3)³⁶⁻³⁸.

En relación con el valor del IMC entre los individuos catalogados como con «peso bajo» (IMC < 18.5), es posible lograr una estimación de si se trata de un «peso bajo» pero todavía con una masa muscular «adecuada» mediante la obtención de la circunferencia del brazo en su parte media (CMB); se plantea que este punto de corte para delimitar el valor «adecuado» de masa muscular del brazo se fija en 23 cm para los hombres y 22 cm en las mujeres.

Un IMC por encima de 24.9 implica un aumento de los riesgos de ser obeso e incremento de la morbilidad y mortalidad por comorbilidades como DM2, HTA, dislipidemias y enfermedades coronarias, entre otras afecciones. Un peso elevado no necesariamente se debe a un aumento de la grasa corporal, ya que puede ser el resultado de un desarrollo muscular aumentado unido a una estructura ósea gruesa.

Para esto es necesario analizar la composición corporal, cuya importancia radica en la necesidad de comprender los efectos que la dieta, el ejercicio físico, la enfermedad y el crecimiento físico, entre otros factores del entorno, presentan sobre nuestro organismo. La MG total representa en el organismo un componente esencial de reserva energética y como aislante nervioso. Supone un componente susceptible de presentar variaciones en el sujeto de acuerdo con la edad, sexo y transcurso del tiempo. La materia grasa de reserva en nuestro organismo se halla principalmente a dos niveles: a nivel subcutáneo, representando entre el 27 y 50% del total, y a nivel visceral el resto. La MLG está compuesta por minerales, proteínas, glucógeno y agua, esto es, agrupa el agua corporal total intracelular y extracelular³⁹.

Para llevar a cabo un adecuado análisis de la composición corporal será necesario delimitar la composición del cuerpo humano en función de sus diferentes componentes. A. Behnke propone un modelo de análisis de la composición corporal basado en la aplicación del principio de Arquímedes, en el cual el peso corporal está representado por dos componentes fundamentales: la MG y la MLG. La MG se estima a partir de la sumatoria de los pliegues cutáneos, mientras que la MLG, por diferencia con el peso corporal total.

La antropometría es un método utilizado en la evaluación nutricional como un indicador de la composición corporal. La medición de diferentes parámetros antropométricos permite conocer el estado de las reservas proteicas y calóricas, además de orientar sobre las consecuencias de los desequilibrios de las reservas corporales y el impacto de la enfermedad en el estado nutricional³⁵.

Otro método para la medición de la composición corporal utilizado actualmente es la impedancia bioeléctrica, que se basa en la naturaleza de la conducción de la corriente eléctrica a través de los tejidos biológicos y utiliza el principio de la valoración del contenido del agua corporal total. Se asume que ésta es constante en el cuerpo humano y representa el 72.2% de la MLG. Una vez determinada la MLG, se puede obtener la MG por diferencia con el peso corporal³⁹.

A pesar de la utilidad clínica del IMC, es importante tener claro que la MG y la MLG pueden verse afectadas por variaciones en el agua corporal, la masa ósea y el tejido muscular.

El riesgo de morbilidad no está asociado a un aumento de la grasa corporal por sí, sino con el incremento de la grasa en la región abdominal, específicamente con la grasa intraabdominal, que posee una respuesta fisiológica distinta con la situada subcutáneamente, ya que es más sensible a los estímulos lipolíticos,

Tabla 4. Índice cintura-cadera y escala de estimación para riesgos de Salud^{37,38}

Riesgo	Hombres	Mujeres
Alto	> 0.95	> 0.85
Moderado	0.90-0.95	0.80-0.85
Bajo	< 0.90	< 0.80

mecanismo por el cual se incrementan los ácidos grasos libres en la circulación portal, punto de partida para el inicio de procesos fisiopatológicos que pueden desencadenar la aparición de alteraciones lipídicas (disminución de las HDL, aumento de las LDL), alteraciones vasculares, HTA, DM2, entre otros³⁹.

El índice de cintura-cadera (ICC) es útil para medir la distribución de grasa corporal; se dice que niveles del ICC de 0.7 para las mujeres y 0.9 para los hombres se correlacionan fuertemente con un estado general de salud, mientras que los valores de este parámetro superiores a 1.0 para los hombres y mayores de 0.8 para las mujeres son indicativos de la presencia de obesidad central y un mayor riesgo de enfermedades relacionadas (Tabla 4).

Se han determinado valores críticos de la circunferencia de la cintura para identificar a los individuos en riesgo, los cuales se establecen en ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 80 cm en las mujeres. El *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) definió la obesidad central cuando el valor del perímetro es superior a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres.

Por otro lado, la Federación Internacional de Diabetes propuso valores para definir la obesidad central en diferentes grupos étnicos y recomendó que para Latinoamérica se aplicaran los puntos de corte establecidos para los surasiáticos (hombres ≥ 90 cm y mujeres ≥ 80 cm)⁴⁰.

Basándose en esto, se propone la evaluación nutricional del adulto mediante la antropometría, que sería en primera instancia obtener el peso y la talla y calcular el valor del IMC. Para aquellos cuyo IMC sea < 18.5 , obtener el valor de la CMB. Si ésta es < 23 cm en el sexo masculino o < 22 cm en el sexo femenino, catalogarlo como desnutrido; en caso contrario, delgado no desnutrido. Para aquellos con valores de IMC ≥ 25.0 , obtener el valor de la circunferencia de la cintura. Si los valores son ≥ 90 cm en el hombre o ≥ 80 cm en la mujer, se catalogaría como individuo en riesgo de morbilidad por obesidad (Tabla 5)³⁹.

Las personas que entren en la categoría de desnutridos serán estudiadas para precisar si obedecen a causas primarias o secundarias, y en cada caso establecer el tratamiento y la educación nutricional pertinentes. Se mantendrá vigilancia periódica con valoración antropométrica, no superior a un mes. En los casos de pacientes delgados no desnutridos, se hará lo mismo que en el caso anterior, pero con periodicidad preferiblemente no mayor de seis meses.

Tabla 5. Riesgo para el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con la obesidad según la circunferencia de cintura³⁸

Riesgo de complicaciones metabólicas	Circunferencia de cintura
Mujeres	80 cm
Hombres	90 cm

Manejo nutricional

A los pacientes con sobrepeso pero no en riesgo se les brindará educación nutricional y orientación para un sistema de vida más sano, con mayor actividad física, tratando de que el valor del IMC disminuya o al menos no se incremente, y se mantendrá vigilancia periódica con valoración antropométrica en periodos preferiblemente no mayores de seis meses. A las personas con sobrepeso y riesgo se les harán estudios sobre la presencia de enfermedad o factores adicionales de riesgo: glucemia, perfil lipídico y medición de la tensión arterial. Se emitirá el tratamiento pertinente según el caso, se procurará la ubicación del IMC dentro de los valores considerados normales, así como la de la circunferencia de cintura o del ICC, y al igual que en el caso anterior, se les brindarán educación nutricional y orientaciones para cambiar su estilo de vida, tratando de que aumenten su actividad física. Se mantendrán bajo vigilancia médica periódica y valoraciones antropométricas de acuerdo con el caso, preferiblemente en periodicidad no superior a un mes inicialmente.

Cuando el adulto llega cerca de los 40 años de edad, se empieza el proceso de pérdida de masa ósea de manera gradual, la cual se ve acelerada en las mujeres después de la menopausia. El riesgo de tener osteopenia y osteoporosis dependerá de la masa ósea máxima que se haya alcanzado entre los 25 y 30 años.

En la mitad de esta etapa las personas tienen un cambio en su composición corporal: disminución de la masa muscular y aumento del tejido graso. También se produce una redistribución del tejido graso, con mayor cantidad intraabdominal y una disminución de la grasa subcutánea.

El gasto energético (GE) en reposo representa la energía que el organismo consume, y está constituido por la suma de la tasa metabólica basal, la termogénesis endógena (TE) y la actividad física⁴¹. Otro determinante del GE es la composición corporal, especialmente la MLG. Existen diferentes métodos para determinarla, entre ellos la densitometría, la absorciometría de doble energía radiológica, la tomografía, la medición del agua corporal total, la antropometría y la impedancia bioeléctrica⁴².

La tasa metabólica basal es definida por Mitchell como la «tasa mínima de GE compatible con la vida». Constituye del 60 al 70% del GE diario en la mayoría de los adultos sedentarios, en tanto que en los individuos físicamente muy activos es de aproximadamente el 50%. Durante la adultez temprana el GE empieza a reducirse por década a una tasa cercana al 2.9% para los varones y del 2% para las mujeres. El costo energético por actividad física varía entre el 25 y 75% del GE total. La TE se refiere al aumento del GE producido después del consumo de alimentos, y

corresponde a la energía necesaria para la digestión, absorción, transporte, metabolismo y almacenamiento de los macronutrientes. El incremento en el GE varía del 5 al 10% para los HCO, del 0 al 5% para las grasas y del 20 al 30% para las proteínas. El consumo de una dieta mixta produce un incremento en el GE equivalente al 10% de la energía contenida en los alimentos⁴².

La pérdida de peso permite una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina, en la glucosa en ayunas y en la concentración de los lípidos sanguíneos.

Independientemente del sexo y la etnia, una dieta con alto consumo de carne roja y productos procesados o refinados se asocia más con un mayor riesgo cardiovascular, aumento del IMC y en la relación cintura-cadera que una alimentación con alto contenido de frutas, verduras y cereales integrales. Las frutas y las verduras son alimentos de baja densidad energética que aumentan la saciedad y disminuyen la ingestión, por lo que se recomiendan para llevar un estilo saludable.

Existe una mayor probabilidad de que los adultos mantengan un peso saludable si reducen el consumo de alimentos de alta densidad energética, seleccionan alimentos bajos en grasas, consumen frutas, cereales enteros y vegetales, y disminuyen la ingestión de alcohol y bebidas azucaradas. Otro punto importante es prestar atención al tamaño de la porción de las comidas y los refrigerios, así como a la frecuencia con que se consumen.

Una reducción energética de 500 a 1,000 kcal diarias en la dieta puede producir una pérdida de peso de entre 0.5 y 1 kg/semana, equivalentes al 8% de pérdida ponderal en un periodo promedio de seis meses⁴³.

Se recomienda realizar actividad física que permita un GE semanal de 2,500 kcal (~300 kcal/día) como medida para inducir la pérdida de peso en hombres y mujeres con sobrepeso⁴³. El tipo y la cantidad de ejercicio tienen un impacto significativo sobre la composición del cuerpo, incluyendo la masa corporal magra, la acumulación y reubicación de grasas y la densidad ósea.

Es necesario conservar el peso corporal en un intervalo saludable controlando el consumo de energía, incrementando la actividad física y reduciendo el tiempo consumido en conductas sedentarias.

El Instituto de Medicina de EE.UU. recomienda una ingestión de macronutrientes de: 20-35% de grasas, 45-65% de HCO y 10-35% de proteínas.

Se recomienda realizar tres comidas principales y dos colaciones, para de esta manera mejorar y optimizar la digestión y absorción de los nutrientes.

Una dieta alta en fibra se relaciona con menor peso a lo largo del tiempo, ya que tiende a desacelerar el tiempo del vaciado gástrico y a producir una sensación de plenitud durante más tiempo, evitando el estar comiendo constantemente⁴⁴. Existen dos tipos de fibra, la viscosa y la fermentable. La primera tiene la capacidad de disminuir la absorción de colesterol, aumentar la excreción fecal de bilis y, por tanto, disminuir el colesterol LDL y total. La fibra fermentable no se digiere y llega al colon, donde las bacterias la metabolizan, promoviendo el crecimiento de la microbiota intestinal para estimular el sistema inmune.

El consumo adecuado de vitaminas y minerales es importante a lo largo de la edad adulta. Los que ameritan más atención por estar incluidos en cantidades inferiores a las óptimas en las dietas son el calcio, hierro, zinc, manganeso y las vitaminas D, B₆, B₁₂ y E.

Una dieta alta en queso, yogur, alimentos fortificados con calcio, pescados como las sardinas y salmón, y con verduras de hoja verde ayuda a las personas a cumplir las necesidades de calcio en la dieta. Para obtener vitamina D, se recomienda la exposición a los rayos del sol de 10-15 min diarios.

Como recomendaciones generales para la población adulta se aconseja consumir más frutas y verduras, granos integrales y fibra, así como productos lácteos bajos en grasas; limitar la ingestión de grasas saturadas y evitar las grasas trans, seleccionando pescado, carnes magras y aves. También es recomendable escoger más alimentos ricos en micronutrientes, limitar el consumo de azúcares y disminuir el consumo de sodio.

El consumo de una dieta baja en grasas y rica en antioxidantes, no fumar y mantener actividad física constante ayuda a disminuir la formación de placas ateroscleróticas y, por ende, a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) recomienda el consumo de tres litros de agua natural para los hombres y dos litros para las mujeres al día. Es importante el consumo adecuado de líquido, ya que hay un descenso de agua corporal total, lo que aumenta el riesgo de deshidratación.

Tratamiento farmacológico

Las sociedades médicas establecieron que con un IMC ≥ 27 , con una o más comorbilidades o ante obesidad (IMC ≥ 30) sin ellas se autorizan o recomiendan fármacos antiobesidad cuando se haya fracasado con cambios en el estilo de vida o, de manera conjunta⁴⁵, indefectiblemente utilizar estos medicamentos por médicos titulados y de preferencia especialistas avezados en esta modalidad terapéutica; nunca deben ser prescritos por personal no médico.

El objetivo de toda modalidad de su tratamiento es lograr una pérdida ponderal; sin embargo, deben también disminuir los factores de riesgo cardiovascular-metabólicos, prevenir o mejorar todas las comorbilidades que se asocian a ella o retardar su aparición. Estos objetivos se aplican, desde luego, para los fármacos que se empleen.

En el contexto de evaluar riesgo/beneficio, existe una larga historia de medicamentos utilizados y retirados, tornándose cada vez más difícil para farmacéuticas, sociedades médicas, médicos y pacientes encontrar alternativas en la actualidad.

La terapia farmacológica para adultos incluye considerar creencias, valores, percepciones, experiencias previas, contexto e influencia de factores que puedan influir en el éxito del tratamiento. Se recomienda utilizar herramientas como el Camrisk o Findrisk que, con cuestionarios breves, calculan el riesgo de desarrollar DM2. En poblaciones como la mexicana, de alto riesgo, sería recomendable repetirlos cada 3-5 años⁴⁶.

La pérdida de peso corporal requiere que la persona responda a restricción calórica y al incremento de GE. Las condiciones ambientales obesogénicas y la puesta en marcha reversa del sistema biológico interno tras haber reducido peso, así como la falta de continuidad en los cambios de vida, hacen que esta pérdida de peso se atenúe con el tiempo.

Los tratamientos farmacológicos facilitan la pérdida de peso y el mantenimiento⁴⁷.

Puntos clave en relación con la terapéutica farmacológica

Destacan los siguientes puntos clave:

- El tratamiento farmacológico es de indicación exclusiva por médicos: Norma Oficial Mexicana.
- Si se considera implementar tratamiento farmacológico, los pacientes deben ser informados de la magnitud en promedio de pérdida de peso esperable, que en general es modesta (de 3 a 10 kg o un 5-10% del peso inicial), y que este cambio es de importancia sobre todo en la prevención y mejoría de comorbilidades complicantes, como está bien demostrado en la prevención o retraso en la aparición de la diabetes. De hecho, en asociaciones contra la obesidad como la canadiense, constituye una recomendación de fortaleza.
- Un factor que predice el éxito a más de un año del tratamiento con fármaco(s) es la obtención de pérdida de peso con una magnitud $\geq 5\%$ en las primeras 12-16 semanas de haberlo iniciado (Tabla 6)⁴⁸.
- En el paciente que no lo ha logrado o en quien aparecen efectos secundarios severos en este periodo inicial, se recomienda suspender tal medicamento⁴⁸.
- La tasa de continuidad a largo plazo disminuye en forma importante por varias razones, entre las que se incluyen fallas primarias, efectos secundarios, puesta en reversa homeostática mencionada antes, elevado costo y frustración o desesperación ante mayores expectativas por parte del paciente.
- Como cualquier otra enfermedad crónica, el peso tiende a recuperarse en pocas semanas de suspender tratamiento si no se mantiene una disciplina conductual alimentaria y física.
- Entre los pacientes con indicación para uso de fármacos, menos del 3% reciben esta modalidad de tratamiento. Las razones también son múltiples e incluyen falta de formación en los profesionales médicos en este campo, limitada información en los mecanismos de acción, eficacia y seguimiento de medicamentos, costo, nulo reembolso por aseguranzas y ausencia de medicamentos en sistemas de salud públicos⁴⁷.

Tipología de personas que pueden beneficiarse con tratamiento farmacológico y aspectos clave

- Personas con imposibilidad/dificultad para mantener la intervención en el estilo de vida.
- Falla a numerosos intentos de pérdida de peso con otras modalidades terapéuticas.
- Pacientes que no logran una pérdida de peso suficiente a pesar de una correcta modificación en el estilo de vida.
- Personas incapaces de realizar estas modificaciones por limitaciones físicas/mentales o con enfermedades crónicas que lo impiden.
- Personas con sensación continua de hambre.
- Conductas como picoteo y compulsiones que no entran en definiciones psiquiátricas, como los trastornos del comportamiento alimentario (atración, bulimia).
- Las pérdidas de peso con este abordaje son efectivas, aunque moderadas, al igual que para reducir el perímetro abdominal.
- Aunque en numerosos estudios se muestra una reganancia ponderal al finalizar los tratamientos, el promedio de peso

Tabla 6. Pérdida de peso relacionada con el tiempo de tratamiento

Duración	Peso	Circunferencia de cintura
Corto plazo	1-4 kg/mes	1-4 cm/mes
Mediano plazo	10% del peso inicial	5% después de 6 semanas
Largo plazo	10-20% del peso inicial	80 cm (mujeres) 90 cm (hombres)

reganado con frecuencia es menor, sobre todo en relación con los controles.

- El tratamiento nunca debe olvidar las intervenciones conductuales, psicológicas, de alimentación y la actividad física⁴⁷.
- Cualquier forma de tratamiento no se recomienda con el propósito único de prevenir eventos CVD, prolongar la vida en pacientes con DM o en insuficiencia cardíaca.
- Se requiere pérdida de peso mayor, entre un 10 y 40%, para disminuir inflamación-daño hepatocelular y fibrosis; puede ser asistida con orlistato, análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) o cirugía bariátrica asociados a un plan de alimentación como, por ejemplo, dieta mediterránea.
- Para obtener efectos benéficos en reducir complicaciones de comorbilidades es preciso obtener una pérdida de peso entre el 5 y 15% en casi todas ellas, recomendándose específicamente farmacoterapia para disminuir apnea de sueño complicada, síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS), infertilidad femenina e hipogonadismo masculino.
- Únicamente podría utilizarse orlistato y análogos GLP-1 (liraglutida) en insuficiencia renal severa o alcoholismo.
- En HTA, los anteriores, además de fentermina/topiramato o lorcaserina⁴⁹.
- En pocos estudios se han comparado los efectos de la farmacoterapia sin modificaciones en el estilo de vida frente a estos últimos únicamente, o contra la suma de farmacoterapia más estilo de vida. No hay estudios en que se hayan evaluado los fármacos utilizados en la actualidad (fentermina/topiramato LP, naltrexona LP/bupropión LP, lorcaserina o liraglutida) como uso único en ausencia de un estilo de vida modificado.
- En enfermedad cardiovascular aterosclerótica o historia/riesgo de arritmias, puede utilizarse naltrexona, bupropión, liraglutida, fentermina/topiramato con precaución y vigilancia de la frecuencia cardíaca y ritmo. Son preferibles orlistato y lorcaserina.
- Depresión: orlistato, liraglutida, fentermina/topiramato a dosis bajas.
- Glaucoma: liraglutida, orlistato y lorcaserina; naltrexona/bupropión con precaución; fentermina/topiramato contraindicados, al igual que topiramato, por múltiples reportes de glaucoma agudo.
- Tercera edad ≥ 65 años, pocos estudios y precaución. Existe discusión por «paradoja de obesidad», que mostraba menor mortalidad versus normopeso en insuficiencia cardíaca⁴⁹.

En resumen, con el uso de fármacos únicamente se obtiene una pérdida de peso moderada e inferior a cuando se acompañan de cambios en el estilo de vida. Así mismo, la reganancia ponderal parece ser mayor tras suspender la farmacoterapia si no se incluyen modificaciones conductuales, que además facilitan una mayor continuidad por el paciente y brindan mejor pronóstico a largo plazo.

Normas y requerimientos para el desarrollo de nuevos fármacos antiobesidad

Existen diferencias entre las comisiones europeas y de EE.UU. respecto a los requisitos para el desarrollo de nuevos fármacos. En 2007, la *Food and Drug Association* (FDA) estipuló que la mejora en pérdida de peso con un nuevo medicamento debe demostrarse en estudios de al menos un año para probar la eficacia y que la pérdida de peso sea $\geq 5\%$ del peso inicial, o bien que el porcentaje de personas que hayan llegado a esa meta al menos sea $\geq 35\%$ y doble al porcentaje del comparativo placebo⁵⁰. Además, propone que como mínimo se asignen 3,000 individuos al tratamiento experimental y como mínimo la mitad a placebo por un año para satisfacer la seguridad⁵¹.

Las guías de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) requieren una reducción $\geq 10\%$ del peso como mínimo un 5% mayor que con placebo⁵² y que esta respuesta clínica se mantenga al final de un año, con proporciones de respondedores en varios brazos de tratamiento como alternativas a criterio primario de eficacia⁵². Cualquier nuevo fármaco debería asociarse a mejoras en los riesgos cardiovasculares, glucemia, presión arterial y lípidos en congruencia con el grado de reducción del peso corporal. Y exige estudios de superioridad con el nuevo fármaco contra los fármacos convencionales, cara a cara, aun siendo un mercado menor que el estadounidense. Cualquiera que falle para controlar la presión arterial como predijera la pérdida de peso corporal o provoque un incremento, por ejemplo, en la frecuencia cardíaca será sujeto a un escrutinio estrecho⁵³. Estos lineamientos regulatorios tan estrictos, que intentan promover tanto la eficacia como la seguridad, se trasladan a la inversión en tiempo y recursos por la industria biofarmacéutica, que con justo temor limitan el desarrollo de nuevos fármacos potenciales y han llevado a un declinar de fármacos disponibles a los que se suman la remoción del mercado de los pocos disponibles.

Relegar el tratamiento con fármacos a un complemento y restringir su uso ante el fracaso de programas de alimentación, ejercicio y modificación de conducta es otro factor que obliga a que la inmensa mayoría de las personas entablen una lucha no exitosa de por vida para alcanzar y mantener un peso adecuado⁵⁴.

Posibles futuras directrices de tratamiento farmacológico en la obesidad son el desarrollo de nuevas moléculas más potentes y fármacos de mecanismos con mejoría en las comorbilidades (DM, esteatohepatitis, cardiopatías), sin incrementar el riesgo cardiovascular o renal.

Un abordaje que se ha sugerido y que ha sido aprobado por la FDA para futuros medicamentos en cuestión es la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción⁵⁵. Si bien esto parece un abordaje lógico para vencer los mecanismos fisiológicos que promueven la reganancia ponderal tras una pérdida de peso y permitiría dosis menores minimizando los efectos colaterales^{55,56}, también comporta riesgos y costos adicionales, que incluyen una complejidad en la manufactura, estudios de eficacia y

seguridad, pero sobre todo un posible retiro aun poscomercialización que limitará aún más el ánimo en la búsqueda de nuevos recursos terapéuticos en este campo.

Otra estrategia es el desarrollo de moléculas únicas que combinen diferentes modos y sitios de acción, como un agonismo dual en el receptor de glucagón y en el GLP1-R, triagonistas de GLP-1, R de glucagón, GIP o péptido YY (PYY)^{57,58}.

Historia de la utilización de fármacos para la obesidad

En la tabla 7 se resume brevemente la historia de los principales medicamentos, y como se observa, es una historia de medicamentos introducidos y retirados de la farmacopea que continúa en la actualidad⁵⁹.

Existen varias razones para ello, entre las que destacan los efectos colaterales severos con morbilidad y mortalidad inclusive, de predominio cardiovascular y psiquiátricos⁶⁰, que han ensombrecido incluso el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos⁶¹. Las sociedades de todo el mundo reclaman que cualquier nuevo fármaco demuestre su seguridad y eficacia por esos antecedentes.

Las hormonas tiroideas fueron las primeras medicinas modernas que se utilizaron. Una vez que se documentó que la pérdida ponderal ocasionada era por predominio de tejido magro, se reservaron para su deficiencia en las enfermedades tiroideas.

El protonóforo mitocondrial 2,4 dinitrofenol, un inhibidor de fosforilación oxidativa, fue retirado en 1938 ante reportes de causalidad como hipertermias, cataratas, neuropatía e incluso muertes⁶².

Las anfetaminas en general se introdujeron en la primera mitad del siglo XX, desaprobándose paulatinamente ante la potencialidad de riesgos, tolerancia y adicción. Existían compuestos que las incluían, además de diuréticos y digital, algunas veces con sedantes para enmascarar los síntomas indeseables⁶³.

La toxicidad con riesgos para la vida también ocasionó la retirada de aminorex (1968), al que siguieron la retirada de la combinación de fenfluramina-dexfenfluramina (1997) y de fenilpropolanolamina (2000)⁶⁴ ante el hallazgo poscomercialización de valvulopatías cardíacas no predichas en los estudios de toxicología preclínica.

La historia más moderna hace referencia al uso y retirada de rimonabant en 2008 por incrementados reportes de afecciones psiquiátricas e ideación suicida. Posteriormente se retiró sibutramina tras más de 10 años de su utilización exitosa ante la exigencia a la casa productora de efectuar un estudio en personas con enfermedades cardiovasculares, habiendo perdido ya la patente, por reportes de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y enfermedades cerebrovasculares en 2010.

Finalmente, el pasado 20 de febrero de 2020 se decidió retirar la lorcaserina, a petición de la FDA y de forma voluntaria por parte del fabricante japonés Eisai, tras un ensayo clínico en que se detectó mayor frecuencia de cánceres colorrectales, pulmonares y pancreáticos que el placebo, pese a que en los estudios de seguridad y eficacia no se mostró mayor riesgo cardiovascular.

El aminorex fue retirado por reportes de HTA pulmonar primaria en Europa⁶⁵.

La catina, sobreviviente de la era anfetamínica, es un alcaloide aislado de las hojas del khat autorizado para uso a corto tiempo. Actúa como un agente anfetamínico que induce a anorexia,

Tabla 7. Estudios clínicos que muestran la influencia de los fármacos en el peso corporal⁵⁹

	Medicamentos que incrementan el peso	Aumento de peso en kg	Posible alternativa	Pérdida de peso en kg
Antiepilépticos/ humor estabilizador	Valproato	1.2-5.8	Zonisamida	-7.7
	Gabapentina	2.2	Topiramato	-3.8
	Litio	4.0	Lamotrigina	± 0
Neurolépticos	Carbamacepina	1.0		
	Olanzapina	2.4	Ziprasidona	De -3.2 a 2.7
	Quetiapina	1.1		
	Risperidona	0.8		
Glucocorticoides	Clozapina	4.2-9.9		
	Aripiprazol	0.6		
	Clases de efectos con un aumento de aproximadamente un 4-8% del peso corporal			
	Insulina	1.8-6.5		
	Glimepirida	2.1	Metformina	-1.1
	Glibenclamida	2.6	Acarbosa	-0.4
	Pioglitazona	2.6	Agonistas de GLP-1	De -1.2 a 5.6
	Tolbutamida	2.8	Inhibidores de SGLT2	De 2.2 a -4.7
	Sitagliptina	0.55		
	Nateglinida	0.3		
Antidepresivos	Nortriptilina	3.7	Bupropión	-1.3
	Doxepina	2.7	Fluoxetina	-1.3
	Amitriptilina	1.8	Sertralina	Desconocida
	Mirtazapina	1.5	Venlafaxina	Desconocida
			Duloxetina	Desconocida
β-bloqueantes	Atenolol	1	(Inhibidores-ECA)	± 0
	Metoprolol	0.5-1.5	(Bloqueantes-AT1)	± 0
	Propranolol	De -0.6 a 2.3	(Tiazidas)	± 0

mayor alerta, origina incrementada estimulación sensorial, hipertermia, taquicardia y taquipnea, incremento de presión arterial, estreñimiento y retención urinaria. En un estudio reciente controlado con 1,241 personas con sobrepeso y obesidad, con dosis de 6.32 y 53.3 mg comparado con placebo a las 24 semanas se mostró una diferencia significativa de 6.5, 6.2 y 9.1 ± 5.4 kg frente a 2.4 ± 4.4 kg en los controles. Salvo un incremento moderado en la frecuencia cardíaca, no existieron problemas serios adversos. Su eficacia a largo plazo es incierta y se requieren más estudios de efecto a la seguridad cardiovascular⁶⁶.

La combinación de fenfluramina con fentermina, que había mostrado pérdidas significativas de peso, fue de amplio uso hasta que se encontraron casos de valvulopatías cardíacas izquierdas e HTA pulmonar⁶⁵. Este riesgo en realidad se asoció con su utilización por más de cuatro meses, llegando a 34 casos por 10,000 en un periodo de cinco años⁶⁷.

Otro medicamento ya no autorizado es la fenilpropanolamina, que en el año 2000 fue retirado del mercado estadounidense por un incrementado riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica en usuarias femeninas⁶⁸; aunque ha cambiado la

impresión en ese país, al revisar estos desenlaces anormales se relacionó que las usuarias tenían mayor cantidad de factores de riesgo independientes a estos eventos. Continúa utilizándose en Europa y en varios países más, incluido el nuestro.

Ese mismo año, la EMA recomendó retirar varios fármacos por un perfil poco favorable de riesgo-beneficio, entre los cuales estaban la fentermina, dietilpropión y mazindol⁶⁹. A pesar de ello, en 2003 hubo un cambio en las cortes del Reino Unido y la productora de fentermina y dietilpropión logró reinsertarlas en las clínicas privadas. Los síntomas de estudios a corto plazo indican efectos transitorios de estimulación en el sistema nervioso central (SNC) como insomnio, irritabilidad y ansiedad en la cuarta parte de personas que los reciben⁷⁰.

El dietilpropión, fendimetrazina o benzfetamina, menos prescritos, se consideran de un perfil similar al de la fentermina, aunque existe menos información al respecto.

Antagonistas de receptores cannabinoides

El sistema endocannabinoide participa en el control del apetito, GE y metabolismo intermediario de glúcido y lipídico. Se dispuso de rimonabant como primero en su clase y con acción mediante bloqueo selectivo de receptores CB1 de este sistema, aunque también como poseedor de una actividad agonista inversa⁷¹ que, uniéndose en el mismo receptor en tejidos con actividad constitutiva intrínseca, funciona como un agonista; el resultado final produce una respuesta opuesta tisular⁷². Su uso mostró pérdida de peso y disminución de la circunferencia abdominal, al igual que mejoría en la frecuencia cardíaca, en estudios de 1-2 años. Tras una amplia comercialización se evidenciaron efectos psiquiátricos, incluyendo ansiedad, depresión e ideación suicida⁷³, que alcanzaron hasta el 25%⁷⁴, un incremento en los síntomas depresivos 2.5 veces mayor que con placebo⁷⁵. Habiendo estado disponible en más de 50 países desde 2006, el comité revisor de la FDA concluyó «que los beneficios potenciales no sobrepasaban los riesgos potenciales» y eventualmente se retiró del mercado europeo en 2009, y posteriormente a nivel mundial.

Otro antagonista CB1, el taranabant, mostró resultados similares al rimonabant, aunque con efectos psiquiátricos también similares⁷⁶, por lo que se consideran adversidades de clase.

Dado que existen receptores para CB1 fuera del SNC, se están estudiando algunos agonistas inversos de receptores CB1 para excluir acciones en el cerebro manteniendo perfiles metabólicos favorables en obesidad y enfermedad cardiovascular⁷⁷. En base a esto, la directriz de la FDA recomienda actualmente evaluar prospectivamente la afección neuropsiquiátrica en cualquier agente nuevo de acción central, influyendo el riesgo de suicidio por métodos validados⁵⁰.

Sibutramina, un inhibidor de recaptura de noradrenalina y serotonina, originalmente desarrollado como antidepresivo, fue aprobado en 1997 por la FDA como agente antiobesidad, y además mejora los factores cardiometabólicos como glucemia y perfil de lípidos⁷⁸. Relativamente bien tolerado y exitoso, su utilización fue muy amplia, pero entre 1999 y 2002 la EMA se centró en su seguridad, dados ligeros incrementos en la presión arterial y frecuencia cardíaca⁷⁹. Temporalmente fue retirado en Italia por taquiarritmias, HTA e incluso muertes atribuidas a enfermedad cardiovascular⁸⁰.

El comité de la EMA concluyó que sus beneficios en el sobrepeso y obesidad sobrepasan los riesgos, pero solicitó a la

empresa fabricante un estudio (SCOUT) a largo plazo en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular de cinco años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en más de 10,000 pacientes que tuvieran HTA, DM2 o enfermedad cardiovascular establecida⁸¹. En 2010, un reporte preliminar mostró un incremento de eventos cardiovasculares no fatales como IAM y enfermedad cerebrovascular, por lo cual en 2010 se suspendió su comercialización en Europa⁸². En EE.UU., la FDA solicitó que los médicos fueran advertidos de no utilizarla en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida; los resultados de este estudio no mostraron muerte cardiovascular o por cualquier causa incrementada⁸³. Aunque inicialmente la FDA permitió su disponibilidad revisando los potenciales beneficios y los riesgos, decidió etiquetarla con advertencias mayores, aunque finalmente en una discusión grupal se votó por retirarla, aunque el comité reconoció que los participantes del estudio SCOUT no eran pacientes con las características para los cuales fue aprobado. Es más, los participantes asignados a ella continuaron en el estudio exponiendo a no respondedores a cualquier toxicidad de sibutramina, lo cual implicó que escalaran su dosis en no respondedores, lo que pudo haber incrementado riesgos. El seguimiento a largo plazo y un moderado efecto de pérdida de peso en el SCOUT se acompañó de reducción en la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente⁸⁴. La sibutramina aún se comercializa bajo criterios estrictos en algunos países, como Brasil.

Medicamentos de uso reciente

El orlistato, un derivado sintético de lipostatina, procede del hongo *Streptomyces toxytricini*, inhibidor de lipasas gastrointestinales reversibles, tanto pancreáticas como gástricas; a dosis de 120 mg antes de las comidas tres veces al día evita en el 30% la absorción lipídica alimentaria. En su primer estudio multicéntrico se mostró una diferencia en la pérdida de peso versus placebo del 4.1%⁸². En un metaanálisis de 31 estudios, a dosis de 120 mg tres veces al día logró una pérdida de peso de 2.9 kg superior al placebo. Aprobada en 1988, fue el único medicamento disponible por norma en EE.UU. por años. También se dispone de él mundialmente en venta de mostrador con presentaciones un 50% reducida, esto es, 60 mg. A dosis de 120 mg antes de cada alimento reduce el peso corporal y mejora los factores de riesgo cardiovascular, como colesterol LDL, glucemia en ayunas y presión arterial⁸³.

En el estudio XENDOS (*XEnical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*), por cuatro años, se mostró una disminución del 37% en la progresión a DM2 en las personas con prediabetes⁸⁴.

Útil en la prediabetes y/o dislipidemia en pacientes que no toleran otros fármacos o que padecen estreñimiento crónico, también tiene aprobación en adolescentes⁸⁵.

Los efectos comunes colaterales son diarrea, incontinencia fecal, flatulencia y mancholeo oleoso, distensión abdominal y dispepsia⁸⁶, por lo cual con frecuencia no es tolerado. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, y en casos de colestasis, nefrolitiasis por oxalatos y síndromes malabsortivos⁸⁷. Se han reportado 13 casos de daño hepático severo a lo largo de 10 años; sin embargo, se piensa que eran personas con anomalías previas, ya que no existe mecanismo potencial alguno descubierto y en 2012 la EMA consideró que no había evidencia al respecto. Hay que vigilar la posibilidad de malabsorción de

vitaminas liposolubles, interferencia en absorción de L-tiroxina, warfarina, amiodarona, antiepilépticos y ciclosporina, por lo que hay que separarlos 4 h de su toma.

Simpático-miméticos de acción central

Su efecto es mediado por estimulación del SNC, como lo hacen las anfetaminas y análogos de las mismas (incluyendo fentermina, dietilpropión y fenilpropanolamina), reduciendo la ingestión alimentaria⁸⁸ al liberar noradrenalina en vesículas presinápticas en el hipotálamo lateral⁸⁹. De amplio empleo en la segunda década del siglo XX, están desaconsejados por las principales sociedades médicas por efectos indeseables cardiovasculares y su potencial abuso⁷².

La fentermina y el topiramato de liberación prolongada fueron aprobados por la FDA en 2012 en combinación en cuatro dosis, que van de 3.75/23 a 15/92 mg. Los mecanismos de acción propuestos para la fentermina son la liberación de catecolaminas en el hipotálamo, que origina la supresión de apetito y disminuye la ingestión⁹⁰. El topiramato es un antiepiléptico y neuroestabilizador con un mecanismo de acción menos claro: actúa en los receptores *gamma-aminobutyric acid* y el glutamato, suprime el apetito y origina saciedad por aumento del ácido γ -aminobutírico al modular canales de voltaje iónicos e inhibir los receptores de glutamato y la enzima anidrasacarbónica⁹¹.

La combinación resulta aditiva, y los estudios clínicos de fase II y III fueron el EQUIP, que evaluó dosis en pacientes con obesidad con IMC ≥ 35 ⁹², y el CONQUER, en personas con obesidad o sobrepeso (IMC de 27-45) y dos o más comorbilidades⁹³. El promedio de reducción a partir del basal fue del 5.1 al 10.9% con respuestas en relación con la dosis para los que recibieron las dosis más altas (15/92 mg); el 67.7-70% de los pacientes alcanzaron una pérdida de peso $\geq 5\%$, y el 47.2-48% la alcanzaron $\geq 10\%$ del basal. También dosis-dependiente se observó mejoría en la presión arterial sistólica y diastólica, LDL, HDL y triglicéridos versus el placebo. El estudio SEQUEL fue una extensión de 52 semanas del CONQUER⁹⁴ y se mostró una sostenida reducción de peso a los dos años.

Los efectos adversos en estudios de fase III más prevalentes fueron parestesias, constipación, sequedad de boca, con menor frecuencia dolor de cabeza y estreñimiento, que parecen ser a dosis-dependientes y con menor incidencia durante el segundo año de uso⁹⁵. Además, se presentó depresión, ansiedad e irritabilidad en el estudio EQUIP, pero en menos del 5% de los pacientes. Cabe mencionar que la presencia de síntomas depresivos fue motivo de exclusión en los estudios EQUIP y CONQUER, por lo que debe tenerse suma precaución en las personas con alteraciones del ánimo. Se considera, además, que incrementa la frecuencia cardíaca.

La fentermina es, por mucho, la medicación para la obesidad más utilizada en EE.UU.⁹⁵. Y aunque fue autorizada originalmente para uso a corto plazo, desde que se introdujo la combinación de fentermina y topiramato ha mostrado seguridad y eficacia a dos años, lo cual es de interés para un medicamento no caro y disponible en varios países del mundo.

Mediante un registro electrónico, ocho sistemas participantes que incluyen sitios Kaiser en siete regiones de EE.UU. y asociados de Denver, de junio de 2010 a septiembre de 2015 se incluyeron 13,972 adultos con un IMC ≥ 27 (en promedio, IMC de 37.2): el 84% mujeres, el 45% sajones, en promedio de 43.5 años de edad

y con pocas comorbilidades, que incluyeron un 21% de hipertensos, un 12% de diabéticos y un 34% con tabaquismo activo. Aquellos con uso más de un año fueron pareados versus los controles, y uso continuo versus uso intermitente. El porcentaje de pérdida de peso a los seis meses fue significativamente mayor en los que tenían un uso continuado de fentermina (-7.8% para el uso de mediano plazo y -6.9% a largo plazo), aunque hubo una tendencia a reganancia de peso del 1.4%.

A los 24 meses de uso, la pérdida de peso fue de -8.5% en quienes desde el inicio lograban reducir su peso corporal y en algunos que habían perdido aún más peso, promediando un -10.7%. No se encontró mayor riesgo cardiovascular. Esta combinación es sustancia controlada de clase IV y la FDA la categoriza como X para el embarazo⁹⁶. Se requiere prueba negativa de embarazo antes de iniciarlo y cada mes en su caso.

La liraglutida, utilizada desde hace varios años para tratar la DM2, se relacionó con pérdida de peso, lo cual llevó a su evaluación para tratar la obesidad. Es un homólogo del GLP-1 endocrino en el 97% de su estructura, y los mecanismos para la pérdida de peso son el resultado de la actividad en el hipotálamo y otras regiones cerebrales que regulan el apetito, además de efectos directos en el intestino vía señalización vagal y retraso en vaciamiento gástrico. Ocasiona saciedad temprana⁹⁷. Gracias al estudio SCALE para la seguridad y eficacia en la obesidad se logró la aprobación por parte de la FDA en 2014 con dosis de 3 mg⁹⁸. En sus estudios, se logró una pérdida de peso promedio del 6.5% del basal a un año versus 1.6% del placebo; el 56% de las personas lograron $\geq 5\%$ de reducción ponderal, el 28% $\geq 10\%$ a las 56 semanas versus el 23.4 y 7.9%, respectivamente, con placebo. Los efectos colaterales más prominentes son náusea, diarrea y constipación, llevando en algunos casos a abandono hasta el doble versus los controles.

En un estudio de un año con liraglutida 3.0 mg, el promedio de pérdida de peso en quienes completaron el ensayo fue del 9.2%, con una reducción media en la cintura de 8.2 cm.

Algunos resultados interesantes a destacar son:

- Tres de cada cinco personas (63%) perdieron un 5% o más de su peso corporal.
- Una de cada tres personas (33%) perdió más del 10% de su peso corporal.
- Una de cada siete personas (14%) perdió más del 15% de su peso corporal.

Los efectos de liraglutida 3.0 mg van más allá de la pérdida de peso. Las personas tratadas con 3.0 mg/día tuvieron una importante mejoría de los factores de riesgo cardiometabólico⁹⁸.

El 69% de las personas con obesidad y valores elevados de glucosa en sangre (prediabetes) que se trataron con 3.0 mg/día retornaron a normoglucemia, con reducción significativa en la presión arterial y mejor funcionamiento físico.

El estudio efectuado en personas con obesidad y prediabetes es el más importante por el número de participantes (3,731 pacientes)⁹⁹, con el objetivo de pérdida de peso en ambos grupos de tratamiento a las 56 semanas del 8 versus 2.6% en los controles, reduciendo ocho veces la posibilidad de evolución de prediabetes a diabetes, y el 73% perdió peso $\geq 5\%$, con baja tasa de abandono (24.3%)¹⁰⁰. La extensión a tres años en prediabetes mostró una pérdida de peso sostenida, prevención de DM2, seguridad cardiovascular y neuropsiquiátrica, sin riesgo de cáncer⁹⁹. La mayor pérdida de peso se obtuvo en las primeras

16 semanas. Por tanto, quienes en este lapso disminuyeron $\geq 5\%$ del peso corporal inicial se identifican como respondedores tempranos (77.3%) y lograron una pérdida de peso del 10.8% a las 56 semanas con tratamiento; el 84 y 50% de respondedores tempranos lograron una pérdida de peso ≥ 5 y 10% del peso inicial, respectivamente¹⁰¹. Si se combina con cambios intensivos en estilo de vida, las pérdidas de peso son superiores al $11.8 \pm 1.3\%$ ¹⁰².

Otro aspecto importante es que, en las personas que lograron pérdida de peso con tratamiento intensivo en el estilo de vida, agregar liraglutida logró duplicar la disminución de peso en los meses subsecuentes¹⁰³, mejorando parámetros cardiovasculares como la presión arterial, dislipidemia aterogénica, síndrome de resistencia a la insulina, adiponectina y glucemia, lo que indica menor riesgo cardiovascular, siguiendo los resultados benéficos del estudio LEADER¹⁰⁴.

Se ha empleado exitosamente en condiciones clínicas en las que no se disponía de alternativas farmacológicas claras para combatir el exceso de peso, como en el PCOS, padecimientos psiquiátricos usando olanzapina, en insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección, obesidad monogénica como Prader-Willi y en los portadores de mutaciones del gen del receptor 4 de melanocortina *MCR4*¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

No se recomienda en neoplasia endocrina múltiple 2, cáncer medular de tiroides, nefropatía, hepatopatía avanzada, embarazo y lactantes, por inexperiencia en menores de 18 años o mayores de 75, y conviene tener precaución ante antecedentes de colelitiasis, pancreatitis o enfermedad inflamatoria intestinal. Los efectos adversos más serios fueron alteraciones hepato biliares y de la vesícula biliar; otros menos efectos comunes fueron los gastrointestinales, titulando dosis de 0.6 mg/noche e incrementos semanales hasta llegar a los 3 mg/noche.

La combinación de naltrexona y bupropión SR se aprobó en 2014. El bupropión es un inhibidor de recaptura de dopamina y noradrenalina que se usa como antidepresivo y para dejar de fumar¹⁰⁹. La naltrexona es un antagonista de receptores opioides utilizado en el tratamiento para la dependencia de alcohol y opioides¹¹⁰. Frente a la obesidad, cada uno como monoterapia muestra un efecto mínimo, pero combinados muestran sinergismo y mayor pérdida de peso⁵⁶.

Su mecanismo de acción no se entiende completamente, aunque se sabe que tienen actividad en el sistema hipotalámico de melanocortina y el de retroalimentación mesolímbico, implicados en la regulación de ingestión y peso corporal. Esta combinación demuestra actividad en las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) en núcleo arqueado del hipotálamo con efectos anorexigénicos, liberando α -MSH y β -endorfina. Mientras que α -MSH es el mediador anorexigénico, β -endorfina tiene efectos autoinhibitorios de ellos¹¹¹. El bupropión estimula las neuronas POMC y la adición de naltrexona impide la autoinhibición de las β -endorfinas, facilitando la pérdida de peso continuada⁵⁶.

Con la combinación de bupropión LS 160 mg y naltrexona LS 32 mg en los estudios COR (*Contrave Obesity Research*) se obtuvo una pérdida de peso del 5-6.4 versus 1.2-1.8% en los controles¹¹², con una pérdida de peso del 9.2% asociada a cambios intensivos en el estilo de vida; el 50% de los participantes perdieron un 5% o más del peso inicial versus el 17% en los controles, aunque la tasa de abandono promedio fue del 49.1%¹⁰⁰.

La eficacia se evaluó en total en tres ensayos clínicos en fase IV que incluyeron más de 4,500 adultos: en COR-I, COR-II y COR-BMOD se incluyeron obesos, con sobrepeso y al menos una comorbilidad, mientras que en el COR-Diabetes eran DM2 con un IMC ≥ 27 . El promedio en cuanto a la pérdida de peso fue del 7% a la dosis de 32/360 mg versus el 2.4% en los controles; el 52.4% logró una pérdida de peso $\geq 5\%$ y el 28.3% logró un 10% o más versus el 23.6 y 9.7% con placebo.

La dosis diaria recomendada de naltrexona y bupropión a titulación creciente es de 8/90 mg dos veces al día. Esta combinación mejoró la glucemia, insulina y HOMA, con un perfil lipídico favorable; sin embargo, la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyeron menos que con el placebo, por lo que la FDA solicitó para su registro un estudio de seguridad cardiovascular, el estudio LIGHT, interrumpido por la propia casa comercial ante los resultados favorables cuando llevaba realizado sólo el 25% del estudio¹¹³. Está indicado en situaciones de picoteo o atracones que suelen coincidir con aplanamiento afectivo y/o depresión.

La combinación naltrexona y bupropión origina efectos gastrointestinales colaterales de leve a moderados, como náusea, vómito, sequedad oral y estreñimiento, que disminuyen tras varias semanas de su inicio; para minimizarlos se titula progresivamente el tratamiento de 1-4 comprimidos/día en cuatro semanas, y la última toma en la tarde para evitar insomnio. Debe usarse con precaución por el riesgo de pensamientos y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes, así como reacciones neuropsiquiátricas serias cuando se ha utilizado bupropión para dejar de fumar. También ocasiona alteraciones del sueño, depresión y ansiedad.

Está contraindicada en el embarazo, lactancia, HTA descontrolada, trastornos alimentarios (anorexia nerviosa y bulimia), depresión grave, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, fase de supresión ética o tratamiento con morfínicos¹¹⁴. Se requiere vigilancia por riesgo de arritmias, glaucoma de ángulo estrecho, migraña, ansiedad, trastorno bipolar y alteraciones hepatorrenales. Puede interferir con fármacos metabolizados por citocromo CYP2D6, como metoprolol, propafenona, flecainida, ticlopidina, clopidogrel, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, carbamacepina, fenitoína, antirretrovirales, ciclofosfamida y tamoxifeno.

La lorcaserina se aprobó en 2012. Es un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina en R-5-HT2C, por lo que se evitan acciones posibles en válvulas cardíacas al ser 100 veces menos factible que se una a los R-HT2B. También ejerce acción anorexigénica actuando en las neuronas melanocortinas. La pérdida de peso con su uso es muy moderada; 10 mg dos veces al día logra una diferencia en la pérdida de peso de sólo el 3.6% versus los controles¹¹⁵. En el estudio de seguridad CAMELLIA-TIMI-61 se demostró la no inferioridad versus el placebo en los eventos cardiovasculares. Fue retirada por la FDA en 2020 en EE.UU. y no llegó a comercializarse en México.

La semaglutida es un análogo de GLP-1 de larga acción, con homología estructural del 94% al GLP-1 y tres modificaciones importantes: una sustitución de aminoácidos en la posición 8 que la hace menos susceptible a la degradación por IDPP-IV; una acilación por lisina en el esqueleto peptídico con un espaciador y un diácido graso c-18 en la posición 26 que le confiere fuerte unión específica a albúmina; y otra sustitución de aminoácidos en la posición 34 que impide la unión diácida graso c-18 en

sitios equivocados. Estas modificaciones le proporcionan vida media de una semana, lo que permite su administración a este intervalo⁹⁹. Avalada para el tratamiento de la DM2 y útil para la reducción ponderal, no tiene aún autorización. En estudios controlados a 12 semanas con aplicación subcutánea una vez por semana en dosis escalada de 0.25 a 1 mg, 30 personas con obesidad disminuyeron la ingestión calórica total un 24%, en tratamiento de libre ingestión calórica, reduciendo 5 kg del peso inicial y con mejoría en el control alimentario. Su eficacia y seguridad en relación con el tratamiento de la DM2 en varios estudios muestra reducciones de la HbA1c y peso corporal con pocos eventos hipoglucémicos, buena tolerancia y un perfil de seguridad similar al de otros agonistas de RGLP-1 comercializados. Sus efectos colaterales incluyen náusea y distensión abdominal, sin mayor incidencia de pancreatitis o cáncer pancreático respecto al placebo o medicamentos no GLP-1, aunque con un incrementado riesgo de coleditiasis (OR: 1.30) que merece precaución. La hiperplasia de células C tiroideas observada en roedores parece no aplicable a humanos¹¹⁶.

El perfil de pacientes para este fármaco es con DM2, prediabetes, resistencia a la insulina, obesidad y quienes prefieren no inyecciones diarias. La semaglutida por vía oral muestra el mismo perfil de reducción en peso y HbA1c que la formulación parenteral; debe ingerirse al menos 30 min antes de los alimentos matutinos por interferencia con su absorción.

Otras moléculas pequeñas agonistas de GLP-1 orales tales como TTP 054 y ZYOG1 parecen alternativas atractivas a agentes inyectables y con potencial minimización de efectos adversos^{57,58}.

Finalmente, en la tabla 8 se enlistan medicamentos que, utilizados para otros padecimientos, han mostrado tendencia a incrementar la pérdida de peso y constituyen algunas posibles alternativas terapéuticas¹¹⁷.

OBESIDAD MÓRBIDA

Concepto

Entre los sujetos en edad adulta, un IMC de 35-40 se asocia con el doble del aumento en el gasto sanitario por encima del peso normal (aproximadamente un aumento del 50%), mientras que un IMC de 30-35 implica un aumento de aproximadamente el 25%. Un IMC de más de 40 también duplica los costos de atención médica (costos aproximadamente un 100% más altos que los de peso normal)¹¹⁸.

Con el objeto de clarificar la denominación de obesidad mórbida, entendiendo previamente el concepto de obesidad, debemos considerar que la palabra mórbida, deriva, etimológicamente del latín *morbo* (enfermo), del morbo enfermedad, de la raíz *morior* (morir) o directamente del protoindoeuropeo, *mer-* (frotar, golpear, desgastar). De esta manera se podría conceptualizar la obesidad mórbida como una afección grave de la salud que resulta de una masa corporal anormalmente alta que se diagnostica con un IMC > 40 kg/m², un IMC > 35 kg/m² con al menos una afección grave relacionada con la obesidad o con un peso de más de 40 kg sobre el peso corporal ideal.

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que puede estar asociada con una multitud de problemas médicos, psicológicos y socioeconómicos. La condición surge de factores tanto hereditarios como ambientales, incluidos

Tabla 8. Medicamentos autorizados por las comisiones europeas y de EE.UU. para tratar la obesidad a corto y largo plazo¹¹⁷

	Año de aprobación	Año de retirada
Autorización ≤ 3 meses		
Desoxiefedrina	1947	
Fenmetrazina	1956	
Fentermina*	1959	
Dietilpropión	1959	
Fendimetrazina	1959	
Benzphetamine	1960	
Mazindol	1973	
Fenfluramina	1973	1997
Autorización a mayor plazo		
Benfluorex†	1976	2009
Dexfenfluramina	1996	1997
Sibutramina	1997	2010
Aún se comercializa en Brasil		
Orlistat	1999	
Rimonabant‡	2006	2009
Lorcaserin‡	2012	2020
Fentermina + topiramato-ER‡	2012	
Naltrexona + bupropión	2014	
Liraglutida 3.0 mg	2014 (FDA) 2015 (EMA)	

*Frecuentemente recetado fuera de etiqueta por periodos más largos.

†A menudo se usaba en combinación con fenfluramina, hasta la retirada de fenfluramina en 1997.

‡Aprobado sólo por la EMA.

‡Aprobado sólo por la FDA.

elementos culturales y de comportamiento, que interactúan para producir un estado metabólico con anormalidades hormonales y bioquímicas específicas.

En numerosos estudios se han demostrado las consecuencias de la obesidad en los órganos y sistemas que se consideran comorbilidades directas: HTA, aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria y cerebral, asma, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, DM2, neoplasia dependiente de hormonas, alteraciones del metabolismo lipídico, cáncer de color, cálculos biliares, cirrosis hepática, dermatitis, trastornos psicológicos. La mortalidad general aumenta proporcionalmente con el peso corporal. El riesgo relativo de muerte para una persona obesa en comparación con

una persona normal puede ser tan alto como de 1.5, y para alguien con un IMC > 35, el riesgo es 2.5 veces mayor¹¹⁹.

Antecedentes

Las consecuencias mórbidas de la obesidad comenzaron a apreciarse en la literatura médica del siglo XVIII. William Cullen (1710-1790) describe la asociación de fatiga, gota y dificultades respiratorias. En realidad, las dificultades respiratorias de la obesidad no se documentaron por completo hasta 1956, y se denominó síndrome de Pickwick después de la descripción de *Fat Boy* en *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*, publicado entre 1837 y 1839 por Charles Dickens¹²⁰.

Mientras que las consecuencias médicas de la obesidad se observaron y registraron en la literatura médica en el siglo XIX, se consideró que ser extremadamente gordo era moralmente reprochable y médicamente indeseable¹²¹. En su libro de texto de 1905 *Los principios y práctica de la medicina*, Willian Osler (1849-1929) atribuye la obesidad a «comer en exceso, un vicio que prevalece y que está un poco por detrás de beber en exceso en sus efectos desastrosos», pero no menciona ninguno de los aludidos «efectos desastrosos» en la página y media que dedica al tema¹²². De hecho, durante la mayor parte del siglo XIX y hasta principios del siglo XX, la opinión médica sostuvo que llevar de 1 a 2.250 kg adicionales de «carne» en exceso era saludable. Una cantidad decente de «carne» se consideraba prudente. Esto proporcionaría una reserva de «vitalidad» que evitaría que una persona sufriera una enfermedad prolongada. Ser delgado no era saludable y se atribuía a la neurastenia. En lugar de consejos sobre cómo reducir la ingestión calórica, el énfasis estaba en cómo aumentar de peso¹²³.

Una vez que las básculas de plataforma se hicieron accesibles en la segunda mitad del siglo XIX, la información acumulada sobre el peso corporal se hizo gradualmente disponible para su análisis.

Las primeras alarmas contra el exceso de peso fueron emitidas por la industria de seguros. Los estudios actuariales que vincularon el exceso de peso con el aumento de la mortalidad comenzaron a aparecer en los primeros años del siglo XX. En la década de 1920, Louis I. Dublín (1882-1969), estadístico y vicepresidente de la compañía, analizó la mortalidad diferencial por peso y los estudios sobre la experiencia de los asegurados industriales de la *Metropolitan Life Insurance Company*¹²⁴. Sobre la base de los datos presentados por Dublín sobre el efecto diferencial del peso sobre la mortalidad, las compañías de seguros, que inicialmente expresaron los pesos como promedios, gradualmente comenzaron a informar de los pesos ideales para la edad y la estatura.

Al reconocer que el peso variaba según la altura, los investigadores recurrieron al índice de Quetelet. El índice de Quetelet, más conocido como IMC, ahora se usa para clasificar el estado de sobrepeso (IMC > 25) y obesidad (IMC > 30) y en programas de control de peso. Lleva el nombre de Alphonse Quetelet (1795-1844), un astrónomo belga convertido en estadístico quien, en sus intentos por definir al hombre promedio (*l'homme moyen*), utilizó datos de las alturas y pesos de los ejércitos franceses y escoceses para mostrar que la mayoría de los casos estaban dentro del rango definido como el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura de la persona en metros.

En la década de 1930, la profesión médica hizo un total hincapié en la conveniencia del exceso de «músculo» y aceptó el exceso de grasa como un problema de salud. Los primeros médicos en capitalizar este concepto fueron los psiquiatras, quienes, durante los buenos tiempos de la psicología freudiana en la década de 1940, identificaron y describieron la bulimia y la anorexia nerviosa. Como resultado, el estereotipo literario y folclórico de la imagen alegre y tranquila de los individuos gordos se transformó en la de un niño afectivo, intensamente reactivo y emocionalmente adulto de la psicología freudiana. Este cambio se reflejó principalmente en el uso de una nueva terminología, y no en una nueva invención. Comer en exceso se había atribuido a la depresión, la hipocondría y la melancolía desde el siglo XVII¹²¹; sin embargo, en las décadas posteriores la culpa de la obesidad evolucionó de ser una consecuencia de un comportamiento indisciplinado a conflictos subconscientes o a un trastorno fisiológico.

Después de la Segunda Guerra Mundial, con el inicio de la epidemia de obesidad, los médicos comenzaron a prestar atención a esta aflicción como un problema social, más que como un problema médico.

Con base en la asociación observada del peso corporal con la mortalidad, la *Metropolitan Life Insurance Company* pudo desarrollar las tablas estándar para el peso «ideal»^{125,126} y luego el peso «deseable»^{127,128}, y finalmente sólo tablas de «altura-peso»^{129,130}. Esas tablas estándar se convirtieron en la plataforma para el desarrollo de la definición actual de personas con bajo peso, normales, con sobrepeso y obesas en función de los límites del IMC. El «rango aceptable» para el peso se convirtió en el IMC sugerido, con un 20.1-25.0 para los hombres y un 18.7-23.8 para las mujeres¹³¹.

En la década de 1960, el estudio de la obesidad comenzó a formalizarse y pronto la grasa corporal se definió como un órgano, con sus propias hormonas, receptores, genética y biología celular, en lugar de la reserva pasiva de energía que hasta entonces se había considerado.

La Conferencia de Desarrollo del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud sobre las Implicaciones para la Salud de la Obesidad aplicó criterios para definir el sobrepeso, sobrepeso severo, obesidad y obesidad severa a los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 1976-80 (NHANES II). El «sobrepeso» se definió por un IMC \geq 85 percentil y el «sobrepeso severo» por un IMC \geq 95 percentil de hombres y mujeres de 20 a 29 años. La «obesidad» y la «obesidad severa» se definieron utilizando los mismos criterios¹³².

En un estudio llevado a cabo por Flegal, et al. en relación con el peso normal, la obesidad de grado II y la de grado III se asociaron con una mortalidad por todas las causas significativamente mayor. La obesidad de grado I no se asoció con una mayor mortalidad, lo que sugiere que el exceso de mortalidad en la obesidad puede deberse a los niveles más elevados del IMC¹³³. El perímetro de la cintura y la relación cintura-cadera pueden usarse para medir la obesidad abdominal y su asociación con diversos factores de riesgo metabólico que parecen ser más útiles que el uso exclusivo del IMC.

Evaluación del riesgo en pacientes con obesidad mórbida

Los criterios de estadificación *Kings Obesity Staging Criteria* (KOSC)¹³⁴ se diseñaron para permitir una evaluación práctica y

Tabla 9. Criterios KOSC¹³⁴

Criterio	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Vías aéreas	Normal	Ronquidos	Apnea, requiere CPAP	Cor pulmonale
IMC (kg/m ²)	< 30	30-35	35-50	> 50
Cardiovascular	Riesgo < 25%	Riesgo > 25%	Cardiopatía	Insuficiencia cardíaca
Diabetes	Normal	Hiper glucemia de ayuno	DM2	DM2 descontrolada
Estatus económico	Normal	Sufre discriminación	Falta de empleo por obesidad	Requiere ayuda financiera
Funcional	Puede manejar 3 tramos de escaleras	Maneja 1 o 2 tramos de escalera	Administra < 1 tramo de escaleras o requiere ayuda para caminar	Confinado
Gonadal	Normal	Periodos irregulares	PCOS/impotencia	Infertilidad
Estado de salud	Normal	Disminución moderada de la calidad de vida	Depresión moderada o pobre calidad de vida	Depresión severa
Imagen	Normal	No le gusta su imagen en el espejo	Evita el espejo/distorsión de la imagen corporal	Trastorno severo de la alimentación
Unión gastroesofágica	Normal	Pirosis	Esofagitis	Esófago de Barrett
Riñón	Normal	Proteinuria	TFG < 60 ml/min	TFG < 30 ml/min
Hígado	Normal	Elevación de transaminasas/hígado graso	Esteatohepatitis	Insuficiencia hepática

simplificada de las complicaciones relacionadas con la obesidad y el riesgo de mortalidad, y para minimizar la variabilidad entre operadores. Clasifica 12 aspectos de la morbilidad relacionada con la obesidad en línea con los descritos anteriormente e indexados en orden alfabético para mejorar la facilidad de uso: vías respiratorias, IMC, enfermedad cardiovascular, diabetes, complicaciones económicas, limitaciones funcionales, eje gonadal, estado de salud (percibido), imagen corporal, funcionamiento de la unión gastroesofágica, enfermedad renal y enfermedad hepática. Para cada variable, a la salud de una persona se le asigna un puntaje de: 0 (salud normal), 1 (en riesgo), 2 (enfermedad establecida) o 3 (enfermedad avanzada). Los KOSC utilizan medidas cuantificables cuando es posible para reducir el sesgo de las medidas subjetivas. Un beneficio de estos criterios es que se pueden rastrear puntajes separados para cada variable, lo que permite una evaluación más holística y específica del beneficio del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes con puntajes 2 y 3 para cada dominio han aumentado la mortalidad por todas las causas en comparación con las tasas de aumento de mortalidad asociadas a las etapas 0 o 1 (Tabla 9).

El *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) clasifica el impacto de la obesidad en un individuo en cinco etapas de gravedad¹³⁵: la etapa 0 representa el fenotipo obeso sin comorbilidades, la etapa 1 representa la enfermedad subclínica mediante la cual se favorece el tratamiento médico, los pacientes en las etapas 2 y 3 de EOSS son candidatos para intervención médica y quirúrgica por

obesidad, y la etapa 4 representa la enfermedad en etapa terminal e implica que la intervención quirúrgica tiene menos probabilidades de mejorar el pronóstico a largo plazo y puede ser perjudicial (Tabla 10)¹³⁶.

Los KOSC clasifican 12 dominios de la morbilidad relacionada con la obesidad –ordenados alfabéticamente–, cada uno de los cuales tiene puntajes de 0 a 3, pero el EOSS clasifica a los pacientes obesos en cinco categorías calificadas, según su perfil de morbilidad y riesgo para la salud. En los KOSC se pueden rastrear puntuaciones separadas para cada dominio, lo que permite una evaluación más integral y específica del riesgo de complicaciones y mortalidad, lo cual no es aplicable en el EOSS. El EOSS proporciona información pronóstica que puede ayudar a los médicos a adaptar las intervenciones de manera simple: en la etapa 0 no hay necesidad de tratamiento; la etapa 1 representa la enfermedad subclínica, por lo que se favorece el tratamiento médico; los pacientes en las etapas 2 y 3 de EOSS son candidatos para intervención médica y quirúrgica por obesidad, y la etapa 4 representa la enfermedad en etapa terminal e implica que la intervención quirúrgica es la única opción restante factible. Sin embargo, en los KOSC la adaptación de la intervención es más complicada¹³⁷.

Las comorbilidades dentro del sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton, como la diabetes y la osteoartritis, se han asignado arbitrariamente como equivalentes en términos de su carga de enfermedad. Todavía no está claro si ciertas comorbilidades deberían recibir una mayor ponderación.

Tabla 10. Sistema de estadificación de Edmonton (EOSS)^{135,136}

Estadio	Características
0	Sin factores de riesgo aparentes (p. ej., presión arterial, lípidos séricos y niveles de glucosa en ayunas dentro del rango normal), síntomas físicos, psicopatología, limitaciones funcionales y/o deterioro del bienestar relacionado con la obesidad
I	Presencia de factores de riesgo subclínicos relacionados con la obesidad (p. ej., hipertensión límite, niveles alterados de glucosa en ayunas, niveles elevados de enzimas hepáticas), síntomas físicos leves (p. ej., disnea por esfuerzo moderado, dolores y molestias ocasionales, fatiga), psicopatología leve, limitaciones funcionales leves y/o deterioro leve del bienestar
II	Presencia de enfermedad crónica relacionada con la obesidad establecida (p. ej., hipertensión, DM2, apnea del sueño, osteoartritis), limitaciones moderadas en las actividades de la vida diaria y/o bienestar
III	Daño establecido en el órgano terminal, como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, psicopatología significativa, limitaciones funcionales significativas y/o deterioro del bienestar
IV	Discapacidades severas (potencialmente en etapa final) de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad, psicopatología incapacitante severa, limitaciones funcionales severas y/o deterioro severo del bienestar

El sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton es un fuerte predictor del aumento de la mortalidad independiente del IMC, el síndrome metabólico y el perímetro abdominal que indica incremento de la grasa visceral¹³⁵.

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de enfermedad y muerte, particularmente de enfermedad cardiovascular y cáncer¹³⁸. La asociación entre el IMC y la mortalidad varía sustancialmente entre las poblaciones y las causas de muerte¹³⁹, y puede cambiar con el tiempo. La esperanza de vida de una persona severamente obesa se reduce en aproximadamente 5-20 años¹⁴⁰; por otra parte, la reducción de peso implica una reducción de los índices de mortalidad en este grupo de pacientes¹⁴¹.

Fisiopatología

A partir de 2015, se estima que 600 millones de adultos son obesos y que el IMC elevado representa unos cuatro millones de muertes en todo el mundo. La patogenia de la obesidad es compleja, con factores ambientales, socioculturales, fisiológicos, médicos, conductuales, genéticos y epigenéticos que contribuyen a su causa. Se han identificado más de 140 regiones cromosómicas genéticas relacionadas con la obesidad; sin embargo, sólo se han señalado unos pocos genes con gran efecto sobre el IMC. Es muy probable que los genes de obesidad actúen dentro del regulador homeostático hipotalámico del equilibrio energético, pero también dentro de los circuitos neuronales que influyen en la toma de decisiones basada en recompensas, el aprendizaje y la memoria, y la orientación individual¹⁴².

El control de la ingestión y el GE son los principales mecanismos por los cuales se logra el equilibrio energético. Para esta ecuación energética básica, es cierto que una caloría es realmente una caloría, y todas las calorías son iguales; sin embargo, nos damos cuenta de que no todas las calorías son iguales cuando miramos más allá de esta consideración puramente energética y consideramos la patogenia de las comorbilidades relacionadas con la obesidad. Por lo tanto, una explicación adecuada de la fisiopatología de la obesidad incluye dos discusiones paralelas: una desde un punto de vista energético y otra desde un punto de

vista nutricional. Existe un consenso considerable sobre los mecanismos de regulación del equilibrio energético, mientras que existe confusión y controversia con respecto a la composición óptima de los nutrimentos¹⁴³.

Los cambios de peso van acompañados de desequilibrios entre la ingestión y el gasto de calorías. Este hecho a menudo se malinterpreta para sugerir que la obesidad es causada por la glotonería y la pereza, y puede tratarse simplemente aconsejando a las personas que coman menos y se muevan más. Sin embargo, varios componentes del equilibrio energético están interrelacionados dinámicamente y la pérdida de peso se resiste mediante procesos fisiológicos de contrapeso. Bajo este modelo de «calorías entrantes y calorías salientes», tratar la obesidad equivale a aconsejar a las personas que simplemente coman menos y se muevan más, inclinando así la balanza del equilibrio calórico y dando como resultado una pérdida de peso constante, regla que en general no funciona. Por lo tanto, no experimentar una pérdida de peso sustancial implicaría que un individuo carece de la suficiente fuerza de voluntad para adherirse a una intervención modesta de estilo de vida durante un periodo de tiempo suficiente¹⁴⁴.

Ahora entendamos que la ingestión y el gasto de energía son variables interdependientes que se influyen dinámicamente entre sí y el peso corporal. Los intentos por alterar el equilibrio energético a través de la dieta o el ejercicio se ven contrarrestados por adaptaciones fisiológicas que resisten la pérdida de peso¹⁴⁵.

Las reducciones en la ingestión de energía conducen a una disminución del gasto de energía en un grado que a menudo es mayor de lo esperado en función de los cambios en la composición corporal o el efecto térmico de los alimentos (ETA)¹⁴⁶. Este fenómeno se ha denominado termogénesis adaptativa o adaptación metabólica y puede continuar durante años después de restablecer el equilibrio energético con un peso menor¹⁴⁷. La base mecanicista de la adaptación metabólica no está clara, pero puede estar relacionada con un impulso simpático reducido o actividad tiroidea disminuida, posiblemente como resultado de una disminución de la leptina¹⁴⁸.

La adaptación metabólica se puede interpretar teleológicamente como la respuesta del cuerpo a un estado percibido de

inanición al disminuir el costo energético de la vida en un intento de prolongar la vida debido a las reservas finitas de energía del cuerpo. En este contexto, es interesante que la robustez de la adaptación metabólica no parezca atenuada por la cantidad de energía almacenada, de modo que las personas con obesidad severa, que tienen reservas de energía muy grandes, experimenten disminuciones de gran magnitud en el GE¹⁴⁹.

La composición de la dieta también puede influir en la ingestión de energía cuando la cantidad de la dieta consumida no se controla. Por ejemplo, aumentar la grasa en la dieta produce una mayor ingestión de energía y disminuir la grasa en la dieta tiene el efecto contrario¹⁵⁰. Sin embargo, las dietas muy bajas en HCO y altas en grasas pueden reducir el apetito al promover un aumento en las cetonas circulantes, aunque el mecanismo para este efecto no está claro¹⁵¹. Además, las dietas bajas en HCO a menudo aumentan la ingestión de proteínas, lo que puede aumentar la saciedad y disminuir en general la ingestión de energía¹⁵². Estos efectos pueden ayudar a explicar los beneficios a corto plazo para la pérdida de peso de las dietas bajas en HCO y proteínas.

Los mecanismos moleculares de la regulación del apetito sugieren fuertemente que el control por retroalimentación de la ingestión de energía actúa como parte de un complejo sistema neurobiológico que integra las influencias sociales y ambientales con las señales homeostáticas relacionadas con el peso corporal, como la leptina y otras proteínas involucradas, para controlar tanto el comportamiento de la alimentación a corto plazo como el consumo de energía a largo plazo¹⁵³.

Cuando se examina otro factor, el ETA en el grupo de los sujetos severamente obesos, se observa que algunos son resistentes a la insulina y otros no. Cuanto mayor es el grado de resistencia a la insulina, menor es el ETA. Entre las personas con obesidad y resistencia a la insulina, el ejercicio afecta al ETA más que en los sujetos menos resistentes. Es bien sabido que el ejercicio aumenta la actividad del sistema nervioso simpático. Las variaciones en el nivel de actividad simpática en la obesidad, combinadas con las diferencias en la resistencia a la insulina, parecen explicar parte de la variabilidad en los informes de si la ETA es diferente entre los individuos delgados y los obesos de diferentes grados¹⁵⁴.

La contribución genética a la obesidad ha sido probada por varias investigaciones de familias afectadas¹⁵⁵. Es un enfoque valioso para interpretar la patología de la enfermedad. La genética y la genómica ofrecen oportunidades para la medicina personalizada y una clasificación más exacta del subtipo de trastorno¹⁵⁶. Algunas hormonas y neurotransmisores (como la transcripción regulada por cocaína y anfetamina, la leptina y la grelina) están involucrados en la regulación del apetito y el gasto de energía. Estas hormonas afectan a centros específicos del cerebro que controlan las sensaciones de saciedad. El aumento de peso puede ser desencadenado simplemente por mutaciones en estas hormonas o sus receptores¹⁵⁷. En general, se sabe que este trastorno es poligénico y su contribución en la obesidad regular se ha estimado en el 40-70%. Los estudios de genoma completo han llevado a descubrir varios locus genéticos relacionados con el IMC y el riesgo de obesidad¹⁵⁸.

Dado que la obesidad está relacionada con factores genéticos y ambientales, los estudios como la proteómica y la metabolómica son tecnologías de alto rendimiento relativamente prometedoras en la evaluación de la obesidad, debido a su papel en la comprensión del nivel molecular de esta enfermedad.

Se espera que los enigmas biológicos relativos a la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, el envejecimiento y el retraso fetal intrauterino se resuelvan mediante evaluaciones del proteoma¹⁵⁹. La proteómica como analizador de complejos proteicos a gran escala se ha mostrado prometedora al identificar evaluaciones bioquímicas de un proceso de enfermedad¹⁶⁰. De hecho, el enfoque principal de los estudios proteómicos es el perfil proteico del tejido adiposo en diferentes modelos de obesidad experimental y el estudio del proceso de diferenciación de adipocitos.

Los trastornos asociados a la obesidad son el resultado de cambios inducidos por la enfermedad en los perfiles de adipocinas. Las adipocinas son proteínas secretadas por adipocitos que pueden detectarse en el tejido adiposo disfuncional a partir de sus evaluaciones durante el aumento y la pérdida de peso¹⁶¹. Los avances recientes en la proteómica basada en la espectrometría han ayudado a comprender los mecanismos moleculares y la función de la grasa visceral en la patogénesis de las enfermedades asociadas a la obesidad¹⁶². Los depósitos centrales de grasa han sido particularmente asociados con alteraciones en varios sistemas, y esta asociación es mayor a la que representa la grasa periférica. Esto resulta más evidente cuando aumentan los depósitos de grasa intraabdominal, visceral. La obesidad visceral se ha asociado también con alteraciones endocrinas, en especial en lo que se refiere a la dinámica propia del cortisol, hormona del crecimiento y esteroides sexuales, con impacto profundo en la actividad de estas hormonas en los tejidos periféricos o blancos. Los individuos con obesidad visceral y portadores de las características clínicas del síndrome metabólico presentan virtualmente todas las alteraciones hormonales que se presentan en la vejez, lo que sugiere que esta condición determina una especie de envejecimiento prematuro¹⁶².

En la obesidad se produce una disminución de la expresión de los receptores celulares a la adiponectina, con reducción de la sensibilidad a la citocina, y es claramente descrita la asociación con la resistencia a la leptina y la reducción severa de la sensibilidad a la insulina, en un modelo fisiopatológico que podría ser denominado multirresistencia endocrina y que parece estar omnipresente en los casos de obesidad severa¹⁶³.

El exceso de macronutrientes en los tejidos adiposos los estimula a liberar mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, y reduce la producción de adiponectina, lo que predispone a un estado proinflamatorio y al estrés oxidativo. El mayor nivel de interleucina 6 estimula al hígado a sintetizar y secretar proteína C reactiva. Como factor de riesgo, la inflamación es un mecanismo involucrado en enfermedades cardiovasculares que incluyen estados de hipercoagulación, aterosclerosis, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes *mellitus*. También se asocia con el desarrollo de enfermedades no cardiovasculares como la psoriasis, la depresión, el cáncer y las enfermedades renales¹⁶⁴. Hay dos tipos de inflamación: la primera es una inflamación aguda que dura poco tiempo y se caracteriza por edema y migración de leucocitos; y la segunda es una inflamación crónica que dura mucho tiempo y se caracteriza por la presencia de linfocitos y macrófagos, y la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. La obesidad, que es una característica del síndrome metabólico, se asocia con la inflamación crónica en los sujetos afectados.

La contribución de la genética a los rasgos de obesidad y adiposidad se ha analizado ampliamente, y hasta la fecha se han identificado más de 500 locus y constituyen objetivos para la investigación activa¹⁶⁵. La caracterización funcional de los genes involucrados ha revelado el papel de las células y vías relacionadas con el sistema inmune, lo que señala la relevancia de la inflamación de bajo grado observada en la obesidad¹⁶⁶. Por lo tanto, las estrategias preventivas o terapéuticas destinadas a contrarrestar la disfunción inmunometabólica pueden constituir un paso esencial para resolver la obesidad.

Esta enfermedad se define como una acumulación excesiva de grasa junto con una inflamación moderada pero crónica¹⁶⁷. Este estado proinflamatorio que la acompaña se considera el vínculo entre la obesidad y el desarrollo de sus comorbilidades relacionadas, tales como la resistencia a la insulina y DM2, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedad del hígado graso no alcohólico¹⁶⁸. Tradicionalmente, los principales desencadenantes de esta inflamación han sido la tensión de oxígeno (presión parcial de oxígeno), el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplásmico¹⁶⁹.

La expansión del tejido adiposo inducida por la obesidad proporciona una gran cantidad de señales intrínsecas (por ejemplo, muerte de adipocitos, hipoxia y estrés mecánico) capaces de iniciar la respuesta inflamatoria. Los macrófagos son las células inmunes innatas más abundantes que se infiltran y acumulan en el tejido adiposo de las personas obesas, y constituyen hasta el 40% de todas las células del tejido adiposo en la obesidad. En esta enfermedad, los macrófagos del tejido adiposo se polarizan en macrófagos M1 proinflamatorios y secretan muchas citocinas proinflamatorias capaces de alterar la señalización de la insulina, promoviendo así la progresión de la resistencia a la insulina. Además de los macrófagos, residen otras muchas células inmunes (por ejemplo, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, células B y células T) en el tejido adiposo durante la obesidad, desempeñando un papel clave en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina¹⁷⁰.

Dadas las semejanzas existentes entre el síndrome metabólico que incorpora la obesidad central, la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a insulina con el hipercortisolismo, se ha planteado que en la obesidad severa podría haber una alteración a nivel tisular en la regulación del cortisol¹⁷¹. El control local de la producción de glucocorticoides está a cargo de la enzima 11 β -HSD1, la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol, incrementando así la estimulación del receptor nuclear específico¹⁷². Esta enzima está ampliamente expresada en el hígado y tejido adiposo visceral y subcutáneo, pero también en las glándulas suprarrenales, ovario, placenta y células dendríticas¹⁷³. En algunos estudios en humanos se ha demostrado que los obesos expresan más la 11 β -HSD1 en el tejido graso que los sujetos no obesos, observándose que el cortisol generado localmente repercutiría en el grado de diferenciación de los adipocitos. Se establecería entonces un círculo vicioso en los obesos debido a que la mayor expresión de 11 β -HSD1 visceral promueve la acumulación de más tejido adiposo metabólicamente activo. Una importante proporción del cortisol que circula en el territorio esplácnico sería generado por la actividad de la 11 β -HSD1 en el hígado y tejido graso visceral, lo que generaría un hipercortisolismo a nivel pancreático y portal que explicaría algunas de las similitudes metabólicas entre la obesidad y el síndrome de Cushing¹⁷⁴.

Encontrar un subconjunto de la población que sea resistente a los efectos de la obesidad severa en los resultados cardiovasculares es de gran interés para concentrar los recursos limitados en las personas con mayor riesgo y desarrollar tratamientos novedosos que puedan enfocarse en estas resiliencias. Esta condición de tener obesidad sin síndrome metabólico se conoce como obesidad metabólicamente saludable¹⁷⁵. Las personas obesas metabólicamente sanas muestran un perfil metabólico relativamente favorable en comparación con el grupo que ya ha desarrollado las consecuencias para la salud de la obesidad conocida como obesidad metabólicamente no saludable, a pesar de tener niveles comparables de exceso de grasa corporal total¹⁷⁶. Este fenotipo particular también se ha asociado con niveles intermedios de adiposidad visceral y riesgo cardiovascular, entre el peso normal metabólicamente saludable y el modelo de obesidad mórbida¹⁷⁷. Por otra parte, la obesidad metabólicamente sana no representa un estado estable y una gran proporción de los individuos con estas características harán la transición a una tasa mórbida asociada con su exposición acumulativa a la obesidad¹⁷⁸. Finalmente, en estudios llevados a cabo en cohortes de gran magnitud se señala que las personas obesas metabólicamente sanas tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca que las personas metabólicamente sanas de peso normal¹⁷⁹.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

Introducción

El reciente aumento de la obesidad ha ido acompañado por un aumento desproporcionado de las personas afectadas por obesidad mórbida. Las personas con obesidad mórbida tienen un mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y depresión, lo que lleva al desarrollo de múltiples enfermedades a edades tempranas y un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.

El término cirugía bariátrica se refiere al uso de procedimientos quirúrgicos para el control del peso corporal. Cada vez está más claro que la cirugía bariátrica tiene efectos importantes sobre las comorbilidades relacionadas con la obesidad¹⁸⁰. La base fundamental de la cirugía con el propósito de lograr la pérdida de peso es la determinación de que la obesidad severa es una enfermedad asociada con múltiples efectos adversos en la salud que puede revertirse o mejorarse con una pérdida de peso exitosa en pacientes que no han podido mantener la pérdida de peso por medios no quirúrgicos. El beneficio final de la reducción de peso se relaciona con la reducción de las comorbilidades, la calidad de vida y la mortalidad por todas las causas¹⁸¹.

El fracaso del tratamiento médico para lograr la pérdida de peso sostenida es común entre las personas con obesidad severa. Los factores biológicos involucrados en las limitaciones asociadas con el mantenimiento de la pérdida de peso son poderosos¹⁸². A pesar de la importancia de evaluar estos riesgos y tomar medidas para implementar un tratamiento médico efectivo con éxito variable, la cirugía ha demostrado ser más efectiva¹⁸³.

Es razonable plantear la hipótesis de que la reducción de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad consecuente después de la cirugía bariátrica en comparación con la intervención en el

estilo de vida está en función de la pérdida de peso sustancialmente mayor que sigue a la cirugía, aunque los factores neuroendocrinos después de la modificación gastrointestinal también pueden contribuir. El beneficio de supervivencia se produce principalmente como resultado de la reducción de muerte por factores vasculares, aunque la reducción por todos los tipos de cáncer también contribuye sustancialmente a este incremento de la calidad y tiempo de sobrevivencia¹⁸⁴.

La cirugía bariátrica puede ofrecer importantes beneficios para la salud de las personas con obesidad severa y mórbida, incluidas reducciones en el peso corporal, remisión eventual de la DM2 establecida¹⁸⁵, menor incidencia de DM2 y otras enfermedades crónicas¹⁸⁶, así como la reducción de la mortalidad¹⁸⁷. La base de la evidencia, sin embargo, está cambiando. Los diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos están evolucionando con el tiempo, con el uso decreciente de bandas gástricas ajustables y el uso creciente de *bypass* gástrico y procedimientos de gastrectomía en manga¹⁸⁸.

El papel de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad sigue siendo controvertido. El acceso a la cirugía bariátrica a menudo está limitado por los sistemas de atención médica. Este acceso limitado puede estar relacionado con la percepción de que la obesidad a veces puede ser una «opción de estilo de vida» y que el costo de la cirugía y los recursos necesarios para ofrecerla pueden ser difíciles de justificar. En algunos estudios se sugiere que la cirugía bariátrica puede ahorrar costos para los sistemas de salud¹⁸⁹. En otro estudio con una cohorte de gran magnitud se concluyó que la cirugía bariátrica no reduce los costos generales de atención médica a largo plazo, y se sugirió que los estudios futuros deberían centrarse en el beneficio potencial de mejorar la salud y el bienestar de las personas sometidas al procedimiento, en lugar de ahorrar en los costos¹⁹⁰.

La obesidad mórbida provoca fuertes alteraciones en los patrones socioeconómicos y, en consecuencia, la cirugía bariátrica puede tener el potencial de reducir las desigualdades en salud relacionadas con la obesidad, siempre y cuando exista una selección adecuada de los pacientes candidatos. Esto contrasta con las intervenciones no quirúrgicas disponibles actualmente para la obesidad, que generalmente tienen efectos pequeños y de corta duración¹⁹¹. Sobre la base de estos resultados, aumentar el acceso a la cirugía bariátrica puede ser una opción justificable para los sistemas de salud financiados con fondos públicos, aunque no se prevén ahorros en los costos a corto y mediano plazo.

Antecedentes

Con base en la complejidad de la regulación del peso corporal, el aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la obesidad y la carga sustancial sobre la salud pública, en 2013 la Asociación Médica Americana reconoció oficialmente la obesidad como una enfermedad.

Los informes históricos afirman que la primera cirugía bariátrica se realizó en España en el siglo X. Se dice que Don Sancho I, llamado el Craso rey de León, era un hombre tan obeso que no podía caminar, montar a caballo o levantar una espada. Esto lo llevó a perder su trono. Luego fue escoltado por su abuela a Córdoba para ser atendido por el famoso médico judío Hasdai Ibn Shaprut. El cirujano suturó los labios del rey, que sólo podía alimentarse con una dieta líquida a través de un popote que

consistía en una triaca: una mezcla de varias hierbas, incluido el opio, cuyos efectos secundarios estimulaban la pérdida de peso. El rey Sancho perdió la mitad de su peso, regresó a León en su caballo y recuperó su trono¹⁹².

Las intervenciones específicas para la pérdida de peso se informan escasamente en la literatura médica de la segunda mitad del siglo XX, ya que permanecieron en la oscuridad hasta la década de 1990. De hecho, fue sólo cuando finalmente se reconocieron las epidemias de obesidad que la comunidad médica comenzó a considerar enfoques quirúrgicos para abordarla¹⁹³.

La primera cirugía metabólica se atribuye a Kremen (1954), quien realizó un *bypass* yeyuno-ileal que consistió en una anastomosis entre el yeyuno proximal y el íleon distal, evitando gran parte del intestino delgado, y que fue diseñado para tratar formas graves de dislipidemia¹⁹⁴. Esta fue una cirugía con importantes consecuencias metabólicas; sin embargo, la mayoría de los pacientes sufrían de diarrea severa y deshidratación y, por lo tanto, aún no se consideró apta para su utilización generalizada.

En 1966, Mason, cirujano de la Universidad de Iowa, al señalar que los pacientes con gastrectomía subtotal por cáncer perderían una cantidad considerable de peso, propuso la primera «cirugía bariátrica»: el primer *bypass* gástrico¹⁹⁵. Debido a que con la técnica inicial se presentó reflujo biliar severo, la reconstrucción se propuso con una variante Y de Roux, que desvía la bilis del estómago y el esófago, la cual se ha convertido en el estándar quirúrgico. En comparación con el *bypass* yeyuno-ileal, los procedimientos de *bypass* gástrico produjeron menos diarrea, cálculos renales y cálculos biliares, y una mejora en el contenido de grasa hepática¹⁹⁶.

Los procedimientos puramente restrictivos también se desarrollaron como una alternativa al *bypass* gástrico. Se pensó que estas técnicas tenían menos morbilidad y mortalidad quirúrgicas y que eran más simples de realizar; sin embargo, los pacientes deben estar muy motivados, ya que el resultado quirúrgico depende de un mecanismo de saciedad temprana. Si los pacientes consumen alimentos líquidos o blandos energéticamente densos, no se produce distensión del fondo gástrico, los pacientes no alcanzan una saciedad temprana y los procedimientos son menos efectivos.

En 1994, Wittgrove realizó el primer *bypass* gástrico laparoscópico, con el cual comenzó definitivamente el crecimiento exponencial de la cirugía bariátrica y metabólica¹⁹⁷.

La cirugía bariátrica ha recorrido un largo camino desde las primeras derivaciones yeyuno-ileales y las operaciones bariátricas han conducido a un conocimiento más completo de la fisiología digestiva. El crecimiento de la cirugía laparoscópica, que representa menores complicaciones, hospitalización más corta, recuperación más rápida, menos morbilidad y mejores resultados, ha llevado a una demanda cada vez mayor de pacientes¹⁹⁸.

Mecanismos de reducción de peso

La cirugía puede provocar una pérdida de peso impresionante y una mejora de las comorbilidades relacionadas con la obesidad. Sin embargo, los mecanismos responsables de este notable efecto de la cirugía siguen siendo controvertidos. Ahora está claro que la restricción calórica *per se* no explica toda la reducción de la MG almacenada después de la cirugía. Una serie de hormonas gastrointestinales, entre las que se encuentran el GLP-1, el

PYY, la oxintomodulina, el GLP-2, el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), la grelina y otros, pueden desempeñar un papel en la homeostasis energética y podrían estar involucradas en la pérdida de peso relacionada con la cirugía y mantenimiento de la misma. La inervación vagal puede desempeñar un papel. Además, puede haber otros factores aún no caracterizados que podrían participar en la mencionada reducción ponderal¹⁹⁹.

Inicialmente se pensaba que la cirugía bariátrica daba como resultado la pérdida de peso sólo debido a la restricción de la ingestión calórica y la malabsorción producida por la desviación de nutrientes del duodeno (en el tipo *bypass*). De hecho, como resultado de la disminución de la ingestión de alimentos, la reducción del área de absorción y la disminución de las secreciones gastrointestinales, así como los efectos secundarios de la cirugía, como los vómitos y la intolerancia alimentaria, la desnutrición puede estar presente en el 30-70% de los pacientes de cirugía bariátrica²⁰⁰.

Se ha demostrado que durante la pérdida de peso el contenido de energía fecal no cambia en los hombres y mujeres obesos después del *bypass* yeyuno-ileal²⁰¹. También se ha informado de que sólo el 21-31% de la pérdida de peso podría atribuirse a la malabsorción de grasas²⁰². Y en otro estudio no se encontró aumento en la masa fecal, contenido de calorías fecales o inflamación en un modelo de rata de *bypass* gástrico con Y de Roux (RYGB)²⁰³. En estos estudios se sostiene que la malabsorción y la inflamación no son los mecanismos principales que explican la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica.

La restricción calórica por sí misma es otro mecanismo postulado para la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica (reducción en la ingestión de alimentos debido a la reducción del tamaño del estómago). La ingestión calórica se reduce drásticamente después de la cirugía bariátrica (a 200-300 kcal/día), y es probable que sea el principal responsable de la pérdida de peso posquirúrgica inicial. Los sujetos obesos pierden cantidades equivalentes de peso en comparación con la cirugía cuando se colocaron en dietas reducidas en calorías durante una o dos semanas²⁰⁴. Sin embargo, la cantidad de pérdida de peso a largo plazo que resulta de la restricción calórica es pequeña en comparación con la que se obtiene con la cirugía bariátrica, típicamente el 5-10%, y lleva más tiempo lograrlo²⁰⁵. Una pérdida de peso del 10% tomó 6 semanas para los pacientes con RYGB versus 30 semanas para los pacientes en un grupo no quirúrgico (dieta hipocalórica e intervención en el estilo de vida)²⁰⁶.

Las comparaciones entre la pérdida de peso a través de la cirugía y la pérdida de peso a través de la intervención de dieta, ejercicio y comportamiento deben interpretarse cuidadosamente, dado que la cirugía reduce drásticamente la ingestión de calorías, mientras que otros tipos de intervenciones son más difíciles de aplicar. Sin embargo, existe evidencia que indica que un balance energético negativo a través de la restricción calórica no es responsable de toda la pérdida de peso en la cirugía bariátrica ni del mantenimiento de esa pérdida de peso.

La cirugía bariátrica da como resultado no sólo una disminución de la ingestión de alimentos, sino también cambios en la frecuencia de la ingestión de alimentos (menos refrigerios, menos alimentos por comida) y en la preferencia alimentaria. Después de la cirugía, los pacientes tienen una preferencia reducida por los sabores dulce y graso y por los alimentos ricos en calorías²⁰⁷.

Aunque los cambios en las hormonas gastrointestinales resultantes de la cirugía bariátrica no puedan explicar totalmente los efectos de la cirugía bariátrica en la pérdida de peso, parece probable que expliquen algunos de los notables efectos de la cirugía en la pérdida de peso. El tracto gastrointestinal, posiblemente el órgano endocrino más grande del cuerpo, es un sistema neuroendocrino complejo. Más de 30 genes de hormonas peptídicas conocidas se expresan en el tracto digestivo, con la producción de más de 100 péptidos diferentes hormonalmente activos²⁰⁸.

Los procedimientos quirúrgicos que cursan con alteración de la absorción intestinal de nutrientes dan como resultado mayores aumentos en el GLP-1 que los procedimientos esencialmente restrictivos²⁰⁹. Los niveles plasmáticos posprandiales de GLP-1 fueron más altos en los RYGB que en la colocación de banda gástrica ajustable a los 6-36 meses después de la cirugía, a pesar de que la pérdida de peso en los dos grupos fue la misma²⁰⁹. Es importante destacar que el aumento en el grupo de RYGB fue mayor que en los controles magros, lo que sugiere un cambio suprafisiológico en el patrón de secreción hormonal después de la cirugía bariátrica. A largo plazo, el GLP-1 aumenta la masa de células β estimulando el crecimiento y la proliferación de células β e inhibiendo la apoptosis. El GLP-1 también mejora la glucosa en plasma al inhibir la secreción de glucagón y disminuir el vaciado gástrico y la motilidad intestinal²¹⁰. La evidencia disponible sugiere que una mayor exposición del intestino distal a los nutrientes después de la cirugía bariátrica podría provocar una mayor secreción de GLP-1 de las células L²¹¹.

La inhibición de la dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-4) también podría desempeñar un papel en el aumento de los niveles de GLP-1 observados después de la cirugía bariátrica. La actividad de DPP-4 disminuyó significativamente (y el GLP-1 aumentó) después del *bypass* gástrico, pero no después de la restricción calórica²¹².

Si bien el GLP-1 aumenta después de la cirugía, queda por demostrar que este aumento juegue un papel importante en los efectos adicionales de la cirugía bariátrica en la pérdida de peso, más allá de la reducción en la ingestión de alimentos. El GLP-1 sigue siendo un excelente candidato a través de los efectos sobre la saciedad y la ingestión de alimentos²¹³.

El PYY es un miembro de 36 aminoácidos de la familia de polipéptidos que también incluye el neuropéptido Y (que se encuentra en el cerebro) y el polipéptido pancreático. El PYY inhibe el vaciado gástrico y la motilidad intestinal. Su forma activa PYY 3-36 inhibe la ingestión de alimentos al unirse a los receptores neuronales Y-2 e inhibir la liberación del neuropéptido Y²¹⁴. En la mayoría de los estudios se muestra que los niveles plasmáticos de PYY en ayunas y posprandiales aumentan después de las operaciones de tipo *bypass* (RYGB), pero no después de algunos de los tipos restrictivos²¹⁵.

Existe evidencia convincente de que el PYY es uno de los principales contribuyentes hormonales a la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica. El aumento de PYY resultante de la cirugía bariátrica (a través del aumento de la entrega directa de nutrientes a las células L, la disminución del tiempo de tránsito o el alto pH del quimo no digerido) produce saciedad, disminución de la ingestión de alimentos y posiblemente cambios en el gasto de energía, lo que lleva a la pérdida de peso en la fase temprana y a largo plazo²¹³.

La oxintomodulina se secreta conjuntamente con GLP-1 y PYY de las células L intestinales como respuesta a la ingestión de alimentos. Resultante de la escisión de la molécula de proglucagón más grande, la oxintomodulina contiene toda la secuencia de glucagón y una extensión C-terminal. Al igual que el GLP-1 y PYY, es una hormona anoréxica, y también inhibe la secreción de ácido gástrico y la motilidad. La administración de oxintomodulina reduce la ingestión de alimentos tanto en las personas delgadas como en las obesas y reduce el peso corporal²¹⁶. Después de la cirugía bariátrica, parece que la oxintomodulina se sinergizaría con PYY/GLP-1 para constituir un poderoso triunvirato hormonal que contribuye a la pérdida de peso posquirúrgica²¹³.

El polipéptido GIP es un péptido de cuatro aminoácidos secretado por las células K intestinales (localizadas principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal) y liberado en respuesta a nutrientes, especialmente lípidos. Poco después de la liberación, el péptido activo es inactivado por DPP-4. El GIP tiene una fuerte acción insulínica y, junto con el GLP-1, explica el efecto incretina²¹⁷. Además, tiene un papel potencialmente importante en el mantenimiento de la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica GB. En el tipo de cirugía bariátrica con *bypass*, la exclusión de la porción superior del intestino, donde se encuentran las células K productoras de GIP, daría lugar a una menor exposición a los nutrientes de las células K, lo que resulta en una disminución de los niveles de GIP. Un GIP más bajo podría contribuir a una menor acumulación de grasa y provocar una pérdida de peso o un mantenimiento a largo plazo.

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos secretado por células similares a X/A en el fondo del estómago y el duodeno y, en cantidades más pequeñas, en el yeyuno y el íleon. La grelina es una hormona orexigénica involucrada en la regulación de la ingestión a corto y a largo plazo²¹⁸. La secreción de grelina es estimulada por el ayuno y por hormonas como la colecistoquinina y la gastrina, e inhibida por la ingestión de alimentos, la somatostatina y la hormona del crecimiento²¹⁸. Después de la cirugía bariátrica, la grelina plasmática en ayunas, posprandial e interprandial fue más baja en comparación con los sujetos obesos o delgados: un 77% más bajo que en los controles de peso normal y un 72% más bajo que en los controles obesos de peso similar²¹⁹. A diferencia del RYGB, la banda gástrica no parece reducir los niveles de grelina en plasma, que no cambian ni aumentan²²⁰. Si los niveles de grelina disminuyen después de la intervención, es posible que esto contribuya a la pérdida de peso, pero los niveles bajos de grelina no son un resultado consistente en la cirugía bariátrica. Es posible que el cambio en la grelina con la cirugía bariátrica sea un epifenómeno y que otros factores estén involucrados tanto en los cambios hormonales como en la pérdida de peso.

Se ha revisado la posible participación de otras proteínas intestinales en la reducción y mantenimiento del peso después de la cirugía bariátrica, como la obestatina²²¹, colecistoquinina²²², enterostatina y Apo A IV²²³, neurotensina, motilina²²⁴ y péptido intestinal vasoactivo²²⁵; sin embargo, y aunque muestran algunas modificaciones en su concentración plasmática posquirúrgica, no se ha tenido evidencia suficiente de su papel potencial en la pérdida o mantenimiento ponderales.

La evidencia sugiere que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la obesidad y que la cirugía bariátrica produce cambios importantes en la comunidad

microbiana intestinal. Los firmicutes y bacteroidetes son dominantes, pero sus proporciones son diferentes en los obesos versus los magros: hay una reducción del 50% en los bacteroidetes en la obesidad y un aumento proporcional en los firmicutes²²⁶. Los firmicutes y las bacterias de ácido láctico disminuyen después del *bypass* gástrico, mientras que los bacteroides/*Prevotella* y *E. coli* aumentan, un indicador de la adaptación a las condiciones similares a la inanición. Otra bacteria, *Faecalibacterium prausnitzii*, que se correlaciona negativamente con marcadores inflamatorios, también cambia después del *bypass*²²⁷.

Selección de los candidatos a cirugía bariátrica

Los procedimientos quirúrgicos para conseguir reducción de la obesidad deberían considerarse en:

- Los pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² sin problemas médicos coexistentes y para quienes los procedimientos bariátricos no se asociarían con un riesgo excesivo²²⁸.
- Los pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² y una o más complicaciones graves relacionadas con la obesidad remediables por pérdida de peso, incluida la DM, alto riesgo de DM2 (resistencia a la insulina, prediabetes y/o síndrome metabólico), HTA mal controlada, enfermedad del hígado graso no alcohólico/ esteatohepatitis no alcohólica, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis de rodilla o cadera e incontinencia urinaria de esfuerzo, deben considerarse para un procedimiento quirúrgico de esta naturaleza. Los pacientes con las siguientes comorbilidades e IMC ≥ 35 kg/m² también se pueden considerar para un procedimiento bariátrico, aunque la evidencia es más variable: síndrome de hipoventilación y síndrome de Pickwick –después de una evaluación cuidadosa del riesgo quirúrgico–, hipertensión intracraneal idiopática, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad de estasis venosa severa, movilidad disminuida debido a la obesidad y calidad de vida considerablemente deteriorada²²⁸.
- Los pacientes con IMC de 30 a 34.9 kg/m² y DM2 con control glucémico inadecuado a pesar de un estilo de vida óptimo y terapia médica deben considerarse para un procedimiento bariátrico; la evidencia actual es insuficiente para sustentar la recomendación de un procedimiento bariátrico en ausencia de obesidad²²⁸.
- El criterio del IMC para los procedimientos bariátricos debe ajustarse según el origen étnico²²⁸.
- Se deben considerar los procedimientos bariátricos para lograr resultados óptimos con respecto a la salud y la calidad de vida cuando la cantidad de pérdida de peso necesaria para prevenir o tratar el ORC clínicamente significativo no se puede obtener utilizando sólo un cambio de estilo de vida estructurado con terapia médica²²⁸.

La selección de un procedimiento bariátrico debe basarse en objetivos individualizados de la terapia (por ejemplo, objetivo de pérdida de peso y/o mejoras en complicaciones específicas relacionadas con la obesidad), experiencia local-regional disponible (especialistas en obesidad, cirujano bariátrico e institución), preferencias del paciente, estratificación de riesgo personalizada que prioriza la seguridad y otras variables a medida que se hacen evidentes. Considerando las razones quirúrgicas técnicas, los

procedimientos bariátricos laparoscópicos deben preferirse a los procedimientos bariátricos abiertos debido a la menor morbilidad y mortalidad postoperatorias tempranas²²⁸.

Los pacientes deben someterse a una evaluación previa al procedimiento por complicaciones relacionadas con la obesidad y causas de obesidad, con especial atención dirigida a aquellos factores que podrían influir en una recomendación para los procedimientos bariátricos. La evaluación previa al procedimiento debe incluir antecedentes médicos completos, antecedentes psicosociales, examen físico y pruebas de laboratorio apropiadas para evaluar el riesgo quirúrgico²²⁸.

Debido a que el consentimiento informado es un proceso dinámico, debe haber una discusión exhaustiva con el paciente sobre los riesgos y beneficios, las opciones de procedimiento, las opciones del cirujano y la institución médica, y la necesidad de un seguimiento a largo plazo y suplementos vitamínicos (incluyendo costos necesarios para mantener un seguimiento adecuado y suplementos de nutrientes). Los pacientes también deben recibir materiales educativos, que sean cultural y educativamente apropiados, así como acceso a sesiones educativas preoperatorias similares en posibles centros de cirugía bariátrica. El consentimiento debe incluir la experiencia del cirujano con el procedimiento específico ofrecido y si el hospital tiene un programa acreditado de cirugía bariátrica²²⁸.

La pérdida de peso previa al procedimiento puede reducir el volumen del hígado y ayudar a mejorar los aspectos técnicos de la cirugía en los pacientes con una enfermedad del hígado agrandado o del hígado graso, y por lo tanto puede recomendarse antes de un procedimiento bariátrico²²⁸.

En los pacientes con diabetes, el control glucémico previo al procedimiento debe optimizarse utilizando un plan de atención integral para la diabetes que incluya patrones dietéticos saludables bajos en calorías, terapia de nutrición médica, actividad física y, según sea necesario, farmacoterapia.

Se debe obtener un panel de lípidos en ayunas en todos los pacientes con obesidad. Si se identifica dislipidemia, el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con las pautas de práctica clínica disponibles y actuales²²⁸.

Las candidatas a procedimientos bariátricos deben evitar el embarazo en el periodo previo al procedimiento y durante 12-18 meses después de la cirugía. Se debe informar a las mujeres que su estado de fertilidad podría mejorar después de un procedimiento bariátrico. Las mujeres que quedan embarazadas después de los procedimientos bariátricos deben ser asesoradas y monitoreadas para un aumento de peso apropiado, suplementos nutricionales y vigilancia de la salud fetal²²⁸.

Consecuencias médico-quirúrgicas

La incidencia de morbilidad y complicaciones después de los diversos procedimientos quirúrgicos bariátricos varía y depende del tipo de estudio, el procedimiento bariátrico específico realizado, la definición de la complicación aplicada y las características del paciente²²⁹.

La toma de decisiones compartida con respecto a la cirugía bariátrica para los pacientes con obesidad severa ha mejorado con más datos sobre los riesgos comparativos de las intervenciones, operaciones y hospitalizaciones posquirúrgicas. Los datos publicados actualmente sobre los riesgos perioperatorios a corto

plazo muestran un gradiente de seguridad, con un riesgo de mortalidad o resultados adversos que aumentan desde la banda gástrica ajustable a RYGB y luego procedimientos de malabsorción (es decir, derivación biliopancreática con o sin interruptor duodenal)²³⁰. Sin embargo, los datos emergentes a más largo plazo sugieren que la banda gástrica ajustable tiene una tasa de reoperación mucho más alta por razones que incluyen intolerancia al dispositivo y pérdida de peso fallida, lo que ha llevado a una disminución en el número de procedimientos de banda gástrica ajustable en todo el mundo²³¹.

En un centro de atención quirúrgica altamente especializado, las tasas de hospitalización acumuladas estimadas a los cinco años fueron bastante altas, aproximadamente un 30 y 40% para SG y RYGB, respectivamente. No se especificaron los motivos de estas hospitalizaciones, que pueden reflejar admisiones para controlar las complicaciones, pero también reflejar la atención para afecciones crónicas que pueden no haberse abordado previamente debido al exceso de peso (por ejemplo, reemplazo de articulaciones o reparación de hernia). Sin embargo, estas tasas globales de rehospitalización deben tenerse en cuenta en los procesos de toma de decisiones del paciente con respecto a la cirugía bariátrica, ya que pueden contribuir a la insatisfacción del paciente si las expectativas no se establecen adecuadamente²³².

Las operaciones bariátricas provocan una alteración permanente de la anatomía del paciente, lo que puede ocasionar complicaciones en cualquier momento durante el transcurso de la vida. Es relativamente raro que los pacientes conozcan los detalles anatómicos de su procedimiento quirúrgico, por lo que resulta útil obtener informes operativos previos relevantes para la cirugía bariátrica, si es posible.

Los procedimientos bariátricos son generalmente seguros y efectivos, pero pueden estar asociados con complicaciones serias, algunas de las cuales pueden ser fatales si no se abordan rápidamente. Las complicaciones tempranas incluyen fugas, estenosis, sangrado y eventos tromboembólicos venosos²³³. Una fuga anastomótica es la complicación más temida de cualquier procedimiento bariátrico, porque aumenta la morbilidad general al 61% y la mortalidad al 15%²³⁴. El sangrado postoperatorio, que requiere intervención, ocurre en hasta el 11% de los casos tanto en el RYGB como en el procedimiento con banda gástrica²³⁵. Afortunadamente, en el 85% de los pacientes es probable que se detenga sin intervención quirúrgica²³⁶.

La tasa de tromboembolismo venoso después de la operación bariátrica es baja, pero el embolismo pulmonar sigue siendo la causa más común de mortalidad después de estos procedimientos²³⁷. La mayoría ocurre tres semanas después del procedimiento, pero no hay indicación o consenso sobre la duración óptima de la prescripción de quimioprofilaxis. Existe un debate sobre el riesgo para estos pacientes, pero existe un consenso sobre cuáles son los pacientes de mayor riesgo de tromboembolismo: los que se someten a una operación bariátrica de revisión o procedimientos abiertos, los que tienen un IMC > 50 kg/m², aquellos que han sufrido una duración de la cirugía > 4 h, los que tienen estados hipercoagulables y aquellos con síndrome de hipovolemia²³⁸.

El RYGB da como resultado una alteración permanente de la anatomía, lo que proporciona el potencial de complicaciones únicas y puede confundir las opciones de tratamiento habituales. Después de descartar causas comunes de complicaciones no

bariátricas relacionadas con la operación (apendicitis, diverticulitis, etc.), las cuatro condiciones principales a considerar son: la enfermedad por cálculos biliares, la ulceración marginal, la hernia interna y la intususcepción²³³.

Los pacientes que han tenido una operación bariátrica desarrollan cálculos biliares con una incidencia más alta que la población promedio. Las alteraciones en la circulación enterohepática, los cambios hormonales asociados con la pérdida de peso y quizás el aumento de la estasis biliar contribuyen al desarrollo de colelitiasis²³⁹.

Poco menos del 5% de los pacientes desarrollan úlceras marginales después del RYGB. Por lo general, ocurre en o cerca de la anastomosis gastroyeyunal, aunque también se han descrito úlceras pépticas típicas en la primera porción del duodeno.

Los síntomas más frecuentes son el dolor epigástrico, que ocurre aproximadamente en el 57% de los pacientes, y el sangrado, en el 15%²⁴⁰.

Los especialistas en cirugía de urgencia pueden atender de manera segura a los pacientes bariátricos, incluidas muchas de las complicaciones relacionadas con su procedimiento de pérdida de peso. El umbral para operar en estos pacientes, en general, debe ser menor cuando se presentan con síntomas agudos, pero no sin comprender las circunstancias específicas.

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos para promover reducción de peso implican malabsorción y/o reducción de ácido gástrico, que conducen a una deficiencia de nutrientes y en consecuencia podrían desarrollarse complicaciones adicionales a largo plazo. De hecho, la cirugía bariátrica no sólo afecta a la homeostasis metabólica, sino que también tiene efectos pronunciados en los sistemas endocrinos distintos de los que participan exclusivamente en la función metabólica. También se ha demostrado que los ejes somatotrópico, corticotrópico y gonadal, así como la salud ósea, se ven afectados por los diversos procedimientos de reducción intensiva de peso²⁴¹.

En varios estudios se han explorado los cambios metabólicos después de la cirugía bariátrica, y su eficiencia para el tratamiento de la DM2 está bien establecida. La pérdida de peso rápida ofrece una alternativa segura y más efectiva para lograr un control glucémico sostenido en los pacientes diabéticos obesos en comparación con el tratamiento médico intensivo, que implica una disminución de las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas crónicas²⁴². Se ha informado una mejoría temprana y pronunciada en la sensibilidad a la insulina hepática después del RYGB, que podría estar relacionada con la restricción calórica en el periodo postoperatorio a corto plazo y la reducción de la grasa intrahepática. Además, se ha descrito una mejora en la sensibilidad periférica a la insulina, que ocurre más tarde, y su relación con la pérdida de peso sostenida²⁴³.

Se han presentado varias hipótesis para explicar la mejoría temprana en el metabolismo de los HCO después de la cirugía bariátrica, pero los mecanismos precisos para la resolución de la DM2 aún no se comprenden completamente. Entre los factores que podrían determinar estas mejoras, además de la restricción calórica y el exceso de nutrientes y la pérdida de peso asociada con la malabsorción de alimentos, se encuentran los cambios en la detección de nutrientes, las mejoras en la función del islote pancreático, la modulación de los mecanismos neurales y la secreción de hormonas gastrointestinales implicadas en energía y glucosa homeostasis (por ejemplo, GLP-1, PYY, colecistoquinina,

greлина²⁴⁴, glucagón²⁴⁵, niveles de obestatina²⁴⁶), la alteración en la circulación de adipocinas (disminución de leptina y aumento de adiponectina)²⁴⁷, la secreción de ácidos biliares o la modulación de la microbiota intestinal²⁴⁸.

La mayoría de los mecanismos propuestos para explicar las mejoras metabólicas tempranas que ocurren independientemente de la pérdida de peso están relacionados con la remodelación anatómica del tracto gastrointestinal, lo que resalta la relevancia del intestino en la regulación del metabolismo de HCO después de la cirugía para reducción de peso²⁴⁹.

La obesidad se asocia con una reducción funcional adquirida en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y en la respuesta de la GH al estímulo (por ejemplo, hipoglucemia inducida por insulina, arginina, arginina-GHRH, sueño o ejercicio), que es reversible después de una pérdida de peso significativa²⁵⁰. La disfunción adquirida en la secreción de la GH secundaria a la obesidad parece revertirse después de la cirugía bariátrica. El estado del eje somatotrópico podría constituir una herramienta útil para el seguimiento inicial y posterior a la cirugía como un marcador del éxito de ésta en términos de pérdida de peso y composición corporal^{241,251}.

Los trastornos asociados con la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) son más prevalentes entre los sujetos obesos que en la población general, como el síndrome de alimentación nocturna, el trastorno por atracón, el sueño y los trastornos hormonales, así como los síntomas psicológicos²⁵². Vale la pena mencionar que el tratamiento para la pérdida de peso en sujetos obesos con estos trastornos es menos exitoso que en individuos obesos sin ellos²⁵³. La activación del eje corticotrópico inducida por la obesidad se reduce después de la cirugía bariátrica y también puede ocurrir una normalización en los ritmos circadianos del HPA. Este efecto no se ha descrito para la restricción calórica, lo que podría agregar valor al uso de la cirugía para el tratamiento de la obesidad²⁴¹.

La disfunción gonadal asociada a la obesidad es una de las comorbilidades más frecuentes en las personas obesas que buscan perder peso (29% para las mujeres y 45% para los hombres)²⁵⁴. Se ha descrito ampliamente que la cirugía bariátrica conduce a una mejora en los niveles de globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y hormonas sexuales en los pacientes con obesidad mórbida, incluso más que el efecto solamente atribuible a la pérdida de peso²⁵⁵.

Se detecta un aumento en la concentración de SHBG y una modificación en los niveles séricos de estradiol después de cirugía bariátrica en hombres y mujeres. Esto podría deberse al efecto sobre la producción de estrógenos a partir de testosterona y precursores de esteroides mediados por la aromatasa (una enzima cuya mayor actividad se ha asociado con la enfermedad de la disfunción gonadal en la obesidad) en el tejido adiposo reducido después de la intervención²⁵⁶.

En un metaanálisis reciente se destaca que el PCOS y el hipogonadismo masculino asociado a la obesidad (MOSH) se encuentran entre las comorbilidades más comunes en los pacientes con obesidad severa que se han sometido a cirugía bariátrica (36 y 64%, respectivamente), y que generalmente se resuelven después de la intervención (96% de mujeres con PCOS y 87% de hombres con MOSH)²⁵⁷.

Se ha descrito ampliamente que los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D antes de la

operación, aunque no está claro si esta asociación está más estrechamente relacionada con la obesidad *per se* o con enfermedades relacionadas con la obesidad como la DM2²⁵⁸. En consecuencia, el hiperparatiroidismo secundario debido a la deficiencia de vitamina D también se ha informado ampliamente en la obesidad²⁵⁹. Por lo tanto, los cambios posquirúrgicos en el calcio y la vitamina D pueden conducir a la pérdida ósea, lo que aumenta el riesgo de fractura²⁶⁰. Concordantemente, el RYGB se asocia con pérdida ósea, como se refleja en la reducción de la densidad mineral ósea en varios sitios a los seis meses²⁶¹, un año²⁶² y dos años después de la cirugía²⁶³.

Aunque generalmente se considera que los beneficios contrarrestan con mucho los inconvenientes de la cirugía bariátrica, se necesitan otros estudios con criterios y diseño homogéneos, considerando otras consecuencias bariátricas además de los efectos metabólicos, así como el seguimiento cercano a largo plazo, para tener una visión general más amplia de las consecuencias de cada procedimiento bariátrico. Esto sería útil para las recomendaciones de intervención quirúrgica individualizadas en función de las diferentes comorbilidades de obesidad previas a la cirugía de cada paciente, así como para prevenir las complicaciones de la cirugía.

CONCLUSIONES

Es básico identificar las áreas de oportunidad del paciente para explicarle la importancia que tiene el control de peso a largo plazo y lo que conlleva no continuarlo.

Para el cambio de conducta y el empoderamiento del tratamiento, el profesional de la nutrición tendrá que resolver las dudas y solucionarlas en el momento.

Cuando los pacientes sean adultos mayores o con necesidades especiales, se llevará el tratamiento simultáneamente con un equipo multidisciplinario de salud (médicos, psicólogo, nutriólogo, preparadores físicos).

Se deberá establecer, de preferencia, metas alcanzables a corto tiempo y evaluar su cumplimiento para continuar con la siguiente meta mediante la motivación, haciendo énfasis en los avances y esfuerzo realizado.

Realizar frecuentemente una revisión de los parámetros de control (continuidad de la dieta, tiempo y tipo de actividad física realizada, peso, medición de circunferencias, consumo de medicamentos y frecuencia, medición de presión arterial y glucosa).

La obesidad mórbida se entiende como una afección de salud grave que resulta de una masa corporal anormalmente alta que se diagnostica con un IMC > 40 kg/m², un IMC de > 35 kg/m² con al menos una afección grave relacionada con la obesidad o pesar más de 45 kg sobre el peso considerado como normal.

La obesidad severa, mórbida, representa un fenotipo particular en el cual existe, sin duda, una importante participación genética, la cual ofrece un sustrato metabólico de gran vulnerabilidad que, al enfrentar ingestiones alimentarias desbalanceadas y ricas en calorías, por largo plazo determinan una acumulación progresiva de grasa que, a su vez, determina disfunción endocrina múltiple que contribuye a la presentación de signos y síntomas clínicos específicos y un incremento progresivo de los riesgos metabólicos y cardiovasculares, los cuales se presentan como una consecuencia fatalmente inevitable y se agravan con elementos

de inflamación crónica y de estrés oxidativo. Los pacientes se vuelven relativamente resistentes a las intervenciones nutricionales, merced a una reducción del gasto metabólico basal que se presenta a corto plazo como respuesta a la restricción calórica. Este cuadro, de por sí grave, se presenta con una reducción eventual de la respuesta inmune a los agresores externos y una discapacidad locomotora que agravan severamente la circunstancia mórbida.

La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para la pérdida de peso sostenida en pacientes con obesidad mórbida. El reordenamiento quirúrgico y la restricción conducen a un aumento de las hormonas incretinas que resultan en una mayor saciedad, una mejor sensibilidad a la insulina y una pérdida de peso profunda que conduce a la reducción de la DM2, la apnea obstructiva del sueño, la esteatosis hepática, la inflamación y la fertilidad mejorada, incluso en pacientes con PCOS. Sin embargo, la cirugía bariátrica puede provocar la pérdida ósea debido a la posible deficiencia de vitamina D, la descarga mecánica de la pérdida de peso y un cambio en la secreción hormonal, como una reducción de la leptina y el estrógeno que puede ser más pronunciado en las mujeres que pueden ser perimenopáusicas²⁶⁴.

La presente revisión pretende exponer una serie de datos y reflexiones de la cirugía de la reducción de peso desde una perspectiva esencialmente médica para tener mejores datos, orientados sobre todo a la correcta selección de los candidatos a cirugía bariátrica, variable que determina, finalmente, no solamente el éxito del procedimiento seleccionado, sino la prevención y terapia oportuna de las características clínicas que son modificadas por los diferentes procedimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65.
2. Sobrepeso y obesidad infantiles. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
3. Hernández-Cordero S, Cuevas-Nasu L, Morán-Ruán MC, et al. Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):1-9.
4. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, et al. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Pub Mex.* 2018;60(3):244-53.
5. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-57.
6. Hilbert A, Ried J, Schneider D, et al. Primary prevention of childhood obesity: An interdisciplinary analysis. *Obes Facts.* 2008;1(1):16-25.
7. Ojeda-Rodríguez A, Zazpe I, Morell-Azanza L, et al. Improved diet quality and nutrient adequacy in children and adolescents with abdominal obesity after a lifestyle intervention. *Nutrients.* 2018;10:E1500.
8. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl.4:S164-92.
9. Vogel L, Twells LK, Newhook LA, et al. Recommendations for growth monitoring, and prevention and management of overweight and obesity in children and youth in primary care. *CMAJ.* 2015;126(6):1314-33.
10. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, et al. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Prevention and Treatment of Pediatric Overweight and Obesity. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(10):1375-94.
11. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, et al. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1307-17.
12. Alpizar M, Frydman TD, Reséndiz-Rojas J de J, et al. Fat Mass Index (FMI) as a Trustworthy Overweight and Obesity Marker in Mexican Pediatric Population. *Children.* 2020;7(3):19.

13. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. *Cell*. 2007;131(2):242-56.
14. Choe SS, Huh JY, Hwang JJ, et al. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:1-16.
15. González Jiménez E. Composición corporal: Estudio y utilidad clínica. *Endocrinol y Nutr*. 2013;60(2):69-75.
16. Alpizar M, Peschard V-G, Escalante-Araiza F, et al. Smoothed Body Composition Percentiles Curves for Mexican Children Aged 6 to 12 Years. *Children*. 2017;4(12):112.
17. McConnell-Nzungu J, Naylor PJ, Macdonald H, et al. Classification of obesity varies between body mass index and direct measures of body fat in boys and girls of Asian and European ancestry. *Meas Phys Educ Exerc Sci*. 2018;22(2):154-66.
18. Torres Tamayo M, Estela B, Herrera A, et al. Consenso de expertos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):1-28.
19. Mason C, Katzmarzyk PT. Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. *Obesity*. 2009;17(9):1789-95.
20. Fernández JR, Redden DT, Pietrobello A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44.
21. Fao J, Consultation UNUE. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull*. 2005;26(1):166.
22. Ho M, Garnett SP, Baur L, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: Systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130(6).
23. Okely AD, Collins CE, Morgan PJ, et al. Multi-site randomized controlled trial of a child-centered physical activity program, a parent-centered dietary-modification program, or both in overweight children: The HIKCUPS study. *J Pediatr*. 2010;157(3):388-94.
24. Pamungkas RA, Chamroonsawasdi K. Home-based interventions to treat and prevent childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(4).
25. Velázquez-López L, Santiago-Díaz G, Nava-Hernández J, et al. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2014;14(1).
26. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *J Pediatr*. 2003;142(3):253-8.
27. Krebs NF, Gao D, Gralla J, et al. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. *J Pediatr*. 2010;157(2):252-8.
28. Andela S, Burrows TL, Baur LA, et al. Efficacy of very low-energy diet programs for weight loss: A systematic review with meta-analysis of intervention studies in children and adolescents with obesity. *Obes Rev*. 2019;20(6):871-82.
29. Walsh SM, Palmer W, Welsh JA, et al. Challenges and successes of a multidisciplinary pediatric obesity treatment program. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(6):780-5.
30. West F, Sanders MR, Cleghorn GJ, et al. Randomised clinical trial of a family-based lifestyle intervention for childhood obesity involving parents as the exclusive agents of change. *Behav Res Ther*. 2010;48(12):1170-9.
31. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública e Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de resultados. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
32. Lugones-Botell M, Ramírez-Bermúdez M. Arte y Obesidad. Apuntes sobre el tema. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2007;23(2):1-4.
33. Lucie DA, Cortés VF, Ibarra MS. Obesidad: Trascendencia y repercusión médico-social. *Rev Esp Med Quir*. 2009;14(4):191-201.
34. Berdasco Gómez A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. *Revista Cubana Aliment Nutr*. 2002;16(2):146-52.
35. Carbajal A, Sierra JL, López-Lora L, et al. Proceso de atención nutricional: elementos para su implementación y uso por los profesionales de la Nutrición y la Dietética. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2020;24(2):172-86.
36. Barrera-Cruz A, Ávila-Jiménez L, Cano-Pérez E, et al. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):344-57.
37. WHO Obesity; Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation on Obesity 2000.
38. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Secretaría de Salud. 2.ª ed. 2011.
39. Escobar-Duque ID, Sánchez-Vanegas G, Aldana-Parra F, et al. Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Univ Med*. 2017;58(2):1-19.
40. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad; Secretaría de Gobierno; Diario Oficial de la Federación. DOF: 18/05/2018.
41. Vargas ZM, Lancheros PL, Barrera PMP. Gasto energético en reposo y composición corporal en adultos. *Rev Fac Med*. 2011;59(1):43-58.
42. Blasco-Redondo R. Gasto energético en reposo. Métodos de Evaluación y Aplicaciones. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2015;21(Supl 1):243-51.
43. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019. *Med Clin*. 2020.
44. Brown J, Isaacs J. Nutrición en las diferentes etapas de la vida. México: McGraw Hill Interamericana; 2014.
45. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*. 2015;100:342-62.
46. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, et al. Prevention of overweight and obesity in adult populations: a systematic review. *CMAJ*. 2019;2(4):E268-72.
47. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):246-52.
48. Wilding JPH. Beyond lifestyle interventions: exploring the potential of anti-obesity medications in the UK. *Clin Obes*. 2018;8(3):211-25.
49. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203.
50. Colman E. Food and drug administration's obesity drug guidance document: a short history. *Circulation*. 2012;125:2156-64.
51. Sonnenberg G, Matfin G, Reinhardt RR. Drug treatments for obesity: where are we heading and how do we get there? *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2007;7:111-8.
52. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control. EMA/CHMP/311805/2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf.
53. Cunningham JW, Wiviott SD. Modern obesity pharmacotherapy: weighing cardiovascular risk and benefit. *Clin Cardiol*. 2014;37:693-9.
54. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, et al. New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2013;8:655-71.
55. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311:74-86.
56. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:30-9.
57. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2180-93.
58. Capozzi ME, Di Marchi RD, et al. Targeting the incretin/glucagon system with triagonist sotretat diabetes. *Endocr Rev*. 2018;39:719-38.
59. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:1-19.
60. Rodgers RJ, Tschop MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):621-6.
61. Cheung B, Cheung TT, Samranayake NS. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4:171-81.
62. Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;48:115-7.
63. Cohen PA, Goday A, Swann JP. The return of rainbow diet pills. *Am J Public Health*. 2012;102:1676-86.
64. Elangbam CS. Review paper: current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns. *Vet Pathol*. 2009;46(1):10-24.
65. Fishman AP. Aminorextofen/phen: an epidemic foretold. *Circulation*. 1999;99:156-61.
66. Hauner H, Hastreiter L, Werdier D, et al. Efficacy and safety of cathine (norpseudoephedrine) in the treatment of obesity: a randomized dose-finding study. *Obes Facts*. 2017;10:407-19.
67. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, et al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valvulopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:719-24.
68. Mersfelder TL. Phenylpropranolamine and stroke: the study, the FDA ruling, the implications. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(3):208-9, 213-9, 223.
69. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med*. 2001;161:1814-24.

70. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, et al. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:262-73.
71. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(Suppl 1):S13-8.
72. Rodgers RJ, Tschop MH, Wilding JP. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech.* 2012;5:621-6.
73. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes.* 2011;2011:179674.
74. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, et al. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2008;3:187-93.
75. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2007;370:1706-13.
76. Proietto J, Rissanen A, Harp JB, et al. A clinical trial assessing the safety and efficacy of the CB1R inverse agonist taranabant in obese and overweight patients: low-dose study. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:1243-54.
77. Chorvat RJ, Berbaum J, Seriaci K, et al. JD-5006 and JD-5037: peripherally restricted (PR) cannabinoid-1 receptor blockers related to SLV-319 (bipinabant) as metabolic disorder therapeutics devoid of CNS liabilities. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22:6173-80.
78. Lean ME. Sibutramine—a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(Suppl 1):S30-6.
79. Poston WS, Foreyt JP. Sibutramine and the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:633-42.
80. Bosello O, Carruba MO, Ferrannini E, et al. Sibutramine lost and found. *Eat Weight Disord.* 2002;7:161-7.
81. Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:321-34.
82. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prev. of weigh regain in obese patients. *Lancet.* 1998;352(9123):167-72.
83. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7:e39062.
84. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to life style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
85. Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:12-24.
86. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD004094.
87. VIVUS Announces Availability Of Once Daily Qsymia™ (Phentermine And Topiramate Extended-Release) Capsules CIV. 2012. Disponible en: <https://ir.vivus.com/news-releases/news-release-details/vivus-announces-availability-once-daily-qsymiatm-phentermine-and>.
88. Bray GA. Drug insight: appetite suppressants. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:89-95.
89. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs.* 2005;65:1391-418.
90. QSYMIA (phentermine/topiramate extended release). Mountain View, CA; Vivus Pharmaceuticals; 2014. Disponible en: <https://qsymia>.
91. TOPAMAX (topiramate). Titusville, NJ; Janssen Pharmaceuticals; 2014. Disponible en: <http://www.topamax.com/sites/default/files/topamax.pdf#zoom=100>.
92. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity.* 2012;20:330-42.
93. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:1341-52.
94. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):S102-38.
95. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:297-308.
96. ADIPEX-P (phentermine). Plainsboro, NJ; Teva Pharmaceuticals; 2012. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/085128s0651bl.pdf.
97. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagonlike peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379:69-72.
98. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373:11-22.
99. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409.
100. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79-132.
101. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(11):2278-88.
102. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27:75-86.
103. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013;37(11):1443-51.
104. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
105. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19:1424-45.
106. Svensson CK, Larsen JR, Vedtofte L, et al. One-year follow-up on liraglutide treatment for prediabetes and overweight/obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139:26-36.
107. Sharma A, Ambrosy AP, DeVore AD, et al. Liraglutide and weight loss among patients with advanced heart failure and a reduced ejection fraction: insights from the FIGHT trial. *ESC Heart Fail.* 2018;5:1035-43.
108. Iepson EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like-peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab.* 2018;28:23-32.e3.
109. WELLBUTRIN (bupropion). Research Triangle Park, NC; GlaxoSmithKline; 2014. Disponible en: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Wellbutrin_Tablets/pdf/WELLBUTRIN-TABLETS-PI-G.PDF.
110. REVIA (naltrexone). Pomona, NY; Duramed Pharmaceuticals; 2013. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018932s0171-bl.pdf.
111. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4898-906.
112. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:935-43.
113. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:990-1004.
114. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;315:2424-34.
115. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Behavioral modification and lorcaserin for weight and obesity management (BLOOM) study group. Multi-center, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010;363:245-56.
116. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *CJD.* 2019;43(2):136-45.
117. Krents AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:558-70.
118. Andreyeva T, Sturm R, Ringel JS. Moderate and severe obesity have large differences in health care costs. *Obes Res.* 2004;12(12):1936-43.
119. World Health Organization. The use and interpretation of anthropometry. Ginebra: WHO; 1995.
120. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation —A Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956;21:811-8.
121. Guerrini A. Obesity and Depression in the Enlightenment: The Life and Times of George Cheyne. University of Oklahoma Press, Norman; 2000.
122. Osler W. The Principle and Practice of Medicine. Birmingham: Classics of Medicine Library; 1978.
123. Eknoyan G. A history of obesity or how what was good became ugly and then bad. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2006;13(4):421-7.
124. Dublin LI, Lotka AJ. Twenty-Five Years of Health Progress: A Study of the Mortality Experience Among Industrial Policyholders of the Metropolitan Life Insurance Company 1911-1935. Nueva York: Metropolitan Life Insurance Company; 1937.

125. Ideal weight for women. Statistical bulletin of the Metropolitan Life Insurance Company; 1943.
126. Ideal weights for men. Statistical Bulletin of the Metropolitan Life Insurance Company; 1942. p. 6-8.
127. New weight standards for men and women. Statistical Bulletin-Metropolitan Life Insurance Company; 1959. p. 1-4.
128. Build and Blood Pressure Study. Chicago, Ill: Society of Actuaries; 1959. p. 1.
129. Metropolitan height and weight tables. Statistical Bulletin of the Metropolitan Life Insurance Company; 1983. p. 1-19.
130. Build Study 1979. Chicago, Ill: Society of Actuaries and Associations of Life Insurance Medical Directors; 1980.
131. Obesity in perspective. En: Fogarty International Center. Series on Preventive Medicine. Bray G, editor, vol. 2. DHEW Publication no (NIH) 75-708, part 1, 1975.
132. Health implications of obesity: National Institutes of Health consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1985;103(1):147-51.
133. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:71-82.
134. Aylwin S, Al-Zaman Y. Emerging concepts in the medical and surgical treatment of obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:229-59.
135. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, et al. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ.* 2011;183:E1059-66.
136. Kuk JL, Ardern CI, Church TS, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36:570-6.
137. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):161.
138. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006;368(9536):666-78.
139. Prospective Studies Collaboration. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
140. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003;289:187-93.
141. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
142. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84.
143. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):614-25.
144. Hall KD, Chow CC. Why is the 3500 kcal per pound weight loss rule wrong?. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(12):1614.
145. Ochner CN, Tsai AG, Kushner RF, et al. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):232-4.
146. Westterterp KR. Metabolic adaptations to over--and underfeeding--still a matter of debate? *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(5):443-5.
147. Camps SG, Verhoef SP, Westterterp KR. Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):990-4.
148. Lecoultré V, Ravussin E, Redman LM. The fall in leptin concentration is a major determinant of the metabolic adaptation induced by caloric restriction independently of the changes in leptin circadian rhythms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1512-6.
149. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 1995;332(10):621-8.
150. Williams RA, Roe LS, Rolls BJ. Comparison of three methods to reduce energy density. Effects on daily energy intake. *Appetite.* 2013;66:75-83.
151. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(1):64-76.
152. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, et al. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol.* 2015;6:27.
153. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):584-97.
154. De Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res.* 1997;5:622-31.
155. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314(4):193-8.
156. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2339-50.
157. Zamanian-Azodi M, Vafaei R, Azodi T, et al. Molecular approaches in obesity studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(Suppl 1):S23-31.
158. Paquot N, De Flines J, Rorive M. Obesity: a model of complex interactions between genetics and environment. *Rev Med Liege.* 2012;67(5-6):332-6.
159. Wang J, Li D, Dangott LJ, et al. Proteomics and its role in nutrition research. *J Nutr.* 2006;136(7):1759-62.
160. Peinado JR, Pardo M, de la Rosa O, et al. Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics.* 2012;12(4-5):607-20.
161. Renes J, Mariman E. Application of proteomics technology in adipocyte biology. *Mol Biosyst.* 2013;9(6):1076-91.
162. Godínez GSA, Marmolejo OGE, Márquez RE, et al. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002;10(3):121-7.
163. Godínez-Gutiérrez SA, Valerdi-Contreras L. Obesidad: Resistencia endocrina múltiple. *Rev Endocrinol Nutr.* 2012;20(4):152-68.
164. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'i H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851-63.
165. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):223-36.
166. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-85.
167. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85-97.
168. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17034.
169. González-Muniesa P, Garcia-Gerique L, Quintero P, et al. Effects of Hyperoxia on Oxygen-Related Inflammation with a Focus on Obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:8957827.
170. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607.
171. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;285(1-2):10-8.
172. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol.* 2005;186:251-71.
173. Freeman L, Hewison M, Hughes SV, et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 permits regulation of glucocorticoid bioavailability by human dendritic cells. *Blood.* 2005;106:2042-9.
174. Baudrand BR, Arteaga UE, Moreno GM. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Med Chile.* 2010;138:1294-301.
175. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (2005).* 2011;35:971-81.
176. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4145-50.
177. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):956-66.
178. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, et al. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4117-24.
179. Caleyachetty R, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1429-37.
180. Gulliford MC, Charlton J, Prevost T, et al. Costs and Outcomes of Increasing Access to Bariatric Surgery: Cohort Study and Cost-Effectiveness Analysis Using Electronic Health Records. *Value Health.* 2017;20(1):85-92.
181. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844-55.
182. Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-loss maintenance--mind over matter? *N Engl J Med.* 2010;363(22):2159-61.
183. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367(8):695-704.
184. Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-87.
185. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;347:f5934.

186. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219-34.
187. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015;313:62-70.
188. Booth HP, Khan O, Fildes A. Changing epidemiology of bariatric surgery in the UK: cohort study using primary care electronic health records. *Obes Surg*. 2016;26:1900-5.
189. Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P. Bariatric surgery can lead to net cost savings to health care systems: results from a comprehensive European decision analytic model. *Obes Surg*. 2015;25:1559-68.
190. Maciejewski ML, Arterburn DE. Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA*. 2013;310:742-3.
191. Booth HP, Prevost AT, Wright AJ. Effectiveness of behavioral weight loss interventions delivered in a primary care setting: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014;31:643-53.
192. Tavares A, Viveiros F, Cidade C, et al. Bariatric surgery: epidemic of the XXI century. *Acta Med Port*. 2011;24(1):111-6.
193. Dietz WH. The response of the US Centers for Disease Control and Prevention to the obesity epidemic. *Annu Rev Public Health*. 2015;36:575-96.
194. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. 1954;140(3):439-48.
195. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*. 1967;47(6):1345-51.
196. Griffen WO Jr, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977;186(4):500-9.
197. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg*. 1994;4(4):353-7.
198. Baker MT. The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin North Am*. 2011;91(6):1181-viii.
199. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1263-82.
200. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med*. 2006;57:243-64.
201. Pilkington TR, Gazet JC, Ang L, et al. Explanations for weight loss after ileojejunol bypass in gross obesity. *Br Med J*. 1976;1(6024):1504-5.
202. Condon SC, Janes NJ, Wise L, et al. Role of caloric intake in the weight loss after jejunoleal bypass for obesity. *Gastroenterology*. 1978;74(1):34-7.
203. Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1845-53.
204. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1438-42.
205. Hofsø D, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):231-8.
206. Del Genio F, Alfonsi L, Marra M, et al. Metabolic and nutritional status changes after 10% weight loss in severely obese patients treated with laparoscopic surgery vs integrated medical treatment. *Obes Surg*. 2007;17(12):1592-8.
207. Kenler HA, Brolin RE, Cody RP. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(1):87-92.
208. Rehfeld JF. A centenary of gastrointestinal endocrinology. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):735-41.
209. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006;243(1):108-14.
210. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med*. 2009;20(Suppl 2):S303-8.
211. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(2):E447-53.
212. Alam ML, Van der Schueren BJ, Ahren B, et al. Gastric bypass surgery, but not caloric restriction, decreases dipeptidyl peptidase-4 activity in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):378-81.
213. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1263-82.
214. Vincent RP, le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(2):173-9.
215. Bose M, Teixeira J, Olivan B, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes*. 2010;2(1):47-55.
216. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2005;54(8):2390-5.
217. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):912-7.
218. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*. 2010;50:185-205.
219. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-30.
220. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg*. 2008;18(9):1089-96.
221. Roth CL, Reinehr T, Schemthaler GH, et al. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2009;19(1):29-35.
222. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393-411.
223. Cullivan DM, Cooney RN, Stanley B, et al. Apolipoprotein A-IV, a putative satiety/antiatherogenic factor, rises after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(1):46-52.
224. Weiss H, Labeck B, Klocker J, et al. Effects of adjustable gastric banding on altered gut neuropeptide levels in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2001;11(6):735-9.
225. Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio TM, et al. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg*. 1990;211(6):763-70.
226. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-5.
227. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.
228. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists—executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-59.
229. Finks JF, Kole KL, Yenumula PR, et al. Michigan Bariatric Surgery Collaborative for the Center for Healthcare Outcomes and Policy. Predicting risk for serious complications with bariatric surgery: results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Ann Surg*. 2011;254(4):633-40.
230. Khorgami Z, Andalib A, Aminian A, et al. Predictors of readmission after laparoscopic gastric bypass and sleeve gastrectomy: a comparative analysis of ACS-NSQIP database. *Surg Endosc*. 2016;30(6):2342-50.
231. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg*. 2018;153(5):427-34.
232. Corcoulas A, et al. Interventions and Operations 5 Years After Bariatric Surgery in a Cohort From the US National Patient-Centered Clinical Research Network Bariatric Study. *JAMA Surg*. 2020;155(3):194-204.
233. Lim R, Beekley A, Johnson DC, et al. Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2018;3:e000219.
234. Edwards MA, Jones DB. Anastomotic leak following antecolic versus retrocolic laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007;17:292-7.
235. Doumouras AG, Saleh F, Hong D. 30-Day readmission after bariatric surgery in a publicly funded regionalized center of excellence system. *Surg Endosc*. 2016;30:2066-72.
236. Mehran A, Szomstein S, Zundel N, et al. Management of acute bleeding after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2003;13:842-7.
237. Jamal MH, Corcelles R, Shimizu H, et al. Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multi-institutional referral center experience. *Surg Endosc*. 2015;29(2):376-80.
238. Finks JF, English WJ, et al. Michigan Bariatric Surgery Collaborative, Center for Healthcare Outcomes and Policy. Predicting risk for venous thromboembolism with bariatric surgery: results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Ann Surg*. 2012;255:1100-4.
239. Coupaye M, Calabrese D. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:681-5.
240. Coblign UK, Goucham AB, et al. Development of ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass, incidence, risk factors, and patient presentation: a systematic review. *Obes Surg*. 2014;24:299-309.

241. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, et al. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:626.
242. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-13.
243. Bojsen Møller KN, Dirksen C, Jørgensen NB, et al. Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux en Y gastric bypass. *Diabetes*. 2014;63:1725-37.
244. Santiago-Fernández C, García-Serrano S, Tome M, et al. Ghrelin levels could be involved in the improvement of insulin resistance after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:355-62.
245. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2016;77:28-37.
246. Wang JL, Xu XH, Zhang XJ, et al. The role of obestatin in roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:470-7.
247. Adami GF, Gradaschi R, Andraghetti G, et al. Serum leptin and adiponectin concentration in type 2 diabetes patients in the short and long term following Biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2016;26:2442-8.
248. Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, et al. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:43-56.
249. Haluzik M, Kratochvílová H, Haluzíková D, et al. Gut as an emerging organ for the treatment of diabetes: focus on mechanism of action of bariatric and endoscopic interventions. *J Endocrinol*. 2018;237:R1-17.
250. Rasmussen MH. Obesity, growth hormone and weight loss. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:147-53.
251. Edén Engström B, Burman P, Holdstock C, et al. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity—and a comparison with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:53-9.
252. Kumari M, Chandola T, Brunner E, et al. A nonlinear relationship of generalized and central obesity with diurnal cortisol secretion in the Whitehall II study. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95:4415-23.
253. Yanovski SZ. Binge eating disorder: current knowledge and future directions. *Obes Res*. 1993;1:306-24.
254. Moore RH, Sarwer DB, Lavenberg J, et al. Relationship between sexual function and quality of life in persons seeking weight reduction. *Obesity*. 2013;21:1966-74.
255. Luconi M, Samavat J, Seghieri G, et al. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index? *Fertil Steril*. 2013;99:1872-9.
256. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S116-24.
257. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of "obesity-associated gonadal dysfunction" in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:390-408.
258. Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E591-5.
259. Hamoui N, Kim K, Anthonie G, et al. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg*. 2003;138(8):891-7.
260. Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, et al. Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. *Bone Rep*. 2018;8:57-63.
261. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, et al. Effects of gastric bypass surgery on bone mass and microarchitecture occur early and particularly impact postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018;v33:975-86.
262. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012;22:1287-92.
263. Shanbhogue VV, Støving RK, Frederiksen KH, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:685-93.
264. Casimiro I, Sam S, Brady MJ. Endocrine implications of bariatric surgery: a review on the intersection between incretins, bone, and sex hormones. *Physiol Rep*. 2019;7(10):e14111.

Dislipidemias

Marco Antonio Melgarejo Hernández, María Victoria Landa Anell, Fabiola Mabel del Razo Olvera y Carlos Alberto Aguilar Salinas

INTRODUCCIÓN

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas cuyo origen común es tener concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas. En la clínica se pueden clasificar por síndromes que comprenden etiologías primarias y secundarias, por lo que, dependiendo de su origen, pueden tener diferentes niveles de riesgo cardiovascular. Se pueden detectar midiendo las concentraciones sanguíneas de los lípidos séricos e identificar los valores anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol de alta densidad (C-HDL). Con esta información podemos iniciar el escrutinio de una dislipidemia e identificar las probables lipoproteínas responsables de la anormalidad y su probable origen. La importancia de establecer su etiología se debe a que ésta nos permite evaluar el riesgo de causar un evento cardiovascular y/o pancreatitis. También se debe tomar en cuenta que algunas de ellas se asocian con una mayor incidencia de diabetes y enfermedades crónico-degenerativas. Por lo tanto, su búsqueda intencionada en estas enfermedades, así como su tratamiento, es una estrategia útil y costo-efectiva en la prevención. Su manejo oportuno puede alterar notablemente su historia natural y, por lo tanto, la morbilidad y mortalidad cardiovascular¹⁻⁴.

GENERALIDADES SOBRE LAS DISLIPIDEMIAS

El término dislipidemias incluye un grupo heterogéneo de etiologías primarias estrechamente relacionadas con las condiciones de salud secundarias, que en algunos casos son detonante o exacerban la condición origen, sumando, a su vez, factores inherentes del individuo y factores ambientales, lo que da lugar a diferentes grados de riesgo cardiovascular, esquematizados en la figura 1¹. Su estudio clínico no es complejo, aunque implica retos para el clínico, ya que se requiere un protocolo estructurado para su diagnóstico. Los resultados obtenidos generan información útil sobre el pronóstico y tratamiento a seguir de manera certera.

Para poder comprender por qué las dislipidemias son parte de la fisiopatología de la aterosclerosis es necesario tener una vista general del metabolismo de las lipoproteínas⁵.

LIPOPROTEÍNAS

Debido a que los lípidos (triglicéridos y ésteres de colesterol) son insolubles en medios acuosos como el plasma sanguíneo, el proceso evolutivo solucionó este inconveniente y nos dotó de los

factores de transcripción, enzimas y cofactores necesarios para formar partículas esféricas que son hidrofílicas en su parte externa y que en su región central transportan a los lípidos hidrofóbicos. Estas partículas se denominan lipoproteínas^{1,2}.

Las lipoproteínas son partículas complejas que a lo largo de su superficie contienen diversas proteínas (apolipoproteínas [apo]), las cuales modulan su catabolismo a su paso por el plasma sanguíneo y su interacción con enzimas, cofactores, adición o remoción de apo, o su unión a receptores específicos en órganos y tejidos blanco a los cuales transportan los lípidos que se encuentran en su interior. Las lipoproteínas también colectan los lípidos de los tejidos periféricos para ser transportados al hígado y ser eliminados por la bilis⁵.

El metabolismo de las lipoproteínas depende en un alto porcentaje del tipo de apo que contienen. Éstas se clasifican de acuerdo con su densidad. En la tabla 1 se muestra un panorama general de sus principales características⁵.

Las lipoproteínas comprenden dos clases principales –las que en su constitución mayoritariamente contienen la apolipoproteína B (apoB) y las que contienen la apolipoproteína A-I (apoA-I)– y cada una de ellas tiene subdivisiones^{1,2}.

La función más importante de las apoB es transportar los lípidos (en mayor cantidad triglicéridos) del intestino y del hígado hacia el resto de los órganos. La densidad a la que flotan es baja, motivo por el cual se conocen como lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein* [VLDL]) o de baja densidad (*low density lipoprotein* [LDL])^{4,5}.

Por otra parte, el transporte reverso del colesterol es realizado por las lipoproteínas que contienen la apoA-I, llevando lípidos de los tejidos periféricos hacia el hígado para ser eliminado por la bilis. Éstas flotan a densidades mayores que las lipoproteínas que contienen la apoB, debido a que tienen un alto contenido proteico, por ello se conocen como lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoprotein* [HDL]). Por lo tanto, las lipoproteínas producidas por el hígado (VLDL) son las partículas precursoras de densidad intermedia (*intermediate density lipoprotein* [IDL]), y éstas, a su vez, de las LDL⁵⁻⁷.

En el caso de las lipoproteínas producidas en el intestino (quilomicrones), su producto final son los remanentes. Por otro lado, las apoB no se pueden transferir entre las lipoproteínas debido a que son insolubles en medios acuosos, por eso cada lipoproteína contiene una apoB. Esto es de suma importancia en la práctica clínica, ya que la medición de su concentración nos permite estimar el número de partículas circulantes y que potencialmente pueden atravesar el endotelio y depositarse en las placas de aterosclerosis⁵. Todas las lipoproteínas circulantes en el torrente sanguíneo interactúan con enzimas lipolíticas, independientemente

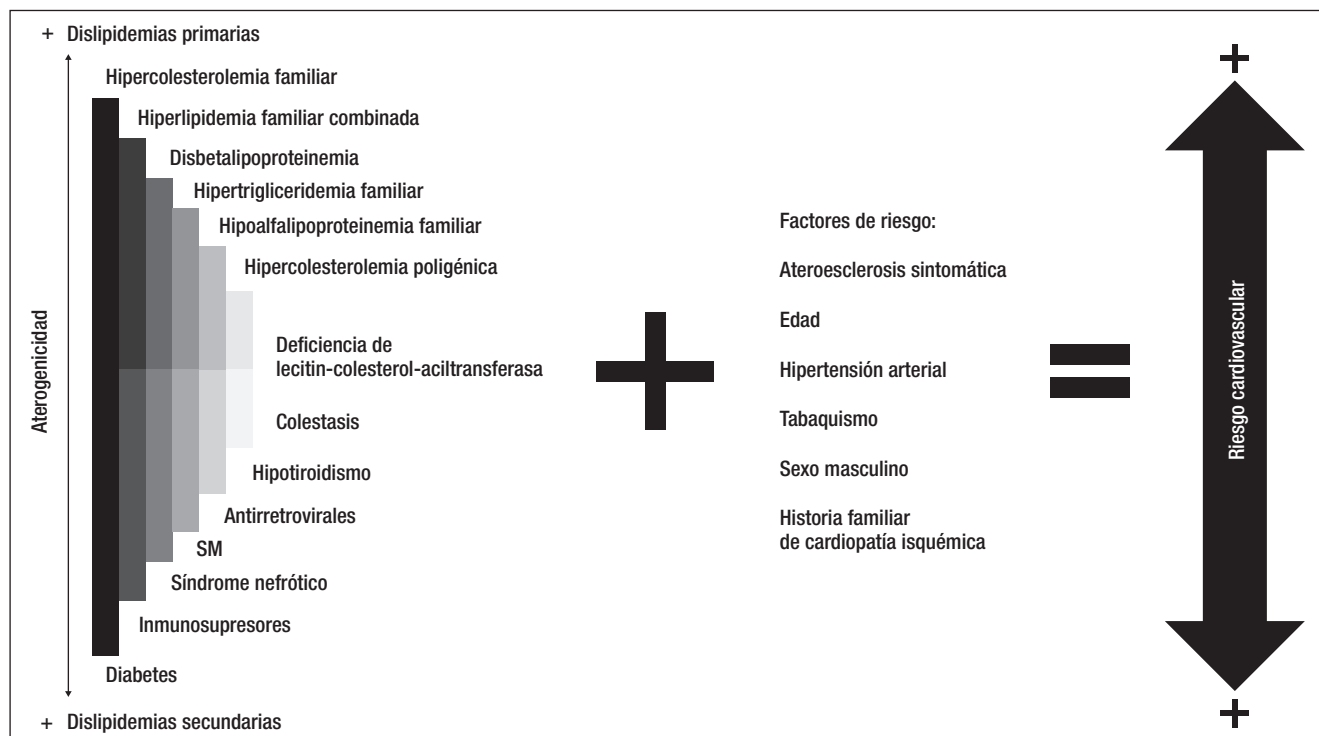


Figura 1. Dislipidemias primarias, secundarias y factores de riesgo cardiovascular¹.

del origen de cada una de ellas. Esta acción disminuye gradualmente la cantidad de triglicéridos que contienen en su interior y, por otro lado, aumenta el contenido de colesterol transferido por otras lipoproteínas mediante la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). La velocidad con la que las lipoproteínas pierden o adquieren lípidos depende de la presencia de otras apoproteínas en su superficie, cambiando su estructura, densidad y contenido de lípidos, y por lo tanto, el nivel del riesgo cardiovascular que éstas confieren⁸.

METABOLISMO

Metabolismo de las lipoproteínas que contienen la apoproteína B

- Vía exógena: permite el transporte de los lípidos que consumimos de la dieta hacia los órganos donde serán utilizados o almacenados (como el hígado, músculo estriado, tejido adiposo y resto de órganos periféricos). Este proceso se inicia en el intestino. La estructura de la lipoproteína formada en el intestino contiene ApoB-48. Esta apoproteína tiene mayor capacidad para transportar triglicéridos y un catabolismo acelerado comparado con el de las lipoproteínas endógenas formadas en el hígado (ApoB-100)¹.

Los quilomicrones son sintetizados en el intestino y su catabolismo da lugar a los remanentes de quilomicrones. Los triglicéridos y el colesterol provenientes de la digestión de los alimentos de la dieta se absorben en los enterocitos en forma de ácidos grasos, glicerol y colesterol libre. Éstos son transportados a través de la membrana del enterocito por los transportadores ABCG5,

ABCG8, ABCA1 y la proteína 1 similar a la proteína de Nieman-Pick C1 (NPC1L1)⁹⁻¹¹. En el estudio sobre el metabolismo y absorción del colesterol se han obtenido resultados interesantes; por ejemplo, las mutaciones en ABCG5 y ABCG8 son causa de la sitosterolemia (enfermedad caracterizada por depósitos de esteroides de origen vegetal en los tendones) y lo indispensable del transportador NPC1L1 para la acción de la ezetimiba; por ello se cree que regula la absorción de colesterol¹¹.

La principal apo de los quilomicrones es la apoB-48, así como pequeñas cantidades de la apoA-I y la apoA-IV. Una modificación postranscripcional del ARN mensajero de la apoB-100 da lugar a la apoB-48, lo que le permite almacenar mayor cantidad de triglicéridos en el interior de la lipoproteína; sin embargo, pierde la región de la proteína que codifica para el receptor de las LDL (LDL-R). Por esta razón, la depuración de los quilomicrones depende de la presencia de otras apoproteínas (apoE)⁵.

- Vía endógena: transporta los lípidos producidos en el hígado a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas formadas en este órgano son las VLDL, y su catabolismo da lugar a las IDL y LDL. El aumento en la acumulación de algunas de estas subclases se asocia a mayor riesgo cardiovascular¹. La apoproteína principal de estas lipoproteínas es la apoB-100. La secreción hepática de lipoproteínas depende de la cantidad de lípidos que contiene el hepatocito. Las VLDL son un grupo heterogéneo de partículas, motivo por el cual se han dividido en subclases dependiendo de su contenido de triglicéridos: las de tipo 1 son las más grandes y las precursoras de las subclases LDL pequeñas y densas; las de los tipos 2 y 3 tienen una densidad mayor y una menor proporción de triglicéridos, y su catabolismo

Tabla 1. Características de las lipoproteínas^{1,2,5}

	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	Triglicéridos (%)	Éster de colesterol (%)	Fosfolípidos (%)	Colesterol (%)	Apolipoproteína principal
Quilomicrones	< 0.95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	ApoB-48
VLDL	0.95-1.006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	ApoB-100
IDL	1.006-1.019	25-30	25-40	20-35	16-24	7-11	ApoB-100
LDL	1.019-1.063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	ApoB-100
HDL	1.063-1.210	8-13	7	10-20	55	5	ApoA-I
Lp (a)	1.006-1.125	25-30	4-8	35-46	17-24	6-9	Apo(a)

da lugar preferentemente a las IDL y a las subclases de LDL grandes y ligeras. Una de las probables funciones de las VLDL-1 es exportar triglicéridos como una vía rápida; por ello, su concentración es anormal en estados en que existe un flujo aumentado de ácidos grasos al hígado⁵. La insulina es un inhibidor de la secreción de la apoB (sin modificar la concentración de su mRNA), hecho que permite alternar al hígado y al intestino como fuentes primarias de lipoproteínas a lo largo del día¹². Además, la producción hepática de lipoproteínas es regulada por otras vías metabólicas mediadas por factores de transcripción, como las proteínas que se unen a los elementos regulatorios de esteroides (*sterol regulatory element binding proteins* [SREBP]), los receptores de los activadores de la proliferación de los peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptor* [PPAR]) α , γ y δ , los receptores X hepáticos (LXR) α y β , los receptores farnesoides X (FXR) y la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP). La insulina, SREBP, LXR y ChREBP son promotores lipogénicos. Por otro lado, FXR y PPAR- α aumentan la oxidación de ácidos grasos¹³⁻²¹.

Una vez que los quilomicrones y las VLDL llegan a la sangre, su catabolismo se inicia de inmediato. Los procesos son muy similares para ambos tipos de lipoproteínas; la única diferencia es que las VLDL son exportadas teniendo apoE, apoCII y CIII en su superficie y los quilomicrones deben adquirir estas apoproteínas de las HDL con las que interactúan en el conducto linfático o la sangre.

Los triglicéridos de las lipoproteínas se hidrolizan en el plasma, por la acción de la enzima lipasa lipoproteica (LPL). La LPL también regula la cantidad de ácidos grasos que ingresan al tejido adiposo^{22,23}. El 50% de las lipoproteínas procedentes de las VLDL permanecen como IDL; sin embargo, la lipólisis repetida de estas últimas más la ganancia de colesterol proveniente de la interacción con las HDL hasta alcanzar el tamaño de las IDL, disminuye su afinidad por la LPL, por lo cual su catabolismo es completado por otra lipasa, la hepática²⁴. El exceso de LDL genera una mayor actividad de la lipasa hepática sobre éstas y en la formación de las subclases pequeñas y densas que favorecen la aterosclerosis. La lipasa hepática también puede ser protectora sobre la aterosclerosis cuando existen concentraciones

normales de LDL, al aumentar la depuración de las IDL y de los remanentes de los quilomicrones, y acelerar el transporte reverso del colesterol²⁵. Por lo tanto, a mayor número de veces que las lipoproteínas son sometidas a las acciones de las enzimas lipolíticas, mayor es la pérdida de las apoproteínas localizadas en la superficie (apoE y apoC), y como resultado las LDL contienen exclusivamente apoB como posible ligando para ser eliminadas²⁶. El 50-70% del catabolismo de las LDL ocurre por medio del LDL-R, localizado en el hígado y los tejidos que sintetizan hormonas. Las hormonas tiroideas regulan la expresión del gen del LDL-R (por ello, el hipotiroidismo es causa de hipercolesterolemia grave)²⁶. Cuando existe un defecto grave en la función del LDL-R, disminuye el aporte de colesterol intracelular, lo que induce la traslocación de SREBP, con la resultante activación de la lipogénesis y la síntesis de apoB. La deficiencia del LDL-R es causa de hipercolesterolemia familiar, una de las dislipidemias con mayor riesgo cardiovascular.

El 30% de la depuración de las LDL se da por receptores distintos al LDL-R, conocidos como receptores *scavenger*²⁷. Se localizan en el hígado, los macrófagos y el sistema retículo endotelial. Su concentración no está regulada por el colesterol intracelular. Los receptores *scavenger* participan en el acúmulo de colesterol en las placas de aterosclerosis. Varios de ellos participan en otras vías metabólicas como la regulación de los osteoblastos o la depuración de las HDL. Los subtipos de receptores *scavenger* que participan en la fisiopatología de la aterosclerosis son los SR-AI, SR-AII, el CD36 y el SR-BI^{28,29}.

Metabolismo de las lipoproteínas que contienen la apoproteína A-I

Las HDL son las lipoproteínas de mayor densidad y hasta un 50% de su masa está constituida por proteínas. Su función más conocida es el transporte de los lípidos generados en los tejidos periféricos hacia el hígado para ser eliminados por la bilis. También se encargan del intercambio de lípidos entre las lipoproteínas circulantes; como resultado, los lípidos son transferidos a lipoproteínas con una vida media corta y depurados en menos tiempo¹⁵. Las HDL tienen actividad antiinflamatoria, regeneran partículas que han sufrido modificaciones (por ejemplo, LDL oxidadas o acetiladas) y tienen efectos positivos sobre las células

endoteliales^{30,31}. Las HDL inhiben la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) que se da en respuesta a las citocinas inflamatorias y disminuyen la concentración del mRNA de las moléculas de adhesión.

Las recién formadas son de forma discoide y están constituidas primordialmente por proteínas. Al aumentar su tiempo de residencia en el plasma, acumulan colesterol y otros lípidos hasta alcanzar una forma esférica. En esta fase, la HDL pierde su capacidad para almacenar más lípidos y debe ser depurada del plasma (mediante su interacción con un receptor) o degradada por enzimas lipolíticas, las cuales liberan las apo de la partícula. Las acciones de las HDL distintas al transporte de lípidos se deben a que en su interior contienen diversas enzimas. Entre ellas destacan la paraoxonasa, la LCAT, la glutatión selenioperoxidasa reducida y la *platelet-activating factor acetylhydrolase*. Estas enzimas degradan fosfolípidos oxidados de las moléculas inmediatas. Por tanto, eliminan la porción de las LDL oxidadas responsable de sus acciones proinflamatorias, que resultan en la fragmentación de la apoB y la formación de LDL modificadas³². Además, la apoA-I se une a lípidos oxidados y los retira de la superficie de las lipoproteínas potencialmente aterogénicas. Como resultado, las HDL acumulan en su interior lípidos oxidados, lo cual modifica las propiedades de las partículas. La apoA-I inhibe el proceso inflamatorio, con lo que interfiere la interacción entre linfocitos y monocitos. Las HDL se oxidan en el espacio intersticial por acción de la mieloperoxidasa y la lipooxigenasa³³. Tanto los componentes de las HDL localizados en la superficie (proteínas, fosfolípidos y colesterol) como en su interior (ésteres de colesterol) son susceptibles a la oxidación. La oxidación cambia las propiedades biológicas de la partícula. Las HDL nacientes se generan en el espacio extracelular³⁴. La apoA-I es liberada de los quilomicrones, VLDL y HDL por la acción de enzimas lipolíticas (por ejemplo, LPL), de la CETP, de la PLTP o en forma espontánea al interaccionar las lipoproteínas con las superficies celulares³⁵. Las superficies celulares pueden perder moléculas de colesterol en forma espontánea o al interaccionar con las HDL nacientes, las cuales representan una amplia área de exposición para unir colesterol libre. La LCAT rápidamente lo esterifica para mantener un gradiente que facilite la continua incorporación de moléculas adicionales de colesterol. Varios transportadores celulares facilitan este proceso; ABC-A1, ABC-G1 y SR-B1 juegan un papel complementario en el transporte reverso del colesterol. Las HDL son un conjunto heterogéneo de partículas. La concentración del C-HDL permite estimar, en forma somera, el proceso de transferencia de colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado; sin embargo, es insuficiente para evaluar cada una de las etapas de esta vía metabólica. Algunos grupos han propuesto que las subclases de HDL aportan más información que el C-HDL. Las fracciones α -1 y α -2 son las subclases que se asocian con menor riesgo cardiovascular; en contraste, las pre- β 1-LpA-I (primordio de HDL) no parecen contribuir a la protección. Las concentraciones de C-HDL están determinadas por factores genéticos³⁶. En la mayoría de las condiciones que causan C-HDL bajo, el defecto principal es un aumento de la depuración de las HDL con grados variables de disminución en la producción. El ejercicio sin modificar el peso aumenta la concentración de C-HDL en un 10%. La eliminación de las HDL es mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y su producción es similar a la de los sujetos control. La explicación más plausible para el incremento en la depuración de las HDL en estas condiciones es el

enriquecimiento en triglicéridos producto del intercambio con las VLDL mediado por la CETP, el cual aumenta su afinidad por la lipasa hepática. Además, la actividad de la lipasa hepática está aumentada en los estados de resistencia a la insulina.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Diversas publicaciones se han generado en los últimos 20 años sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias, desde perspectivas y/o opiniones de expertos, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, posiciones y consensos nacionales e internacionales. Pese a ello, el tema aún es controversial, en especial en lo referente a las estrategias de escrutinio, los criterios diagnósticos y la selección de los fármacos a utilizar. La diversidad étnica y la evidencia analizada para apoyar las conclusiones son las causas principales de las discrepancias entre estos documentos. En los consensos recientes se concuerda que las estrategias para prevenir los eventos cardiovasculares deben ser adaptadas a las características de la población en las que se aplicarán. Hacer el diagnóstico diferencial es de particular importancia en la hipertrigliceridemia, debido a que en esta categoría se agrupan etiologías con riesgo cardiovascular alto o ausente. En nuestra población, las dislipidemias más frecuentes son niveles bajos de C-HDL e hipertrigliceridemia, en comparación con otros grupos étnicos como los caucásicos, en los cuales la hipercolesterolemia es la anormalidad más común. En muchas ocasiones el diagnóstico se queda sólo en «hipercolesterolemia» o «hipertrigliceridemia»; sin embargo, ésta es una práctica que se debe erradicar. La búsqueda de la etiología de la dislipidemia nos dará la pauta para evaluar en forma global el riesgo cardiovascular del caso a tratar, buscando también otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV), que en la mayoría de los casos son tratables y prevenibles^{1-3,37,38}.

¿A QUIÉN REALIZAR EL ESCRUTINIO DE UNA DISLIPIDEMIA?

La prevalencia de las dislipidemias en México obliga a que el personal de salud de primer contacto adquiera las herramientas y competencias para el abordaje integral de las dislipidemias. Los datos reportados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) actuales reportan lo siguiente: la dislipidemia más común es la hipoalfalipoproteinemia –definida como niveles < 40 mg/dl de C-HDL–, la cual está presente en el 55.2% de la población; la segunda causa son los niveles \geq 130 mg/dl de colesterol no HDL; en tercer lugar, el 56.1% con colesterol de baja densidad (C-LDL) \geq 100 mg/dl; en cuarto lugar, el 47.4% con triglicéridos \geq 150 mg/dl, y en quinto lugar, niveles de colesterol total \geq 200 mg/dl en el 30.6% de la población mayor de 20 años, respectivamente^{4,39,40}.

Las recomendaciones para realizar el escrutinio de las dislipidemias pueden variar dependiendo del consenso utilizado, los cuales han ido cambiando con el tiempo. En 1996, el *American College of Physicians* sugería limitar la medición a sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier otra afección vascular relacionada con la aterosclerosis (enfermedad vascular cerebral

o periférica)⁴¹. Cinco años después, la tercera versión del Programa Nacional de Educación en Colesterol, publicado en 2001, recomendó la medición de un perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y C-HDL) al menos cada cinco años en adultos de 20 años o mayores.

En las guías europeas de 2019³⁷ sobre la prevención de la ECV aterosclerótica (ECVA) en la práctica clínica se recomienda la evaluación del riesgo total de ECV. La prevención de la ECVA en una persona determinada debe relacionarse con su riesgo CV total: cuanto mayor es el riesgo, más intensa debe ser la acción. En la actualidad existen muchos sistemas de evaluación de riesgo. Idealmente éstos deben basarse en los datos de cohortes específicos de la población a evaluar; sin embargo, la mayoría están calibrados sólo en algunos países, como el sistema SCORE; las versiones calibradas se han realizado sólo en países europeos. En el estudio *Global Burden Disease* se reporta un 20% en la disminución de la mortalidad cardiovascular en las últimas dos décadas en los países desarrollados; sin embargo, en los países en vías de desarrollo se documentó un incremento de la mortalidad por ECV⁴². Las estrategias utilizadas en los países desarrollados a nivel poblacional e individual para reducir la incidencia y mortalidad por ECV requirieron la medición estandarizada de los factores de riesgo. Por lo tanto, la evaluación del riesgo cardiovascular (probabilidad de que un individuo experimente un evento coronario agudo o vascular cerebral en un periodo específico de tiempo) es crítica y el paso inicial más relevante en el manejo del riesgo cardiovascular en el escenario clínico. En las directrices europeas de 2019 para la prevención de la ECV en la práctica clínica se recomienda el uso del sistema SCORE³⁷. Para nuestro país existe la herramienta Globorisk⁴³, calibrada con datos nacionales, con los cuales se desarrolló una ecuación de riesgo cardiovascular recalibrada con otros modelos, como Framingham y SCORE, que permite establecer una adecuada correlación de riesgo a 10 años para la población mexicana, calificando como riesgo alto la probabilidad de evento mayor al 10%³⁷. Las personas con ECVA documentada tienen un riesgo CV total muy alto o alto; por ejemplo, diabetes tipo 1 (DM1) o DM2, enfermedad renal crónica, para las cuales no se necesitan modelos de estimación de riesgo debido a que todos ellos necesitan gestión activa de todos los factores de riesgo³⁷.

Para las personas aparentemente sanas, se recomienda el uso de un sistema de estimación de riesgo como el SCORE; sin embargo, para la población mexicana se recomienda utilizar la herramienta Globorisk, que estima el riesgo acumulado a 10 años sobre un primer evento cardiovascular fatal. Estimar el riesgo de ECV total es útil porque muchas personas tienen factores de riesgo que en su combinación puede resultar en riesgo elevado de ECVA. Un problema particular se asocia con los jóvenes (< 40 años) que califican con varios factores de riesgo, y en los cuales un riesgo absoluto bajo puede ocultar un riesgo relativo alto que requiere por lo menos un asesoramiento intensivo sobre el estilo de vida. Por tal motivo, en los sujetos < 40 años puede ser útil la estimación de su riesgo relativo, el cual puede ilustrar cómo los cambios en el estilo de vida y otros factores pueden reducir sustancialmente el riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular fatal a corta edad. El riesgo de por vida es otro enfoque para ilustrar el impacto de los factores de riesgo que pueden ser útiles en las personas más jóvenes³⁷.

Cuanto mayor es la carga de factores de riesgo, mayor es el riesgo de por vida¹⁴. Este enfoque produce cifras de riesgo más altas para las personas más jóvenes debido a sus tiempos de exposición más largos.

Otro problema se relaciona con las personas mayores de 65 años, y en especial los hombres, en los cuales se puede estimar un riesgo acumulado a 10 años de muerte por ECV que supera los niveles del 5-10%, basándose únicamente en la edad, incluso cuando el nivel de factores de riesgo cardiovascular es relativamente bajo. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento en adultos mayores se debe evaluar de manera integral a los pacientes de este grupo etario. Las fortalezas relativas de los factores de riesgo varían con la edad. El SCORE sobreestima el riesgo en los adultos mayores (mayores de 65 años).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se consideran de muy alto riesgo los pacientes con alguno de los siguientes puntos:

- Enfermedad cardiovascular establecida por medio de angiografía coronaria, estudio de medicina nuclear, ecocardiograma de estrés, evidencia de ateromas carotídeos por ultrasonido vascular.
 - Antecedente de infarto de miocardio.
 - Revascularización coronaria (intervencionismo coronario percutáneo, cirugía de revascularización) y cualquier otro procedimiento de revascularización.
 - Evento vascular cerebral tipo isquémico.
 - Diabetes tipo 2 o DM1 con daño a órgano blanco (microalbuminuria) o con tres factores de riesgo cardiovascular mayor, o DM1 con > 20 años de evolución.
 - Pacientes con disminución severa de la tasa de filtración glomerular (< 30 ml/min/1.73 m²).
 - Hipercolesterolemia familiar con ECVA establecida o con factores de riesgo cardiovascular mayor.
 - Un riesgo calculado en Globorisk mayor del 10% a 10 años.
- Los pacientes de alto riesgo presentan alguno de los siguientes puntos:

- Factores de riesgo marcadamente elevados como hipertensión en descontrol (presión arterial \geq 180/110 mmHg) o dislipidemia con descontrol importante CT > 310 mg/dl o C-LDL > 190.
 - Enfermedad renal crónica moderada de 30 a 59 ml/min/1.73 m².
 - Diabetes *mellitus* sin daño a órgano blanco (microalbuminuria) con factores de riesgo cardiovascular mayor o más de 10 años de evolución.
 - Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo cardiovascular mayor.
 - Riesgo entre el 5 y 10% a 10 años por Globorisk.
- Se considera pacientes en riesgo moderado:
- Pacientes jóvenes < 30 años con DM1 y < 50 años con DM2 con duración de 10 años o menos sin otros factores de riesgo.
 - Riesgo entre el 1 y 5% a 10 años por Globorisk.

El grupo de pacientes en riesgo moderado es el más susceptible a sesgo de clasificación con las diferentes escalas establecidas,

por lo que se recomienda la complementación individualizada con algunos otros factores de riesgo como:

- Historia familiar de ECV prematura.
 - Obesidad abdominal (circunferencia de cintura en hombre ≥ 90 cm y en mujer ≥ 80 cm).
 - Sedentarismo.
 - Presencia de enfermedad crónica inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso y psoriasis).
- Se considera pacientes en riesgo bajo:
- Riesgo < al 1% a 10 años por Globorisk.

La prevención de la cardiopatía isquémica es una meta prioritaria en nuestro país, ya que es una de las principales causas de muerte^{1,37}.

METODOLOGÍA PARA LA MEDICIÓN DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS

Se recomienda que todo adulto mayor de 20 años conozca la concentración de sus lípidos sanguíneos. El colesterol total, triglicéridos, C-LDL y C-HDL medidos en una muestra tomada después de un ayuno de 9-12 h es la forma más aceptada para la toma de dichos parámetros¹. Con esta información, el clínico debe ser capaz de integrar un diagnóstico sindromático^{1,37,38}. La medición de las apoB y apoA-I en la evaluación inicial de una dislipidemia es motivo de controversia. Tienen la ventaja de ser obtenidas sin requerir un periodo de ayuno. Sin embargo, su costo elevado y la falta de experiencia en su interpretación han limitado su empleo. Por ello, su uso se limita al diagnóstico diferencial de una dislipidemia de etiología primaria.

A pesar de que tradicionalmente se ha recomendado realizar la toma de muestras para el análisis de lípidos sanguíneos en ayunas, en estudios recientes que comparan los resultados de muestras en ayunas y sin ayunas se han encontrado sólo pequeñas diferencias en la mayoría de los parámetros lipídicos. Por lo cual, el muestreo sin ayuno se ha utilizado en grandes estudios poblacionales. En estos estudios las muestras sin ayuno muestran un nivel promedio de triglicéridos más alto de ~ 27 mg/dl; dicho incremento no tendría importancia clínica en la mayoría de las personas. Por este motivo, varias pautas recomiendan el muestreo sin ayuno. Sin embargo, si en una misma muestra se analizan parámetros clave como la glucosa, se pueden ver comprometidos, por lo cual en pacientes con síndrome metabólico (SM), diabetes *mellitus* o hipertrigliceridemia, el C-LDL calculado debe interpretarse con precaución³⁷.

Los determinantes de la variabilidad de los lípidos sanguíneos son múltiples. La medición del perfil de lípidos no debe ser practicada en personas que en las últimas seis semanas hubiesen sufrido un evento de estrés físico. Esto incluye enfermedades intercurrentes agudas, cirugía o la pérdida de más del 3% de su peso. En esos casos, los niveles encontrados serán menores a los habituales. La única excepción son los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, debido a que un valor alto de colesterol posterior a las 24 h de evolución justifica el inicio del tratamiento sin la necesidad de esperar seis semanas para repetir la prueba. No se recomienda la medición durante el embarazo; ésta es justificable sólo en mujeres con hipertrigliceridemia detectada antes del embarazo (en especial si presenta

una dislipidemia de origen primario o ha tenido episodios agudos de pancreatitis)^{1,3,38}.

Existen variaciones en la concentración de los lípidos sanguíneos durante el día. Con el fin de disminuir su variabilidad, se recomienda que antes de tomar la muestra el sujeto permanezca 5 min sentado (para evitar los efectos de la hemoconcentración). La aplicación del torniquete debe ser inferior a 1 min. De no obtenerse la muestra, se deben esperar 5 min para intentar una segunda muestra en el mismo brazo¹.

INTERPRETACIÓN DE UN PERFIL DE LÍPIDOS

Los rangos de normalidad de los lípidos han cambiado notablemente en los últimos 30 años. Para su interpretación se recomienda utilizar un perfil de lípidos en ayunas que incluya colesterol total, C-LDL, C-HDL y triglicéridos. A continuación, se describen los límites de «normalidad» de los componentes del perfil de lípidos^{1-3,37,38}.

Colesterol de alta densidad

Los niveles de C-HDL están inversamente relacionados con el riesgo cardiovascular y la mortalidad coronaria, independientemente de otros factores de riesgo. Se consideran niveles bajos cuando éstos se encuentran por debajo de 40 mg/dl. Sin embargo, hay que ser cautelosos al aplicar este punto de corte y usar el juicio clínico en sujetos que tienen como único factor de riesgo valores por debajo de este punto de corte o incluso en mujeres con valores entre 40 y 46 mg/dl pero que presentan otros factores de riesgo^{1,2}.

El porcentaje de casos afectados aumenta significativamente al aplicar estos criterios en México. La prevalencia reportada en los análisis de la ENSANUT muestra que más de la mitad de los adultos mexicanos (55.2%) tiene cifras de C-HDL < 40 mg/dl³⁹. Esto debe ser un motivo para iniciar la evaluación de un caso, debido a que su presencia es un marcador de la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como los componentes del SM. Los niveles bajos de estas lipoproteínas son comúnmente asociados a condiciones adquiridas como tabaquismo, obesidad, sedentarismo, hipertrigliceridemia, DM2 y un alto consumo de hidratos de carbono en la dieta. Otras condiciones también incluyen causar niveles bajos de C-HDL, uso de β -bloqueantes, esteroides anabólicos y anomalías genéticas como las mutaciones en genes que codifican para apoA-I, LCAT y ABCA1^{1,3,37,38,40}.

Triglicéridos

En México, cerca de la mitad (47.4%) de los adultos ≥ 20 años presentan cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, según datos reportados en la ENSANUT³⁹. En numerosos estudios epidemiológicos prospectivos se muestra que el incremento en los niveles de triglicéridos se relaciona con un incremento en el riesgo para ECV. En un metaanálisis de estudios prospectivos se ha demostrado que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente. La hipertrigliceridemia es un marcador del acúmulo de partículas aterogénicas como los remanentes y las IDL. Además, son causa de C-HDL bajo, con predominio de C-LDL pequeñas y densas, de

cambios procoagulantes y de menor actividad fibrinolítica. Los niveles elevados de triglicéridos se asocian con mayor prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión arterial (SM). También se deben investigar otras variables: consumo elevado de azúcares simples, dietas vegetarianas, abuso en el consumo de alcohol o que utilicen estrógenos; puede existir hipertrigliceridemia que necesite intervención centrada en el estilo de vida. En conclusión, la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia se puede explicar por efectos directos de las partículas ricas en triglicéridos o indirectos modificando la concentración y composición de otras como las LDL y las HDL^{1,4,37}.

En la clínica se pueden estratificar a los pacientes basados en los niveles de triglicéridos en ayunas: límitrofes (150-199 mg/dl), altos (200-499 mg/dl) y muy altos (≥ 500 mg/dl). Los casos con niveles muy altos generalmente tienen una hiperlipidemia primaria y se asocian con un riesgo potencial de sufrir una pancreatitis.

Colesterol total y colesterol de baja densidad

En México, el 56.1% de los adultos ≥ 20 años presentan cifras de C-LDL ≥ 100 mg/dl y el 30.6% niveles de colesterol total ≥ 200 mg/dl³⁹.

La aterogenicidad del colesterol y el C-LDL se ha demostrado en múltiples estudios, modelos animales, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos controlados.

Cuando el C-LDL no se puede cuantificar por medición de sus partículas (falta de equipo, por costo), se puede estimar mediante las siguientes fórmulas:

- Fórmula de Friedewald:

$$\text{C-LDL calculado} = \text{colesterol total} - (\text{C-HDL} + [\text{triglicéridos}/5])$$

La mayor limitación de esta ecuación se da en los casos con hipertrigliceridemia. El porcentaje de error mayor al 10% aumenta cuando los triglicéridos son mayores de 200 mg/dl; la fórmula se invalida si los valores están por encima de 400 mg/dl¹.

- Fórmula de Martin/Hopkins⁴⁴:

$$\text{C-LDL calculado} = \text{colesterol total} - (\text{C-HDL} + [\text{triglicéridos}/\text{nuevo factor}^*])$$

La fórmula de Martin-Hopkins es útil para valores de triglicéridos < 400 mg/dl o fuera del estado de ayuno. Su cálculo permite una mayor precisión en cuanto a los niveles de triglicéridos de cada paciente y utiliza un factor ajustable para estimar el C-VLDL, en lugar de un factor fijo de 5. Según las guías de clasificación de riesgo, el cálculo Martin-Hopkins proporciona una mejor correlación con las mediciones de C-LDL directo comparado con la ecuación de Friedewald. La capacidad de este cálculo para ajustarse a altos niveles de triglicéridos permite una estimación del C-LDL más confiable en los pacientes que no presenten ayuno, especialmente para los que tienen dificultad para presentarse a la medición en ayunas (por ejemplo, niños pequeños y personas con diabetes). Actualmente se puede acceder a esta fórmula desde cualquier teléfono inteligente; la App está disponible tanto en AppStore como en Google Play.

- Fórmula de Sampson, et al. (denominada Ecuación 2)⁴⁵:

Recientemente se ha publicado una nueva ecuación para el cálculo del C-LDL. Sampson, et al. desarrollaron la nueva ecuación para la estimación:

$$\text{C-LDL calculado} = \text{TC}/0.948 - \text{C-HDL}/0.971 - (\text{TG}/8.56 + [\text{TG} \times \text{C no HDL}]/2,140 - \text{TG}^2/16,100) - 9.44$$

Este modelo deriva una nueva ecuación de C-VLDL que puede usarse para estimar con mayor precisión el nivel de C-LDL en pacientes con niveles plasmáticos de triglicéridos de hasta 800 mg/dl, y es al menos equivalente o más precisa que otras ecuaciones para pacientes con lípidos normales o un nivel bajo de C-LDL.

Los laboratorios clínicos pueden implementar fácilmente la ecuación de Martin y Sampson sin costos adicionales en comparación con el perfil de lípidos estándar, lo que puede mejorar el uso del nivel de C-LDL en el manejo del riesgo de ECV.

En última instancia, el estudio de nuevas fórmulas que tengan mayor precisión para calcular los niveles de C-LDL beneficia a los pacientes y permite al personal de salud utilizar la información más precisa disponible cuando deciden la titulación de medicamentos para reducir los lípidos.

Los niveles de C-LDL se consideran óptimos si son < 100 mg/dl, cercanos al óptimo si están entre 100 y 129 mg/dl, límitrofes entre 130 y 159 mg/dl, altos entre 160 y 189 mg/dl y muy altos si son > 190 mg/dl^{1,4,37}.

En el caso del colesterol total se considera: valor deseable < 200 mg/dl, límitrofe entre 200 y 239 mg/dl, y alto si es ≥ 240 mg/dl^{1,4,37}.

Colesterol no de alta densidad

En México, el 56.8% de los adultos ≥ 20 años presentan cifras de colesterol no HDL ≥ 130 mg/dl³⁹. El colesterol no HDL se utiliza como un estimador del número total de partículas aterogénicas (VLDL + IDL + LDL) que se correlaciona con los niveles de apoB. Es una respuesta cuando no se pueden medir o calcular los valores de C-LDL en casos con hipertrigliceridemia. Se calcula fácilmente mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL}$$

Este parámetro asume que todo el colesterol que no es transportado en las HDL es potencialmente aterogénico, lo cual es cierto en la mayoría de los casos con DM, SM o hiperlipidemias primarias^{1,4}. Excepciones a lo anterior son los individuos con acumulación de quilomicrones en el plasma manifestado por un valor de triglicéridos $> 1,000$ mg/dl; en estos casos, el colesterol no HDL no debe utilizarse. Se clasifica en las mismas categorías que las descritas para el C-LDL, aunque es necesario agregar 30 mg/dl a cada punto de corte. Este valor se seleccionó porque es la cantidad normal de colesterol transportado en las VLDL.

El colesterol no HDL es una meta de tratamiento complementaria al C-LDL en pacientes con hipertrigliceridemia. El colesterol no HDL es mejor predictor de eventos vasculares que el C-LDL en poblaciones formadas por sujetos con DM, ECV o

* Factor que varía aproximadamente de 3 a 12 en función de los valores individuales de colesterol no HDL y triglicéridos de un paciente.

hipertrigliceridemia. Su poder es similar al del C-LDL en sujetos sin hipertrigliceridemia⁴⁶.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (Lp) (a) es una partícula de LDL con un resto de apolipoproteína (a) unido covalentemente a su componente de ApoB. Debido a su tamaño (< 70 nm de diámetro) puede atravesar libremente la barrera endotelial de manera similar a las partículas de LDL y quedar retenida dentro de la pared arterial, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad arterioesclerosa. Los efectos aterogénicos de la Lp (a) también se han atribuido a los efectos procoagulantes, ya que tiene una estructura similar al plasminógeno y efectos proinflamatorios relacionados con su facilidad para ser oxidada⁴⁷. Concentraciones mayores de 50 mg/dl se asocian a mayor riesgo cardiovascular y valores superiores de 180 mg/dl se consideran un factor de alto riesgo, independientemente de la existencia de otras condiciones de riesgo. Si bien los ensayos controlados aleatorizados que evalúan las terapias que reducen la Lp (a) en un 20-30% (incluidos los inhibidores de CETP y niacina) no han proporcionado evidencia de que la reducción de Lp (a) reduzca el riesgo de ECV más allá de lo que se esperaría en la reducción de lipoproteínas que contienen apoB, datos recientes con inhibidores de PCSK9 han sugerido un posible papel para la disminución de Lp (a) en la reducción del riesgo cardiovascular^{37,48,49}.

En estudios de aleatorización mendeliana se sugiere que se requiere una reducción del 70% de la concentración de la Lp (a) para prevenir eventos cardiovasculares. A día de hoy, ningún fármaco disponible en el mercado permite alcanzar un cambio de tal magnitud.

EVALUACIÓN INICIAL DE UN PACIENTE CON DISLIPIDEMIA

La evaluación debe incluir¹:

- Historia clínica completa, en la cual se debe hacer la búsqueda intencionada de:
 - Enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis:
 - Historia familiar de muertes cardiovasculares prematuras.
 - Pancreatitis.
 - Hipertensión arterial (HTA).
 - Diabetes.
 - Obesidad.
 - Dislipidemias.
- Otros factores de riesgo cardiovascular:
 - Consumo de tabaco.
 - HTA.
 - Diabetes tipo 2.
 - Intolerancia a la glucosa.
 - Síndrome metabólico.
- Evaluar el consumo de fármacos capaces de alterar el perfil de lípidos:
 - Glucocorticoides.
 - Retinoides.
 - β -bloqueantes.

- Estrógenos.
- Progestágenos.
- Antirretrovirales.
- Antihipertensivos (tiazidas, inhibidores de enzima convertidora, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores α -adrenérgicos).
- Alcoholismo.
- Causas secundarias de dislipidemias:
 - Hipotiroidismo.
 - Síndrome nefrótico.
 - Colestasis.
 - Insuficiencia renal.
 - Hiperglucemia.

Exploración física

En la exploración física se debe realizar la búsqueda intencionada de xantomas, de los cuales existen tres variedades, las cuales sugieren el tipo de dislipidemia:

- Los xantomas tendinosos son protuberancias localizadas frecuentemente en el tendón de Aquiles o en los extensores de las manos. Su presencia establece el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Su identificación se facilita con la flexión del pie y una palpación cuidadosa. La flexión de los dedos facilita la identificación de los xantomas de los tendones extensores de las manos.
- Los xantomas eruptivos son pápulas pequeñas, de borde eritematoso con centro blanquecino, frecuentemente confluentes, que se presentan en los sitios de presión. Su presentación está estrechamente relacionada con concentraciones de triglicéridos por encima de 1,000 mg/dl. Desaparecen en pocas semanas después de la normalización de la concentración de triglicéridos.
- Los xantomas tuberosos son nódulos que aparecen en los codos y rodillas. Son de forma irregular y poco móviles; sin embargo, no se encuentran fijados a estructuras profundas. Son lesiones dependientes de la dermis. Su presencia sugiere el diagnóstico de disbetilipoproteinemia o hipercolesterolemia familiar.
- También se pueden encontrar en raras ocasiones xantomas *striata palmaris*, unos depósitos lipídicos de color amarillento en los pliegues de las manos que se relacionan con disbetilipoproteinemia o colestasis. Los depósitos de lípidos en la piel de los párpados, conocidos como xantelasma, se localizan predominantemente en el párpado inferior. Su presencia se describió en la hipercolesterolemia familiar; sin embargo, la dislipidemia más frecuente en pacientes con xantelasma es la hipoalfalipoproteinemia. El arco corneal es el depósito de lípidos en el margen de la córnea. Las etiologías son similares a lo descrito para el xantelasma.

También se debe realizar la búsqueda de:

- Soplos carotídeos.
- Disminución en la intensidad de los pulsos poplíteos, pedios y tibiales posteriores.
- La estimación del índice tobillo/brazo es un recurso poco empleado pero útil para la detección de la aterosclerosis y la insuficiencia arterial de miembros inferiores.

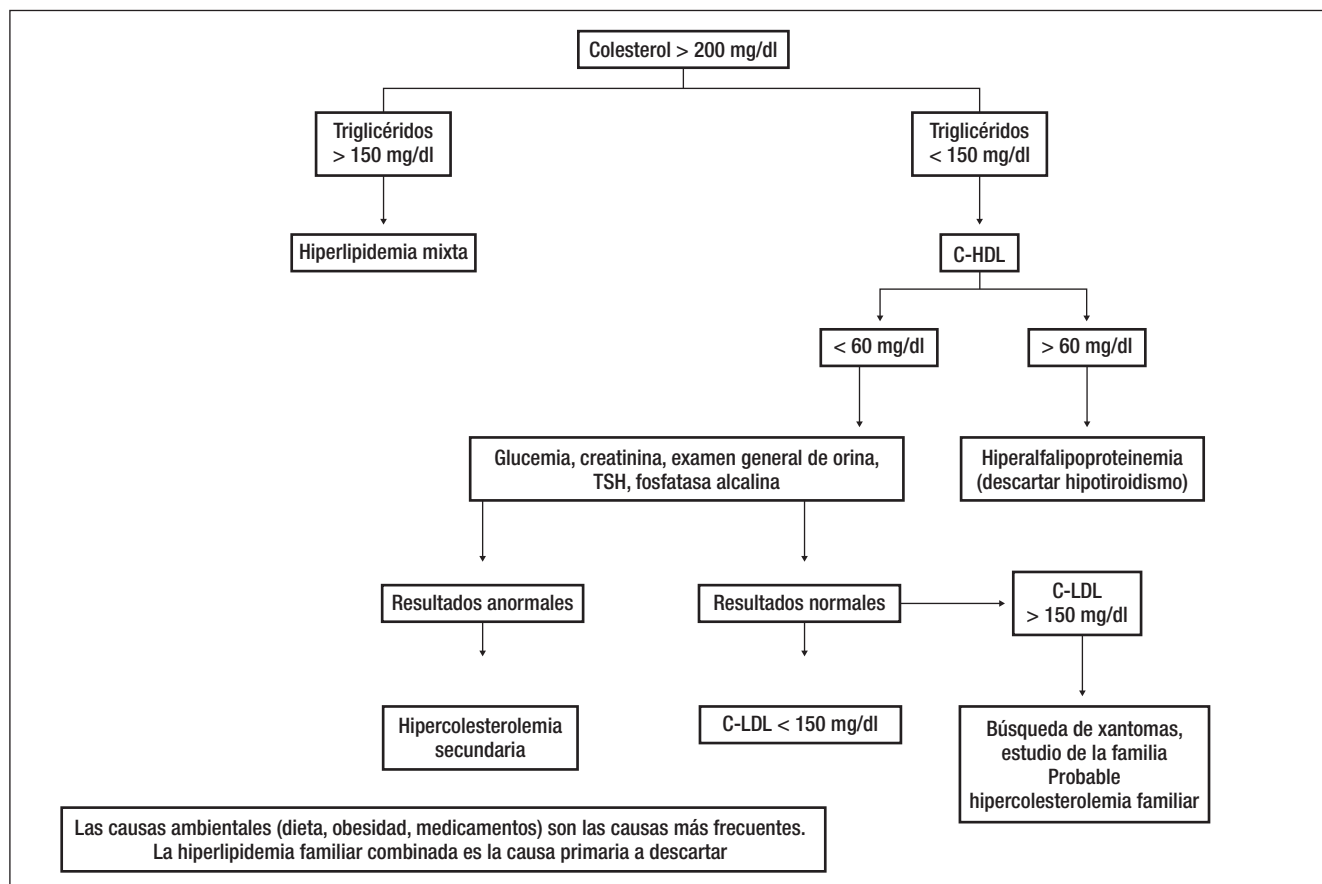


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia aislada¹.

- Anormalidades en el examen de fondo de ojo. Ocasionalmente se puede observar lipidemia *retinalis*; usualmente en concentraciones extremas de triglicéridos > 4,000 mg/dl.
- HTA.
- Índice de masa corporal (IMC) y obesidad central identificada por valores de circunferencia de cintura aumentada: > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres.
- Estudio familiar: se debe realizar una evaluación completa a la familia cuando se sospecha de hiperlipidemias primarias, como la hiperlipidemia familiar combinada, en la cual se requiere el estudio de la familia. Este estudio permite detectar nuevos casos afectados y facilita la participación de los miembros de la familia en el tratamiento. En cada persona se deben registrar los siguientes datos: edad, presencia de complicaciones vasculares, presencia de otros factores de riesgo (por ejemplo, DM o HTA), edad de presentación de la afección vascular y lípidos séricos^{1,4}.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Se requieren pocos estudios auxiliares para descartar la mayoría de las dislipidemias secundarias. Se recomienda la realización de una química sanguínea, fosfatasa alcalina, examen general de orina, TSH y, ante la sospecha de hiperlipidemia familiar combinada, se recomienda la medición de la apoB.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO POR SÍNDROMES Y ETIOLOGÍAS

El análisis por síndromes facilita el diagnóstico diferencial de las dislipidemias. A continuación se resumen los síndromes por sus anomalías en el perfil de lípidos¹:

- Hipercolesterolemia aislada = colesterol > 200 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.
- Hipercolesterolemia leve-moderada = colesterol 200-300 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.
- Hipercolesterolemia severa o grave = colesterol > 300 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.
- Hiperlipidemia mixta = colesterol > 200 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia aislada = colesterol < 200 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia severa o grave = colesterol < 200 mg/dl y triglicéridos > 1,000 mg/dl.
- Hipoalfalipoproteinemia = colesterol HDL < 40 mg/dl.
- Hipoalfalipoproteinemia aislada = colesterol HDL < 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.
- Hiperalfalipoproteinemia = colesterol HDL > 60 mg/dl.
- Hipobetalipoproteinemia = colesterol total < 150 mg/dl.

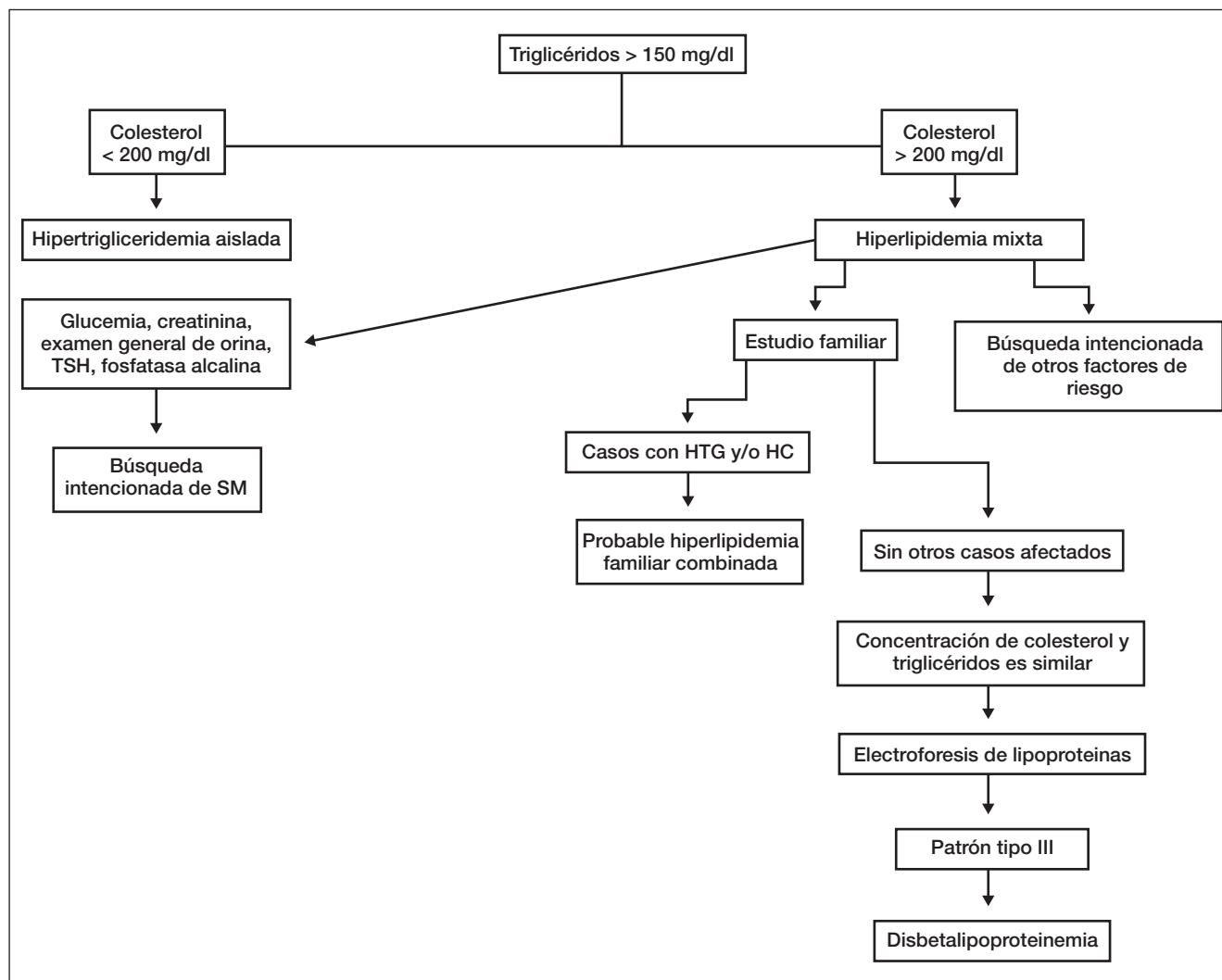


Figura 3. Diagnóstico diferencial de la hiperlipidemia mixta¹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISLIPIDEMIAS

Una vez realizado el diagnóstico sindromático de la dislipidemia, se puede realizar el diagnóstico diferencial de la posible etiología. Para un mayor entendimiento al realizar un diagnóstico diferencial podemos seguir los diagramas que se muestran en las figuras 2-6¹. Hay que tener presente que una causa primaria no excluye la presencia de una secundaria y viceversa. A continuación, se resumen las posibles etiologías tanto primarias como secundarias de una dislipidemia.

Hiperlipidemias^{40,50-54}

Las causas primarias son: hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemias familiar combinada e hipercolesterolemia poligénica.

Las causas secundarias son: DM1 con descontrol metabólico, SM, diuréticos, retinoides, corticoesteroides, ciclosporina, esteroides anabólicos, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis,

anorexia nervosa, ingestión excesiva de grasas saturadas y/o colesterol.

Hiperlipidemias mixtas^{40,55}

Las causas primarias son: hiperlipidemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia.

Las causas secundarias son: DM en descontrol metabólico, obesidad, SM, diuréticos, β-bloqueantes, corticoesteroides, esteroides anabólicos, alimentación parenteral, insuficiencia renal con albuminuria, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples y grasas saturadas, embarazo y glucogenosis.

Hipertrigliceridemia^{40,56-63}

Las causas primarias son: hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia, deficiencia familiar de LPL o de apoC-II, mutaciones en los genes de *LMF1*, *GPIIIBP* y *APOA5*.

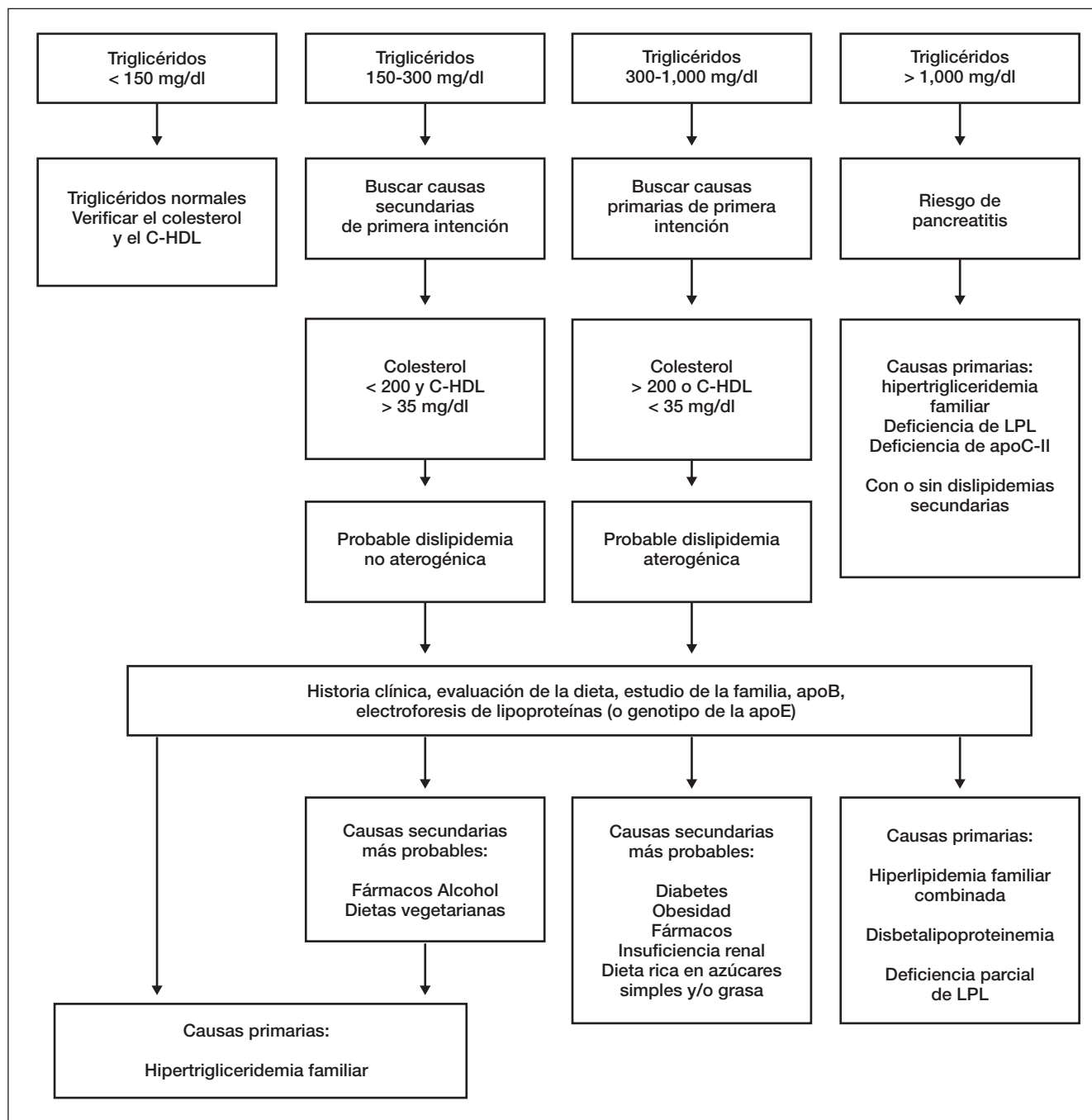


Figura 4. Diagnóstico diferencial de la hipertrigliceridemia¹.

Las causas secundarias son: DM en descontrol metabólico, cetoacidosis diabética, obesidad, SM, alcoholismo, diuréticos, β -bloqueantes corticoesteroides, esteroides anabólicos, inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), estrógenos (por vía oral), alimentación parenteral, insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples, dietas vegetarianas, embarazo, bulimia, glucogenosis, autoinmunidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y antirretrovirales.

Hipoalfalipoproteinemia^{30,35,40,64,65}

Las causas primarias son: cualquier causa de hipertrigliceridemia primaria, hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiencia de apoA-I, deficiencia de LCAT y enfermedad de Tangier.

Las causas secundarias son: cualquier causa de hipertrigliceridemia secundaria, tabaquismo, obesidad, ejercicio anaeróbico, andrógenos, progestágenos, probucol, glucocorticoides, diuréticos, eventos de estrés agudo, infecciones, desnutrición y hepatopatías.

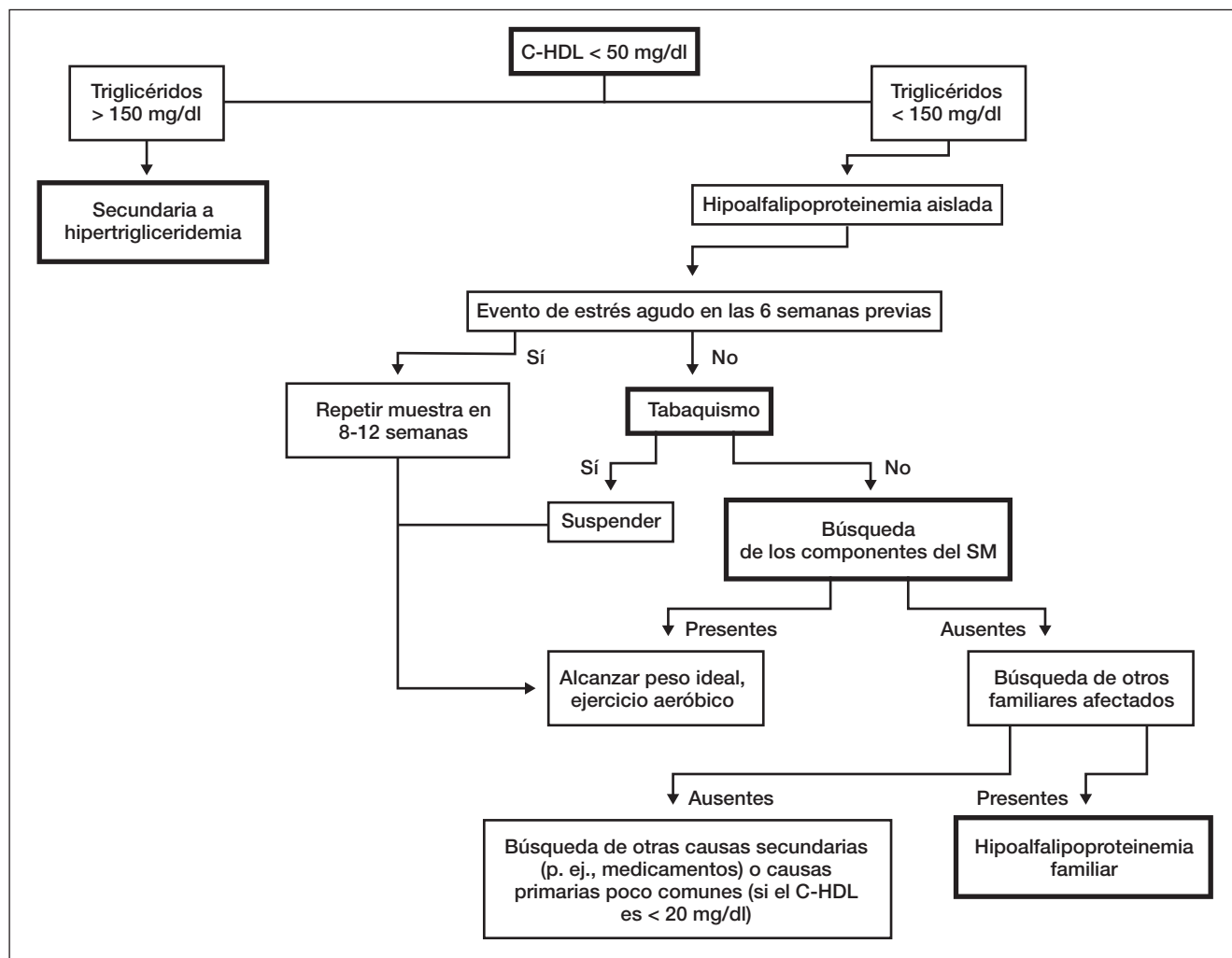


Figura 5. Diagnóstico diferencial de la hipoalfalipoproteinemia¹.

Hiperalfalipoproteinemia^{30,40,66}

La causa primaria es una deficiencia de CETP.

Las causas secundarias son: estrógenos, ejercicio aeróbico, atletas, daño renal incipiente (en niños) y consumo regular de cantidades pequeñas de alcohol en sujetos delgados sanos, colestasis, corticoesteroides, insulina y fenitoína.

Hipobetalipoproteinemia^{40,67-69}

Las causas primarias son: hipobetalipoproteinemia y abetalipoproteinemia.

Las causas secundarias son: desnutrición, malabsorción intestinal y eventos de estrés agudo.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El principal objetivo del tratamiento de las dislipidemias es prevenir la aparición o recurrencia de eventos cardiovasculares, por lo cual la disminución de los lípidos sanguíneos es una meta

intermedia, que, en combinación con la reducción de los factores de riesgo modificables (sobrepeso y obesidad, HTA, DM, tabaquismo, dieta poco saludable, sedentarismo), resulta en la reducción del proceso aterosclerótico y por lo tanto en la reducción del riesgo de desarrollar ECV que contribuye de manera importante a la mortalidad y discapacidad en nuestro país. En la tabla 2 se resumen las recomendaciones para el tratamiento de las dislipidemias según el Consenso Europeo de 2019.

Tratamiento no farmacológico

La modificación de la dieta se ha considerado un pilar en la prevención de la ECV desde mediados del siglo pasado, cuando la Asociación América del Corazón emitió sus primeras recomendaciones⁷⁰.

En las décadas de 1970 y 1980, la atención se centró en prescribir una dieta baja en grasas saturadas; con o sin una guía relacionada para la sustitución de esta reducción, tampoco había una recomendación puntual para la grasa total o insaturada⁷¹. Durante los últimos 20 años se ha debatido sobre la relación entre las

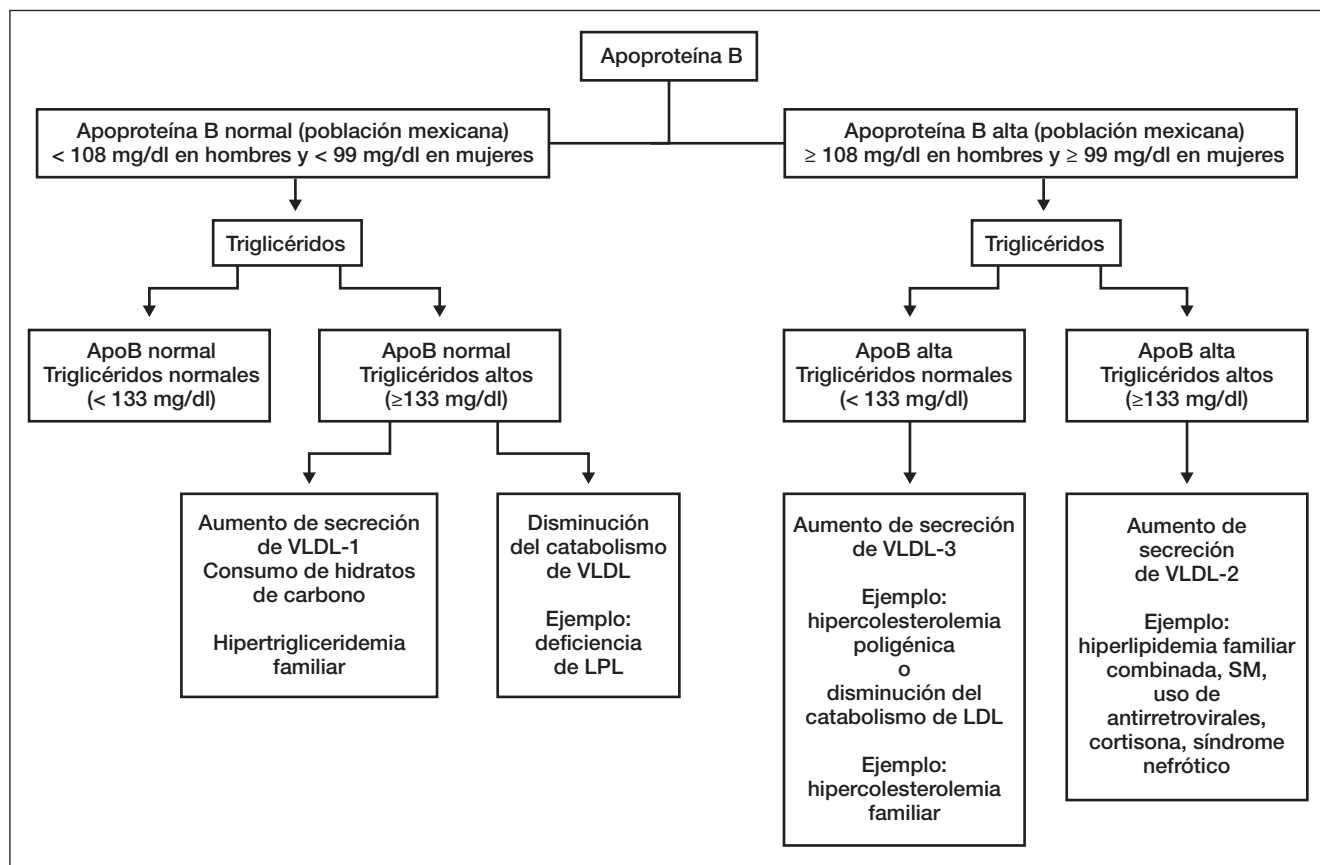


Figura 6. Diagnóstico diferencial de las hiperlipidemias basado en la concentración de triglicéridos y la apoproteína B¹.

grasas saturadas y el riesgo de ECV. Las diferencias entre los resultados de recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis se han identificado sobre la base de la sustitución isocalórica de los macronutrientes. Cuando no se tuvo en cuenta el macronutriente de sustitución (subtipos de grasas, HCO o proteínas) al reemplazar la reducción de grasas por otros macronutrientes, los diferentes efectos de esta sustitución no se reconocieron y las relaciones se consideraron nulas (HCO o proteínas)⁷², lo que explica gran parte de estas discrepancias⁷³. La orientación dietética consistente en la sustitución de alimentos con alto contenido de grasas saturadas por alimentos con alto contenido de grasas insaturadas, recomendada por primera vez hace más de 50 años, sigue siendo apropiada a día de hoy⁷⁴.

Las directrices actuales también indican que los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados pueden comprender hasta un 10 y 20% de la ingestión calórica total, respectivamente; por ende, la grasa proveniente de la dieta puede constituir del 25 al 35% de las calorías consumidas. En estudios como el PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea estudio de intervención) se reporta una disminución de eventos cardiovasculares incluso con consumo total de la grasa en la dieta del 40%; sin embargo, debemos tomar en cuenta el subtipo de ácidos grasos: en el grupo de intervención se suplementó el 5% de la energía/día, reduciendo el consumo de HCO por aceite extra-virgen de oliva o nueces más el patrón mediterráneo versus el patrón control de una dieta baja en grasa⁷⁵. En el año 2019 se publicaron los resultados del

estudio PREDIMED-PLUS, el cual reclutó sujetos con SM con una edad entre 55 y 75 años, los cuales fueron aleatorizados a una intervención intensificada de cambios en el estilo de vida con un patrón de dieta mediterránea, restricción energética, ejercicio y soporte en el cambio conductual. Los desenlaces primarios y secundarios fueron la pérdida de peso y los marcadores de riesgo cardiovascular. El 33.7% de los sujetos del grupo de intervención alcanzaron una pérdida de peso > 5% versus el 11.9% en el grupo de control. Lo mismo ocurrió para la circunferencia de cintura, glucosa de ayuno, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL, con una $p < 0.05$, en comparación con el grupo de control. Estos resultados nos muestran que las intervenciones intensificadas enfocadas en la reducción de peso, aumento de la actividad física y restricción energética, más un patrón de alimentación cardioprotector, disminuyen estadística y clínicamente los marcadores de riesgo cardiovascular⁷⁶.

Las investigaciones han demostrado que la mejoría en los valores de los lípidos sanguíneos se puede aumentar aún más al complementar con nutrimentos que disminuyen el LDL, como los ésteres de estanol de plantas (~2 g diarios) y fibra soluble (10-25 g diarios). En varios estudios pequeños se han comparado dietas con energía y nutrimentos similares, que difieren sólo en la cantidad de ingestión de fibra soluble, las cuales produjeron reducciones de colesterol total del 5-19% y de C-LDL del 8-24%^{77,78}.

El objetivo central del tratamiento no farmacológico es que el paciente adquiera un estilo de vida saludable a corto y largo plazo,

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de las dislipidemias según el Consenso Europeo de 2019

Categoría de riesgo cardiovascular (según SCORE)	Niveles no tratados de C-LDL						
	(< 55 mg/dl)	(De 55 a < 70 mg/dl)	(De 70 a < 100 mg/dl)	(De 100 a < 116 mg/dl)	(De 116 a < 190 mg/dl)	(≥ 190 mg/dl)	
Prevención primaria	Riesgo bajo (< 1%)	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante
	Evidencia clase/nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
	Riesgo moderado ≥ 1 a < 5%	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante
	Evidencia clase/nivel	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	Riesgo alto ≥ 5 a < 10%	Recomendaciones de estilo de vida	Recomendaciones de estilo de vida	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante
	Evidencia clase/nivel	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
Prevención secundaria	Riesgo muy alto debido a una afección de riesgo ≥ 10%	Recomendaciones de estilo de vida	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante
	Evidencia clase/nivel	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Riesgo muy alto	Modificación del estilo de vida; considerar tratamiento farmacológico si no se logra un control	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante	Modificación del estilo de vida más tratamiento farmacológico concomitante
Evidencia clase/nivel	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

eliminando los posibles factores ambientales de riesgo. Para ello, el paciente debe ser informado sobre los beneficios del tratamiento a largo plazo y los riesgos de no hacerlo. Al igual que en otras enfermedades crónicas no transmisibles, en las dislipidemias la educación y el empoderamiento sobre el padecimiento son parte

fundamental del tratamiento. La falta de beneficios palpables de manera inmediata y su carácter asintomático explican en gran parte la baja adherencia al tratamiento no farmacológico y farmacológico de las dislipidemias. Otros aspectos a considerar son el costo de los medicamentos hipolipemiantes y que las modificaciones

en el estilo de vida deben ser para toda la vida, debido a que si éstas se realizan sólo de manera parcial, lo más probable es que no se alcancen las metas de tratamiento. Todo paciente debe conocer las metas de tratamiento y los resultados que ha de alcanzar en cada consulta. No alcanzarlas no significa un fracaso; por el contrario, se debe reforzar sobre los cambios logrados y replantear las metas nuevamente con estrategias que ayuden al sujeto a abordar las barreras percibidas para alcanzar dichos objetivos¹.

Durante la primera evaluación se debe informar al paciente sobre los objetivos del tratamiento; la primera medida será la evaluación del estilo de vida y su modificación a corto plazo, alcanzar las metas de los lípidos sanguíneos y mantener un peso saludable, así como motivar al paciente para adquirir un patrón de alimentación cardioprotector. El paciente siempre debe tener presente las metas sobre el control de los lípidos séricos, y cómo esto ayuda a la reducción del riesgo de presentar eventos cardiovasculares cuando las metas se mantienen en control. Se deben identificar las barreras para la adherencia al tratamiento y solventarlas; en el resto de las enfermedades crónicas no transmisibles los miembros de la familia deben ser evaluados cuando se considere en el diagnóstico diferencial una hiperlipidemia primaria, y su participación en la modificación de los hábitos del estilo de vida familiar es indispensable¹.

También se deben ajustar los medicamentos que tengan un efecto adverso sobre los lípidos sanguíneos, así como mantener en control las comorbilidades que dan origen a dislipidemias secundarias. Cuando las medidas no farmacológicas no sean suficientes para alcanzar las metas de tratamiento, se debe emplear el tratamiento farmacológico. En los casos con hiperlipidemias primarias o casos graves en los cuales no será posible alcanzar las metas terapéuticas mediante el tratamiento no farmacológico, los hipolipemiantes deben ser considerados como la primera línea de tratamiento¹.

El manejo actual de las enfermedades crónicas ha sentado las bases para la creación de equipos multidisciplinarios como parte fundamental del proceso educativo. Preferentemente, éste debe estar integrado por un médico, nutriólogo, enfermera, psicólogo y o trabajador social, y dicho equipo debe coordinar la educación de los pacientes y sus familiares, así como el seguimiento de los casos y, cuando se requieren, realizar los estudios familiares⁷⁹. Cerca de la mitad de los pacientes pueden alcanzar las metas de tratamiento con cambios en el estilo de vida, siendo éste un método costo-beneficio; sin embargo, es el que tiene el mayor índice de fracaso a largo plazo. Incluso en pacientes que cursan con una dislipidemia de origen primario, los cambios en el estilo de vida favorecen la disminución de otros factores de riesgo cardiovascular, así como también la reducción en la dosificación del tratamiento farmacológico.

Los cambios en el estilo de vida incluyen:

- Suspensión del tabaquismo y de cualquier fármaco que afecte al perfil de lípidos: el consumo de tabaco es una de las causas más frecuentes de C-HDL bajo. Su suspensión frecuentemente es suficiente para eliminar este factor de riesgo.
- Alcohol: la reducción en el consumo de bebidas alcohólicas ayuda a la reducción de los triglicéridos séricos. En los casos con triglicéridos séricos > 1,000 mg/dl, se debe suprimir el consumo de alcohol por el riesgo de precipitar una pancreatitis aguda¹.

- Alcanzar un peso saludable: independientemente de la causa de la dislipidemia, la reducción del peso corporal resulta en la disminución de la concentración de colesterol total, triglicéridos y apoproteína B. En pacientes con obesidad central, una pérdida incluso del 3% del peso inicial o una reducción de 6 cm en la circunferencia de cintura es suficiente para normalizar o reducir significativamente los lípidos séricos^{80,81}. Por cada kilogramo disminuido, se reduce el colesterol total 2 mg/dl, el C-LDL 0.7 mg/dl, los triglicéridos 1.5 mg/dl y el C-HDL aumenta 0.3 mg/dl, por lo cual la reducción de peso podría permitir la normalización del perfil de lípidos en muchos casos sin el empleo de los fármacos⁸².

También se deberán identificar otros factores que puedan obstaculizar el alcance de las metas de tratamiento, tales como la depresión, trastornos de la conducta alimentaria (bulimia o trastorno por atracón), alcoholismo o adicción a drogas, enfermedades neurológicas graves, condiciones que limitan la actividad física o que modifican el apetito (uso de glucocorticoides, sulfonilureas, antidepresivos), trastornos de la dinámica familiar, viajes frecuentes, problemas para preparar o seleccionar los alimentos, situación económica y acceso a alimentos. El equipo deberá proponer acciones concretas que permitan incorporar la dieta, el ejercicio y los fármacos (si son necesarios) en la rutina del paciente pese al ambiente en el cual éste se desenvuelva¹.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, una estrategia útil es identificar la etapa de motivación en la que se encuentra el paciente en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento, ya que esto nos ayuda a preparar mejor la intervención a seguir en cada sujeto y el nivel educativo y de reforzamiento que se debe proponer, debido a que la forma de presentar las acciones a realizar será distinta en cada fase y paciente⁸³.

Modificación de la alimentación

En el momento de evaluar la dieta se debe evitar hacer juicios sobre la información obtenida o prohibir de manera tajante la mayoría de los alimentos o preparaciones consumidas; en su lugar, se debe educar sobre cómo sustituir el consumo de alimentos identificados como poco saludables y que pueden estar jugando un rol importante para no alcanzar las metas de tratamiento. Por ejemplo, sustituir alimentos o preparaciones con densidad calórica elevada (refrescos, jugos, pan de dulce, fritos, empanizados, rebozados, capeados, exceso en el consumo de porciones) por alternativas más saludables (agua natural o infusiones sin calorías, café, té, cereales de grano entero, alimentos fermentados bajos en grasa, quesos frescos o bajos en grasa, carnes magras, frutas y verduras frescas, leguminosas y control de porciones) resultará en un menor aporte de calorías y en la reducción de peso a mediano plazo, por lo que disminuirá la concentración de los lípidos sanguíneos y, de mantenerse estos cambios a largo plazo, mejorarán los factores de riesgo cardiovascular^{84,85}.

La disminución del contenido de azúcares simples, colesterol, ácidos grasos trans y grasas saturadas, además del aumento del consumo de fibra soluble, son los objetivos centrales del tratamiento nutricional de las dislipidemias. Las acciones para reducir el C-LDL incluyen la sustitución de la grasa saturada por grasa poliinsaturada y monoinsaturada, eliminar los alimentos con alto contenido de colesterol y aumentar el consumo de fibra y alimentos con isoflavonas⁸⁶.

Se debe reducir el consumo de alimentos industrializados. Los datos de la ENSANUT 2012 reportaron que el 30% de la energía de la dieta de los mexicanos provenía de alimentos ultraprocesados, vinculados con el aumento del colesterol, en gran medida por el contenido de ácidos grasos con los cuales están fabricados (grasas saturadas o vegetales hidrogenadas o parcialmente hidrogenadas).

Los porcentajes recomendados son (expresado como porcentaje de las calorías totales)^{1-3,37,38}:

- Hidratos de carbono: 40-50%.
- Grasas: 25-35%.
- Grasas saturadas: < 7-10%.
- Grasas monoinsaturadas: hasta el 20%.
- Grasas poliinsaturadas: hasta el 10%.
- Proteínas: 15-20%.
- Colesterol: < 200 mg/día.
- Fibra soluble: 40 g/día.

La recomendación sobre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados se debe a su relación con la dieta mediterránea y sus efectos benéficos sobre la reducción de eventos cardiovasculares^{1,87}.

Patrones de alimentación y educación

Desafortunadamente, las dietas y porcentajes de consumo de macronutrientes recomendados hace más de dos décadas aún se siguen recomendando (dietas bajas en grasa sin revisar la calidad de la dieta general), pero deben ser sustituidas por recomendaciones que ayuden al paciente a generar un patrón de alimentación con un perfil cardioprotector. En la actualidad, se han estudiado muchos patrones con resultados de beneficio sobre el perfil de lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular, tal es el caso de la dieta mediterránea, el patrón de alimentación tipo DASH, la dieta Prudent, dietas bajas en HCO y dietas bajas en grasa, así como patrones de alimentación vegetarianos y sus variantes⁸⁷. Las pautas nutricionales de la mayoría, a excepción de la última cuando se realiza de manera rigurosa, son las siguientes: dietas ricas en frutas y verduras frescas (≥ 5 porciones/día, de preferencia 2-3 de frutas como máximo y 3 o más de verduras/día; ≥ 1 de estas porciones/día de verduras de color verde oscuro o naranja), 6-8 porciones de cereales (principalmente cereales integrales, leguminosas, cereales con alto contenido de fibra), 2-3 porciones de productos lácteos bajos en grasa, 5-7 porciones de 30 g de productos de origen animal como aves de corral, pescado (2-3 veces por semana), carnes magras y sin piel, 6-9 porciones de grasas mediante nueces, almendras, aguacate, aceites de origen vegetal (oliva, girasol, maíz) sin procesar o mínimamente procesados. Recomendaciones adicionales: especificar límites para la ingestión de grasas saturadas (< 7% del total de calorías), grasas trans (< 1% del total de calorías) y colesterol (< 200 mg/día), así como una reducción del consumo de sal y de la energía total consumida³⁷.

La evidencia actual sugiere que es más importante generar un patrón de alimentación cardiosaludable que restringir un solo nutriente, alimento o preparación^{37,88}.

Por lo tanto, las estrategias educativas deben incluir intervenciones como control de porciones, el método del plato saludable, ejemplos de menú, sistemas de alimentos equivalentes, ejemplos de platillos sencillos o de fácil preparación, lectura de etiquetas para identificar el tipo de grasas que contienen dichos productos,

así como el contenido de azúcares, identificación de los alimentos que contienen grasa y de qué tipo. Todas estas estrategias deben usarse en función de las necesidades de cada paciente. Los mensajes en cada consulta deben ser claros, cortos, con metas realistas y medibles a corto y largo plazo.

La identificación de las barreras para la adherencia a un plan de alimentación puede permitir a los profesionales de la salud diseñar intervenciones con los componentes de comportamiento específicos necesarios para superar dichas barreras, mejorando la adherencia al plan de alimentación con cambios sostenidos a largo plazo^{89,90}.

Al implementar el tratamiento nutricional se sugiere utilizar el Proceso de Atención Nutricia propuesto por la *Academy of Nutrition and Dietetics*, el cual nos permite, por medio de la incorporación de una metodología estructurada y estandarizada, la mejora en la calidad de atención nutricional, y también nos ayuda a evaluar la eficacia de nuestra intervención nutricional y a tener un seguimiento con variables fáciles de medir y monitorear. Los pasos de este modelo son evaluación, diagnóstico, intervención y monitoreo^{91,92}.

El primer paso consiste en evaluar los hábitos de alimentación actuales por medio de una encuesta de dieta habitual. Esto nos permite conocer los hábitos alimentarios del sujeto e identificar las fuentes principales de azúcares simples, alimentos ricos en colesterol y grasas saturadas y trans, componentes principales para la alteración del perfil de lípidos a través de la dieta. Esta primera evaluación también contribuye a proponer alternativas más saludables. Las recomendaciones sobre la modificación de la dieta deben ser graduales. De primera instancia, debemos centrar nuestro tratamiento nutricional en la educación alimentaria, específicamente sobre los grupos de alimentos que aportan azúcares de fácil absorción (cereales, panes, sustitutos y frutas) y grasas saturadas, así como reducir la energía consumida en el caso de los pacientes que requieran una reducción de peso. Los nutrientes que tienen mayor impacto sobre el aumento de la concentración de C-LDL son las grasas trans y saturadas y el colesterol. Los que afectan a la concentración de triglicéridos son las grasas saturadas y poliinsaturadas y los azúcares simples. Por otra parte, el exceso de peso afecta tanto al C-LDL como a los triglicéridos, causando un aumento de ambos^{37,93}.

En la tabla 3 se resumen las características de un patrón de alimentación saludable^{1,37,38,75,88,93}.

Grasas saturadas

Se encuentran principalmente en la grasa de las carnes y sus caldos, la mantequilla, la leche entera, los quesos, la crema, los helados y en algunos aceites vegetales como el de coco y palma. Su restricción a menos del 7% de las calorías totales disminuye aproximadamente un 8-10% la concentración sanguínea del C-LDL; si se combina con una restricción del colesterol de la dieta (< 200 mg/día), se obtiene una reducción adicional de aproximadamente un 3-5%^{94,95}.

Ácidos grasos poliinsaturados

De los ácidos grasos omega-6, el ácido linoleico es el más abundante en la dieta, y sus fuentes principales son los aceites vegetales de cártamo, girasol, maíz y soya, los cuales disminuyen aproximadamente el 50% de las concentraciones del C-LDL que aumenta por consumo de grasas saturadas. Sin embargo, hay que

Tabla 3. Características de un patrón de alimentación saludable^{1,37,38,75,88,93}

Grupos de alimentos	Preferir	Con moderación	Ocasionalmente y en cantidad limitada	Evitar
Verduras	Todos los vegetales no almidonados (frescos, congelados o enlatados sin azúcares o sal añadida)	Vegetales almidonados con sal o azúcar añadida	Vegetales preparados con mantequilla o crema	Preparados con margarinas, crema, salmuera o azúcar añadida
Frutas	Todas las frutas (frescas, congeladas o enlatadas sin azúcares o sal añadida)	Frutas secas sin azúcar añadida	Enlatadas con azúcar añadida, jugos o néctares, jaleas o mermeladas	Preparadas con margarinas, crema o azúcar añadida
Cereales	Mínimamente procesados o de granos enteros	Panes procesados, arroz, pastas, galletas, cereales para desayuno, papas	Harinas refinadas	Papas fritas, frituras de harina, harinas con grasas trans, con sal o azúcar añadida
Leguminosas	Todas: lentejas, frijoles, habas, garbanzos, chicharos, soya	Con sal añadida	Fritas con sal y/o azúcar añadida	Con margarinas o crema añadida
Grasas y aceites	De oliva extra virgen, girasol, canola, maíz, soya	Otros de origen vegetal no tropicales (p. ej., de aguacate)	Aceites tropicales (coco y palma) Manteca y mantequilla	Grasas parcialmente hidrogenadas (trans)
Carnes, huevo y pescados	Pescado, pollo y pavo sin piel	Rojas sin procesar, cerdo cortes magros y huevos	Ahumados en salmuera	Carnes rojas procesadas o curadas o con exceso de sal
Lácteos	Yogur, lácteos fermentados, quesos bajos en grasa	Yogur, lácteos, fermentados, quesos, enteros	Yogur, lácteos, fermentados, quesos, con azúcar añadida	Altamente procesados con azúcar o sal añadida
Nueces y semillas	Nueces, cacahuates, almendras, avellanas, semillas de calabaza, girasol	Añadidos con sal	Añadidos con sal y azúcar	Fritos añadidos con sal y azúcar
Azúcares		Edulcorantes no calóricos, miel, chocolates con un 50-70% de cocoa	Chocolate con leche, con < 50% cocoa	Helados con crema y azúcar, dulces, postres pasteles, galletas rellenas
Procedimientos de cocción	A la pancha, horneado, hervido al vapor	Cocinado con poca grasa	Frito o rostizado	Fritos, rebozados, empanizados, capeados

tener precaución, ya que un consumo elevado puede reducir la concentración del C-HDL y aumentar los triglicéridos. Los omega-6 forman ácido araquidónico precursor de la serie de eicosanoides, tromboxanos, prostanoïdes y leucotrienos con actividad trombogénica e inflamatoria.

Los ácidos grasos omega-3 son derivados del ácido α -linolénico, el cual se encuentra en el aceite de soya, linaza, canola y nueces. En los pescados (por ejemplo, trucha, salmón, merluza y macarela) se encuentran sus derivados, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). En los seres humanos, la conversión de α -linolénico en DHA y EPA es muy poca. La evidencia actual ha encontrado una relación inversa entre la mortalidad cardiovascular y el consumo de omega-3 obtenido del pescado; sin embargo, no se ha observado la misma relación con el ácido α -linolénico de fuentes vegetales^{38,93}.

La elongación de los omega-3 forma eicosanoides, tromboxanos, prostanoïdes y leucotrienos, que disminuyen la actividad trombogénica; además de considerarse con actividad antiinflamatoria,

son ligandos de los receptores nucleares PPAR- α y activan las vías de la oxidación de los ácidos grasos.

La *American Heart Association/American College of Cardiology* recomienda que la población general consuma pescado al menos dos veces a la semana; en casos con cardiopatía isquémica, recomienda el consumo de 1 g al día, y en casos con hipertrigliceridemia, 2-4 g de omega-3³⁸.

Grasas monoinsaturadas

Se encuentran en el aceite de oliva, el aceite de canola, las aceitunas, el aguacate, las almendras y las nueces. Su efecto es neutro sobre el perfil de lípidos cuando sustituyen a las grasas saturadas. También disminuyen el C-LDL y tienen poco efecto sobre los triglicéridos y el C-HDL. Son parte importante de la dieta mediterránea, por lo que se asume que el consumo de grasa monoinsaturada se asocia con protección cardiovascular. Se recomienda que su consumo represente entre el 10 y 20% de las calorías totales^{75,96}.

Tabla 4. Efecto del ejercicio sobre el metabolismo de los lípidos^{99,100}

Variable	Ejercicio aislado	Ejercicio regular
Triglicéridos	↓ 20% (↓ 7 a 69%)	↓ 24% (↓ 4 a 37%)
Colesterol	Sin cambio	Sin cambios en el peso ↓ 7.3 mg/dl Con reducción de peso ↓ 13.2 mg/dl
C-LDL	Sin cambio	Sin cambios en el peso ↓ 3.3 mg/dl Con reducción de peso ↓ 11.1 mg/dl
LDL pequeñas y densas	Sin cambio	Aumento transitorio al disminuir la concentración de triglicéridos
Lp (a)	Sin cambio	Sin cambio
C-HDL	↑ 10% (↑ 4-18%)	↑ 10% (↑ 4-18%)
Lipidemia posprandial	↓	↓
apoA-I	Sin cambios	↑
apoB	Paralelo a los cambios en LDL	Paralelo a los cambios en LDL

Fibra soluble

Se encuentra principalmente en las leguminosas (frijoles, lentejas, chicharos, garbanzos), cereales (arroz integral, avena, cebada, salvado de avena), algunas frutas (manzanas, fresas, higos, frutas cítricas) y verduras (nopales). Se recomienda su consumo regular, ya que 15 g/día disminuye el C-LDL un 3-5%. La fibra insoluble se encuentra principalmente en salvado de trigo y verduras; no tiene efecto sobre los lípidos sanguíneos. Se recomienda el consumo de vegetales verdes, ya que ayudan a dar mayor saciedad. Además, como su contenido calórico es muy bajo, pueden consumirse libremente⁹⁷.

Ácidos grasos trans

Este tipo de grasas aumentan el C-LDL, su efecto es equiparable al de la grasa saturada y disminuyen el C-HDL. Los ácidos grasos trans se encuentran en grasas parcialmente hidrogenadas por lo regular agregadas en alimentos horneados o fritos, como margarinas, papas fritas, pan de dulce, donas y alimentos congelados o precocinados que sólo requieren de horneado para su consumo⁹⁸.

Consumo de alcohol

A dosis bajas se asocia con menor riesgo cardiovascular, ya que se encuentra relacionado con un ligero aumento en las cifras de C-HDL. Sin embargo, dichas consideraciones desaparecen cuando su consumo es perjudicial, por lo cual no se recomienda su consumo como un método para aumentar el C-HDL, ya que su efecto es pequeño, y cuando su consumo es excesivo, el efecto es opuesto favoreciendo la hipertrigliceridemia y disminuyendo la fracción de C-HDL. Una ración equivale a 100 ml de vino con 14% alc./vol., contiene 11.2 g de alcohol (OH), 355 ml de cerveza (12.7 g de OH) o 30 ml de una bebida destilada al 40% de OH (9.6 g OH). El consumo de 30 g de etanol puede aumentar un 6% el valor de los triglicéridos. Además, las bebidas alcohólicas tienen una alta densidad calórica, por lo que deben ser consideradas en el aporte energético de la dieta.

Ejercicio

El ejercicio es un componente importante del tratamiento de las dislipidemias. Éste se debe iniciar de manera gradual en quien no lo practicaba con regularidad. Sus acciones sobre el metabolismo de las lipoproteínas se resumen en la tabla 4. El efecto más evidente a corto plazo sobre el metabolismo de lipoproteínas es la disminución de la concentración de triglicéridos. El ejercicio aeróbico tiene efectos sobre el C-HDL, pero se requieren 2-3 meses para tener cambios significativos, los cuales son dependientes de la dosis de ejercicio realizada. El aumento en el C-HDL varía del 4 al 22% (2-8 mg/dl)^{99,100}.

Los ejercicios recomendables son los que representen un esfuerzo de poca a moderada intensidad de varios minutos de duración, como caminar, correr, nadar e ir en bicicleta. Entre sus ventajas se incluye el no requerir de equipos costosos o complejos para su realización y son fáciles de practicar. Una forma práctica de empezar es realizar 10 min diarios de caminata (incluyendo sábados y domingos). Un programa práctico de ejercicio es aumentar la caminata 5 min cada semana hasta llegar a los 30 min. Una vez alcanzado este objetivo, se puede cambiar a otro tipo de ejercicio (correr, ir en bicicleta, nadar) o dividir el tiempo de caminata en dos periodos de 15 min.

La práctica continua de ejercicio aumentará el consumo de energía entre 600 y 900 calorías por semana, por lo que es un aliado en la búsqueda intencionada de pérdida de peso^{1,101}. Es útil conocer la frecuencia cardíaca máxima, parámetro que se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Frecuencia cardíaca máxima} = 220 - \text{edad (en años)}$$

Si la frecuencia cardíaca durante el ejercicio es mayor al 85% de la cifra obtenida con la fórmula, es conveniente disminuir la intensidad del ejercicio; y si ésta es menor del 50%, es recomendable aumentar la intensidad del ejercicio. Todo lo anterior es más fácil de llevar a cabo si el paciente sabe y conoce los

Tabla 5. Dieta con un 45% de hidratos de carbono, un 35% de grasas y un 20% de proteínas: número de raciones por grupo de alimento

Calorías	Lácteos	Carne y sustitutos	Pan y sustitutos	Fruta	Verdura (Medible)	Grasa	Fibra
	Raciones	Raciones	Raciones	Raciones	Raciones	Raciones	Gramos aprox.
1,200	0	5	6	2	2	6	21
	1	4	6	2	1	7	19
	2	4	5	2	1	6	17
1,500	0	6	9	3	3	8	27
	1	6	8	2	2	8	25
	2	5	7	2	1	9	23
1,800	0	7	11	2	2	9	31
	1	7	10	2	2	9	29
	2	6	9	3	3	10	29
2,000	0	9	12	2	2	10	35
	1	7	11	3	3	11	33
	2	7	10	3	3	11	31
2,200	0	9	14	3	3	11	39
	1	9	12	3	3	12	35
	2	7	13	2	2	13	33

beneficios del ejercicio, la fisiología de la actividad física, los cambios que va a desarrollar y las complicaciones que puede evitar o las que se pueden presentar.

Reducción de peso

Una vez evaluada la alimentación diaria e identificados los alimentos o preparaciones poco saludables, se puede hacer una reducción de éstos en el orden de 500 calorías para inducir la pérdida de peso. El contenido de calorías se deberá ajustar con la finalidad de mantener la tasa de pérdida de peso planeada (0.5-1 kg/semana). No se recomienda el uso a largo plazo de dietas con contenido calórico inferior a 1,000 kcal¹⁰².

En pacientes con obesidad o sobrepeso se recomienda prescribir 20-25 kcal/kg por día. Una vez tenemos la cantidad de calorías totales, se estima el número de raciones que podrán consumirse de cada grupo de alimentos. En la tabla 5 se muestra el número de raciones para diferentes cantidades de calorías de una dieta con: 45% de HCO, 35% de grasas y 20% de proteínas. Las raciones de cada grupo están distribuidas entre desayuno, comida y cena (incluyendo colaciones, de ser necesarias). Se debe educar sobre cómo hacer combinaciones saludables y cómo distribuir las a lo largo del día en los distintos tiempos de comida de manera equilibrada. Por ejemplo, huevos con espinacas y tortillas es igual a: 1 huevo entero y una clara + 1 taza de ejotes + 1 cucharadita de aceite y 2 tortillas de maíz; traducido a raciones, es igual a: 1 huevo entero más 1 clara = ½ porción de productos de

origen animal, verdura libre, 1 cucharadita de aceite = 1 ración de grasa y 2 tortillas = 2 raciones de HCO.

Medidas complementarias

Los ésteres de estanol de plantas son prácticamente inabsorbibles e inhiben selectivamente la absorción del colesterol biliar y de la dieta en el intestino delgado (no disponibles en México)¹⁰³. Es indispensable la corrección de las causas secundarias de las dislipidemias, en especial el control de la DM2, ya que la hiperglucemia es una de las causas más frecuentes por las que no es posible alcanzar las metas del tratamiento. En el caso de hipotiroidismo, la sustitución adecuada en muchos casos es suficiente para normalizar los niveles de colesterol. Como se ha comentado anteriormente, la reducción de peso es un factor clave en la reducción y normalización del perfil de lípidos.

Tratamiento farmacológico

El uso de fármacos está indicado en cualquiera de las condiciones consideradas como prioritarias si las metas de tratamiento no han sido alcanzadas con el tratamiento no farmacológico.

Los objetivos del tratamiento se extienden a la corrección de todos los factores de riesgo cardiovascular presentes¹⁴.

Estatinas

Su potencia y seguridad han modificado significativamente el tratamiento de las dislipidemias.

Tabla 6. Dosis de inicio, rango de dosis y porcentaje de cambio esperable en el C-LDL para cada dosis de estatina^{1,37}

	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Dosis/día de inicio	20 mg	40 mg	20-40 mg	40 mg	10-20 mg	10 mg
Rango de dosis	10-80 mg	10-80 mg	5-80 mg	20-80 mg	10-80 mg	5-40 mg
Dosis/día	Porcentaje de cambio esperable en el C-LDL para cada dosis de estatina					
10 mg		-22%	-30%		-39%	-42%
20 mg	-27%	-32%	-38%	-22%	-43%	-52%
40 mg	-32%	-34%	-41%	-25%	-50%	-64%
80 mg	-42%		-47%	-36%	-60%	

El signo de menos (-) indica el cambio porcentual que tiene cada medicamento sobre el C-LDL acorde a la dosis empleada.

Las estatinas son los medicamentos de primera línea en el tratamiento de las dislipidemias aterogénicas^{1,104,105}. Comprenden un grupo farmacológico que inhibe el paso limitante en la síntesis de colesterol, impiden la conversión de hidroximetilglutaril CoA en mevalonato y disminuyen la síntesis de otros precursores del colesterol que tienen funciones diversas. Al disminuir las concentraciones de colesterol intrahepático, las estatinas activan el factor de transcripción nuclear SREBP-1c, que aumenta la expresión de los LDL-R de la superficie celular^{1,106,107}.

Por tanto, las estatinas reducen los niveles circulantes de C-LDL al disminuir la biosíntesis de colesterol y la secreción de VLDL, y aumentar la eliminación de las partículas de LDL de la circulación.

No sólo tienen impacto en la reducción de C-LDL entre un 20 y 50%, sino que las estatinas también pueden reducir los triglicéridos plasmáticos entre un 15 y un 20% y aumentar el C-HDL hasta en un 10-15%. Sin embargo, su efecto sobre las LDL pequeñas y densas no ha sido completamente aclarado. En estudios *in vitro* se sugiere que el LDL-R reconoce a la apoB antes de que la lipoproteína sea secretada y favorece su degradación; al aumentar el número de LDL-R, el porcentaje de la apoB que termina siendo secretada es potencialmente menor.

Por otra parte, las estatinas ejercen acciones pleiotrópicas independientes del colesterol, que han sido ampliamente estudiadas y contribuyen a la estabilización de las placas ateroscleróticas, mejoran la función endotelial coronaria y la perfusión miocárdica, y modifican la trombogenicidad. Los efectos beneficiosos de las estatinas han sido ampliamente demostrados en estudios de prevención primaria y secundaria porque reducen indiscutiblemente la mortalidad cardiovascular: menor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca, revascularizaciones, angioplastia, hospitalizaciones totales, angina inestable y episodios de ángor.

Las estatinas tienen una eficacia similar, pero distinta potencia. En promedio, por cada vez que se duplique la dosis de una estatina, se obtendrá una reducción adicional del 6% en la concentración de C-LDL. Reducciones similares se producen en la concentración de la apoB y en el colesterol total. El porcentaje

promedio de reducción del C-LDL alcanzado con cada dosis de las estatinas disponibles se muestra en la tabla 6.

La selección de la estatina deberá basarse en el C-LDL basal y la meta a alcanzar. Por ello, no existen estatinas de primera o segunda elección. Para los casos con C-LDL basal < 160 mg/dl, cualquiera de las dosis iniciales de las estatinas será suficiente para alcanzar la meta de tratamiento; mientras que para los casos con hipercolesterolemia importante se deberá iniciar el tratamiento con dosis intermedias o altas de las estatinas con mayor potencia^{37,108-110}.

Las estatinas son útiles en todas las formas de hipercolesterolemia; como la hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia poligénica, hiperlipidemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia. Las estatinas también son útiles en la dislipidemia de los pacientes diabéticos, ya que no afectan a las concentraciones de glucosa, y en individuos con enfermedad renal crónica debido a que su excreción es hepática.

Ezetimiba

La ezetimiba reduce la absorción de colesterol dietético y biliar a lo largo del borde en cepillo de los enterocitos yeyunales¹¹¹. Inhibe el transportador de esteroides transmembrana NPC1L1, que es indispensable para la acción de la ezetimiba. La inhibición es potente y específica, y su acción es independiente de la acción de los transportadores ABCG5/G8. Esto reduce la cantidad de colesterol que llega al hígado y estimula una mayor expresión de los LDL-R a lo largo de la superficie del hepatocito. Como monoterapia, ezetimiba reduce el C-LDL aproximadamente un 15-20%; sin embargo, es comúnmente usado en combinación con una estatina, donde proporciona un beneficio adicional para reducir el C-LDL, el colesterol no HDL y la apoB¹.

La ezetimiba tiene una vida media de 22 h, lo que permite su administración una vez al día. La colestiramina reduce un 55% la absorción de la ezetimiba. La dosis de 10 mg/día reduce un 54% la tasa de absorción de colesterol, y como resultado disminuye la concentración sanguínea de colesterol un 15-20%. Su efecto hipolipemiante es limitado debido a que la pérdida de colesterol en las heces es compensada por un aumento en la tasa de síntesis de colesterol en el hígado (+89%). Tiene efectos neutros sobre

los triglicéridos y en el C-HDL (+3.5%). La ezetimiba está indicada en casos cuyo C-LDL basal no sea un 15% mayor de la meta de tratamiento y que no hubiesen tolerado el uso de una estatina. El medicamento es útil en el tratamiento de la sitosterolemia. Reduce un 21% la concentración de sitosterol y un 24.3% la de campesterol. La principal utilidad de la ezetimiba es su empleo combinado con una estatina, dando como resultado una reducción del C-LDL en una proporción similar a lo obtenido con la dosis máxima del mismo fármaco. La combinación ha duplicado el porcentaje de casos con hipercolesterolemia familiar heterocigota que alcanzan las metas de tratamiento³⁷, y también es útil en la hipercolesterolemia familiar homocigota, al aumentar un 14% la reducción porcentual obtenida con la dosis máxima de una estatina⁴.

Secuestradores de sales biliares

Son resinas no degradadas por las enzimas digestivas, se excretan por las heces sin cambios, sin efectos adversos sistémicos y se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado limitando su absorción en el íleon. De esta forma, al interrumpir la circulación enterohepática, incrementa su excreción fecal, reduciendo la concentración intrahepática de colesterol y sales biliares¹. La colestiramina, el colestipol y el colesevelam se incluyen en este grupo. Incrementan la actividad de 7 α -hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares, y aumentan el número de receptores hepáticos para LDL. Se debe tener cuidado al usarlos debido a que la pérdida de sales biliares activa los receptores FXR hepáticos, que incrementan la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL. Como resultado aumenta un 5-30% las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Las resinas disminuyen el C-LDL un 15-18%, aunque su efecto sobre el colesterol total es menor (-10%). La respuesta a estos medicamentos es variable, pero se puede alcanzar una reducción del 15-30% de los niveles de C-LDL con la dosis equivalente de colestiramina de 8-24 g/día³⁷. Al emplearse en combinación con una estatina, se potencia el efecto hipolipemiente de la estatina a magnitudes similares a lo descrito con la ezetimiba. La combinación de ezetimiba con una resina potencia la reducción de C-LDL y agrega una reducción del 10-20% en el C-LDL y del 16% en el colesterol no HDL en comparación con lo obtenido con la monoterapia de ambos fármacos. Por tanto, la combinación ezetimiba y resina puede ser una alternativa para los casos con intolerancia a las estatinas. Las resinas no son efectivas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota debido a que los receptores activos de LDL no están presentes. Su utilidad en la prevención de ECV ha mostrado resultados favorables. La incidencia de ECV disminuyó un 21% y la mortalidad cardiovascular se redujo un 32%. La dosis usual de colestiramina es de 4-16 g (dosis máxima: 24 g) y la de colestipol de 5-20 g (dosis máxima: 30 g). Están contraindicadas en la disbetalipoproteinemia^{37,112}.

Plasmaféresis

Es el tratamiento de elección para la hipercolesterolemia familiar homocigota¹¹³. Por su costo y complejidad, no es aplicable en el tratamiento de otras hiperlipidemias. La aféresis de las LDL (LDL-féresis) permite la normalización del C-LDL, y se ha demostrado que es capaz de reducir la progresión de la aterosclerosis coronaria y prolonga la supervivencia¹¹⁴.

Los procedimientos de LDL-féresis implican la colocación de un catéter venoso, la separación del plasma, la remoción de las LDL del plasma y el retorno del plasma tratado al paciente. El cambio en el C-LDL depende del número de lipoproteínas removidas del plasma y de la hemoconcentración resultante del procedimiento. El procedimiento debe realizarse en intervalos menores a dos semanas. Además, los pacientes deberán tomar las dosis máximas de las estatinas de mayor potencia. La LDL-féresis reduce los niveles de triglicéridos-VLDL (65-75%) y de Lp (a) (60-70%). Los triglicéridos regresan al valor inicial en 24-36 h, y los valores de C-LDL y Lp (a) regresan al valor basal antes de tres semanas¹. La frecuencia del procedimiento se calcula para mantener un C-LDL promedio por debajo de la meta de tratamiento. El efecto adverso más frecuente es hipotensión arterial, la cual ocurre en el 3% de los casos. Se han descrito los mismos efectos pleiotrópicos con la LDL-féresis que los mencionados párrafos atrás con las estatinas¹.

Fibratos

Los fibratos son ligandos débiles del factor de transcripción nuclear PPAR- α , que regula la expresión de genes que influyen en el metabolismo de los lípidos¹. Se sabe que los fibratos mejoran la homeostasis de la glucosa mediante la activación de PPAR- α y tienen efecto en el incremento de los niveles de adiponectina^{16,115}. Los fibratos reducen los triglicéridos un 25-50%, aumentan el C-HDL entre un 5 y 30%, reducen el C-LDL hasta un 20% y disminuyen las partículas de LDL pequeñas y densas, los triglicéridos posprandiales y los triglicéridos ricos en lipoproteínas.

Esta familia de fármacos está compuesta por el clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato, etofibrato y ciprofibrato. El gemfibrozil tiene una estructura distinta a la de los otros fármacos de este grupo, pero la mayoría de sus efectos biológicos son similares. El principal efecto clínico de estos medicamentos es modificar la concentración y la composición de las VLDL y las IDL, al reducir la concentración de triglicéridos en ayunas y posprandial. Dicha disminución oscila entre el 20 y 70%. Están indicados en el tratamiento de la disbetalipoproteinemia, hiperlipidemias mixtas, dislipidemias secundarias a diabetes, resistencia a la insulina o daño renal, o cualquier otra que se caracterice por acúmulo de estas lipoproteínas³⁷. La activación de los PPAR- α aumenta la expresión de las proteínas que transportan los ácidos grasos al interior de la célula y que se utilizan para generar energía por medio de su oxidación. Las principales enzimas que participan en la oxidación de los ácidos grasos (por ejemplo, acyl coA sintetasa) tienen *peroxisome proliferator response element* y aumentan su expresión en respuesta a los fibratos. Por lo tanto, los ácidos grasos son destinados para ser oxidados y el porcentaje que es utilizado para la síntesis de triglicéridos disminuye. La duración de este efecto sobre esta vía metabólica es corta; sin embargo, a largo plazo se activa otra que está mediada por otra variedad de PPAR, los PPAR- γ , los cuales se encargan de facilitar el depósito de los ácidos grasos en el tejido adiposo¹.

La disminución de la concentración de triglicéridos se explica por una reducción de la concentración de las VLDL grandes (50%) y, en menor medida, por cambios en las VLDL pequeñas (30%)^{116,117}. Los fibratos son poco útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que la reducción del C-LDL es mínima. En población general la disminución de C-LDL es del 5-25%, aunque esta reducción es significativamente mayor en pacientes con

dislipidemias mixtas. En pacientes con hipertrigliceridemia moderada-grave puede observarse un aumento transitorio del C-LDL al corregirse la concentración de triglicéridos; sin embargo, dicho aumento se corrige en 4-6 semanas y se debe a un incremento de la conversión de las VLDL en LDL, el cual es consecuencia de un aumento de la actividad de la LPL. A diferencia de las estatinas, los fibratos cambian la distribución de las subclases de LDL disminuyendo la proporción de LDL pequeñas y densas, las cuales son las partículas más aterogénicas. Los fibratos aumentan la concentración del C-HDL debido principalmente a la reducción de los triglicéridos séricos. En pacientes con hipoalfalipoproteinemia aislada, el C-HDL aumenta un 15-20%. El efecto de los fibratos sobre la Lp (a) es controversial¹¹⁸.

La respuesta a los fibratos en la disbetalipoproteinemia generalmente es mayor a la observada en otras dislipidemias. Son útiles en el tratamiento de la dislipidemia asociada con la diabetes, la obesidad y la insuficiencia renal. En el tratamiento de las dislipidemias mixtas, con frecuencia se requiere el empleo combinado con una estatina³⁷.

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que inhiben la síntesis de VLDL y triglicéridos en el hígado¹. Aunque la combinación de EPA y DHA reduce los triglicéridos séricos y las VLDL, también induce una elevación del C-LDL que es proporcional al nivel de triglicéridos basal. Para observar dicho efecto se requiere consumir al menos 3-4 g/día, dosis que difícilmente se alcanza al consumir su fuente natural, el pescado^{37,119}. En consecuencia, cuando se utilicen con este fin deben administrarse en dosis farmacológicas¹²⁰. Sin embargo, se deberá estar al tanto de la pureza de la preparación, debido a que las dosis útiles pueden presentar eventos adversos como halitosis, dolor abdominal, diarrea, náusea y distensión. Existen algunas presentaciones con capa entérica, lo que reduce las molestias digestivas.

El mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 se basa en su capacidad para inhibir la síntesis y/o secreción de los triglicéridos en el hígado¹¹⁹. Los efectos de los omega-3 van más allá de sus acciones hipolipemiantes, debido a que éstos pueden modificar la composición de los fosfolípidos de las membranas, disminuyendo el contenido de ácido araquidónico. Favorecen la síntesis de la serie 5 de leucotrienos, que causan vasodilatación, a diferencia de los de la serie 4, que son vasoconstrictores. También disminuyen la síntesis de tromboxanos 2, que son potentes agregantes plaquetarios y vasoconstrictores; por otra parte, favorecen la síntesis de tromboxanos 3, los cuales son poco eficaces para inducir agregación plaquetaria o vasoconstricción, y de compuestos antiinflamatorios como las resolvinas y protectivas, además de ser ligandos naturales de los receptores PPAR^{1,37}. Utilizados a dosis farmacológica pueden reducir la concentración de triglicéridos del 20 al 40%; la reducción porcentual es mayor en los casos con hipertrigliceridemia. En algunos estudios se ha demostrado que la adición de omega-3 se asocia con una reducción del 25-45% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y del 20% en la mortalidad cardiovascular total. En el estudio STRENGTH¹²¹ no se confirmaron los beneficios encontrados en un estudio previo, el REDUCE-IT¹²².

Por lo tanto, los omega-3 se consideran un tratamiento de segunda elección que puede usarse como complemento de un

fibrato en los pacientes que no alcanzan las metas terapéuticas deseadas¹.

Anticuerpos monoclonales contra PCSK9

La PCSK9 es una proteína secretada por el hígado que se une al complejo LDL-R/LDL del hepatocito y promueve la transferencia de LDL-R a los lisosomas para su degradación, evitando su reciclaje en la superficie de la célula⁴⁹. De esta forma, la PCSK9 reduce el nivel de los LDL-R de la superficie de los hepatocitos, limitando la captación y degradación de las partículas de C-LDL. Por el contrario, cuando la PCSK9 es inhibida por los anticuerpos monoclonales dirigidos contra ella, la expresión de LDL-R en la superficie celular aumenta y el C-LDL en plasma disminuye debido al aumento en su aclaramiento³⁷, dando como resultado una profunda disminución del C-LDL de aproximadamente un 50-60%. Los anticuerpos monoclonales dirigidos para la inhibición de la PCSK9 han mostrado resultados positivos en estudios en humanos, por lo cual desde el año 2016 se incluyeron en las guías europeas como la alternativa terapéutica más reciente, generando una nueva opción en el manejo farmacológico de las dislipidemias³⁷.

El primer estudio sobre la eficacia de un anticuerpo sobre la PCSK9 en humanos se publicó en 2012, y en él se mostró una reducción del C-LDL del 60% con la dosis más alta¹²³. Dicha reducción se correlaciona con una disminución de la aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalizaciones por angina inestable y revascularización¹²⁴. A pesar de ello, su uso tiene ciertas limitaciones: a) las guías europeas recomiendan el uso de inhibidores de PCSK9 para pacientes con niveles de C-LDL persistentemente altos (a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas en combinación con ezetimiba) o para pacientes con intolerancia a las estatinas, ECVA, así como en sujetos con hipercolesterolemia familiar con riesgo cardiovascular muy alto; b) que su administración se realice mediante inyecciones subcutáneas, lo cual se convierte en una barrera del paciente para el apego al tratamiento, y c) probablemente la mayor limitante es su infrautilización, relacionada con el costo elevado del tratamiento^{37,125}.

CONCLUSIONES

La ECV es la principal causa de muerte en el mundo y nuestro país. Las dislipidemias son factores de riesgo modificables para la ECV. Las dislipidemias deben considerarse una consecuencia de un estilo de vida y dieta inapropiados, además de la presencia de algunas etiologías de origen genético. En consecuencia, el manejo de las dislipidemias es un proceso a largo plazo que confronta múltiples retos: el paciente debe modificar su alimentación, perder peso, aumentar la actividad física, suspender el consumo de tabaco y tomar uno o más medicamentos a largo plazo. La creación de un equipo multidisciplinario es prioritaria debido a que ha mostrado ser de ayuda para alcanzar una adherencia satisfactoria por medio de estrategias basadas en la educación del paciente y el uso óptimo del tiempo y de la información sobre su enfermedad.

El profesional de la salud puede centrar su atención en la modificación de la dieta en las consultas iniciales; una vez que se alcanzaron los cambios mínimos en el patrón de alimentación,

se hace énfasis en modificar la actividad física. Además, los fármacos deben ser seleccionados según las posibilidades económicas del paciente y con una visión a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar Salinas CA, Gómez Pérez FJ, Lerman I, et al. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias; Postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr.* 2004;12:7-41.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97.
3. British Cardiac Society; British Hyperlipidaemia Association; British Hypertension Society; British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association.* *BMJ.* 2000;320(7236):705-8.
4. Rivas-Gómez B, Almeda-Valdés P, Tussie-Luna MT, et al. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Invest Clin.* 2018;70(5):211-6.
5. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(12):1695-727.
6. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, et al. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res.* 2001;42(9):1346-67.
7. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259(3):247-58.
8. Chung BH, Liang P, Doran S, et al. Postprandial chylomicrons: potent vehicles for transporting cholesterol from endogenous LDL+HDL and cell membranes to the liver via LCAT and CETP. *J Lipid Res.* 2004;45(7):1242-55.
9. Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology.* 2005;129(2):718-34.
10. Von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005;96(1A):10D-4.
11. Davies JP, Ioannou YA. The role of the Niemann-Pick C1-like 1 protein in the subcellular transport of multiple lipids and their homeostasis. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):221-6.
12. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(3):238-46.
13. Weber LW, Boll M, Stampf A. Maintaining cholesterol homeostasis: sterol regulatory element-binding proteins. *World J Gastroenterol.* 2004;10(21):3081-7.
14. Manzano-León N, Torres N, Tovar AR. Mecanismo de acción de las proteínas que se unen a los elementos reguladores de esteroides (SREBPs) en la biosíntesis del colesterol y ácidos grasos [Mechanism of action of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) in cholesterol and fatty-acid biosynthesis]. *Rev Invest Clin.* 2002;54(2):145-53.
15. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie.* 2004;86(11):839-48.
16. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2006;116(3):571-80.
17. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006;116(3):581-9.
18. Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest.* 2006;116(3):607-14.
19. Geyeregger R, Zeyda M, Stulnig TM. Liver X receptors in cardiovascular and metabolic disease. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(5):524-39.
20. Kuipers F, Claudel T, Sturm E, et al. The farnesoid X receptor (FXR) as a modulator of bile acid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5:319-26.
21. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie.* 2005;87:81-6.
22. Gilham D, Lehner R. The Physiological Role of Triacylglycerol Hydrolase in Lipid Metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5:303-9.
23. Merkel M, Eckel R, Goldberg I. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake and regulation. *J Lipid Res.* 2002;43:1997-2006.
24. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, et al. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res.* 2003;44(7):1279-86.
25. Brunzell JD, Zambon A, Deeb SS. The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(3):365-72.
26. Marsh JB, Welty FK, Lichtenstein AH, et al. Apolipoprotein B metabolism in humans: studies with stable isotope-labeled amino acid precursors. *Atherosclerosis.* 2002;162(2):227-44.
27. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1702-11.
28. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
29. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, et al. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation.* 2005;112(21):3348-53.
30. Aguilar-Salinas CA, Melgarejo-Hernández MA. Análisis de la composición y de la función de las HDL, ¿un estudio para el clínico del futuro?. *Rev Endocrinol Nutr.* 2011;19:113-22.
31. Lenten B, Reddy S, Navab M, et al. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1687-8.
32. Ansell B, Navab M, Watson K, et al. Anti-inflammatory properties of HDL. *Rev Endocr Metab Disor.* 2004;5:351-8.
33. Ferretti G, Bacchetti T, Nègre-Salvayre A, et al. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):1-7.
34. Yokoyama S. Assembly of high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):20-7.
35. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):13-27.
36. Wang X, Paigen B. Genetics of variation in HDL cholesterol in humans and mice. *Circ Res.* 2005;96(1):27-42.
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
38. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25PtB):2960-84.
39. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Publ Mex.* 2020;62(2):137-46.
40. Aguilar-Salinas CA, Melgarejo MA, Gómez D, et al. Genética de las dislipidemias en México. *Mensaje Bioquímico.* 2016;50:125-41.
41. American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels as screening test for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med.* 1996;124:514-7.
42. Zhao D, Liu J, Xie W, et al. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):301-11.
43. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):339-55.
44. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061-8.
45. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):1-9.
46. Aguilar-Salinas CA, Delgado A, Gómez-Pérez FJ. The advantages of using non-HDL cholesterol in the diagnosis and treatment of dislipidemias (letter). *Arch Intern Med.* 2002;162:102-6.
47. Lippi G, Franchini M, Targher G. Screening, and therapeutic management of lipoprotein(a) excess: review of the epidemiological evidence, guidelines and recommendations. *Clin Chim Acta.* 2011;412:797-801.
48. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, et al. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J.* 2017;38:1553-60.
49. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
50. Yuan G, Wang J, Hegel R. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174:1124-9.
51. Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in Familial Hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1960-5.
52. Kasiske B. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:5142-56.
53. McNeely M, Edwards K, Marcovina S, et al. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis.* 2001;159:471-81.

54. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, et al. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Metabolism*. 2002;51:560-8.
55. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedad Crónicas. *Salud Publ Mex*. 2002;44:546-53.
56. Wajchenberg BJ. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21:697-738.
57. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:625-65.
58. Roden M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 2:S111-5.
59. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:561-6.
60. Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rojas R, et al. Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: controversial issues. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1:145-58.
61. Gan SJ, Edwards A, Symonds C, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review. *World J Gastroenterology*. 2006;28:7197-202.
62. Love MW, Craddock AL, Angelin B, et al. Analysis of the ileal bile acid transporter gene, SLC10A2, in subjects with familial hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2039-45.
63. Baraona E, Lieber C. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res*. 1979;20:289-309.
64. Von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*. 2006;186:231-9.
65. Canizales S, Aguilar Salinas CA, Reyes E, et al. Locus on chromosome 6p linked to elevated HDL-C serum levels, and to protection against premature atherosclerosis in a kindred with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2003;92:569-76.
66. Yamashita S, Maruyama T, Hirano K, et al. Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 2000;152:271-85.
67. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res*. 2003;44:878-83.
68. Yue P, Tanoli T, Wilhelm O, et al. Absence of fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia linked to chromosome 3p21. *Metabolism*. 2005;54:682-8.
69. Tanoli T, Yue P, Yablonsky D, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the apoB defects, intra-abdominal adipose tissue and insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2004;45:941-7.
70. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. Report by the Central Committee for Medical and Community Program of the American Heart Association. *JAMA*. 1961;175:389-91.
71. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15.
72. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 2010;45(10):893-905.
73. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Diseases*. 2017;27(12):1060-80.
74. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al.; American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-23.
75. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
76. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, et al.; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a Lifestyle Intervention Program with Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(5):777-88.
77. Jenkins DJ, Kendall CW, Popovich DG, et al. Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function. *Metabolism*. 2001;50(4):494-503.
78. Albrink MJ, Newman T, Davidson PC. Effect of high- and low-fiber diets on plasma lipids and insulin. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(7):1486-91.
79. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Bello-Chavolla OY, et al.; Group of Study CAIPaDi. Long-term effectiveness of a type 2 diabetes comprehensive care program. The CAIPaDi model. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;151:128-37.
80. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25.
81. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-49.
82. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8.
83. Prochaska JO. How do people change, and how can we change to help many more people?. En: Hubble MA, Duncan BL, Miller SD, editores. *The heart and soul of change* Washington, D.C.: American Psychological Association; 2000. p. 227-55.
84. Lichtenstein AH. Dietary Fat and Cardiovascular Disease: Ebb and Flow Over the Last Half Century. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 4):S332-9.
85. Hellerstein M. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Cur Opin Lipidol*. 2002;13:33-40.
86. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:632-46.
87. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007.
88. Del Razo Olvera FM, Melgarejo Hernández MA, Mehta R, et al. Setting the Lipid Component of the Diet: A Work in Progress. *Adv Nutr*. 2017;8(1):165S-72.
89. Landa-Anell MV, Melgarejo-Hernández MA, García-Ulloa AC, et al. Barriers to adherence to a nutritional plan and strategies to overcome them in patients with type 2 diabetes mellitus; results after two years of follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(1):4-12.
90. Fox CE, Khan KS. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health-care outcomes: RHL commentary (last revised: 1 January 2010). The WHO Reproductive Health Library; Ginebra: World Health Organization.
91. Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(8):1061-72.
92. Swan WI, Vivanti A, Hake-Smith NA, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management. *J Acad Nutr Diet*. 2017;17(12):2003-14.
93. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133:187-225.
94. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146-55.
95. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:5-19.
96. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation*. 2002;106:1327-32.
97. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997;95:2701-4.
98. Castro-Martínez MG, Bolado-García VE, Landa-Anell MV, et al. Dietary trans fatty acids and its metabolic implications. *Gac Med Mex*. 2010;146(4):281-8.
99. Thompson PD, Yurgelovitch SM, Flynn MM, et al. Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism*. 1997;46:217-23.
100. He N, Ye H. Exercise and Hyperlipidemia. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:79-90.
101. Bouzas C, Bibiloni MDM, Julibert A, et al. Adherence to the Mediterranean Lifestyle and Desired Body Weight Loss in a Mediterranean Adult Population with Overweight: A PREDIMED-Plus Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2114.
102. Konicieczna J, Romaguera D, Pereira V, et al. Longitudinal association of changes in diet with changes in body weight and waist circumference in subjects at high cardiovascular risk: the PREDIMED trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):139.
103. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:1177-9.
104. Baigent C, Keech A, Kearney PM. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
105. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, et al. Effects of statins beyond lipid lowering: Potential of clinical benefits. *Int J Cardiol*. 2006;109(1):7-15.
106. Schonfeld G, Aguilar-Salinas CA, Elias N. Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors ("Statins") in familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81(4 A):43B-6.
107. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*. 1998;141:203-7.

108. Leibovitz E, Bitzur R, Harats R, et al. Beyond guidelines: achieving the optimum in LDL cholesterol control. *Cur Opin Lipidol*. 2005;16:635-9.
109. Ferrer-Garcia JC, Perez-Silvestre J, Martinez Mir, et al. Alternate-day dosing of atorvastatin: effects in treating type 2 diabetic patients with dyslipidemia. *Acta Diabetol*. 2006;43:75-8.
110. Briel M, Nordmann A, Bucher H. Statin therapy for prevention and treatment of acute and chronic cardiovascular disease: update on recent trials and meta-analyses. *Cur Opin Lipidol*. 2005;16:601-5.
111. Bruckert E, Giral P, Tellier P, et al. Perspectives in cholesterol therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*. 2003;107:3124-8.
112. Armani A, Toth PP. Colesevelam hydrochloride in the management of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4:283-91.
113. Ziajka P. Role of low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol*. 2005;96(suppl):67E-9.
114. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long term efficacy of low density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82:1489-95.
115. Barter P, Rye K. Cardioprotective properties of fibrates. Which fibrate, which patients, what mechanism?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;113:1553-5.
116. Guerin M, Le Goff M, Frisdal E, et al. Action of Ciprofibrate in Type IIB Hyperlipoproteinemia: Modulation of the Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Stimulation of High-Density Lipoprotein-Mediated Cellular Cholesterol Efflux. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3738-46.
117. Betteridge DJ. Ciprofibrate: a profile. *Postgrad Med J*. 1993;69:542-7.
118. Cattin L, Da-Col P, Feruglio F, et al. Efficacy of ciprofibrate in primary type II and IV hyperlipidemia: the Italian Multicenter Study. *Clinther*. 1990;12:482-8.
119. Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98(4A):27i-33.
120. Harris W, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides?. *Cur Opin Lipidol*. 2006;17:387-93.
121. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol*. 2018;41(10):1281-8.
122. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2791-802.
123. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366:1108-18.
124. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
125. Reiner Z. PCSK9 inhibitors in clinical practice: expectations and reality. *Atherosclerosis*. 2018;270:187-8.

Síndrome metabólico

Sergio Arturo Godínez Gutiérrez, Paloma Regina Godínez Sandoval, Susana Guadalupe Galindo Delfín y Victoria Eugenia Bolado García

«La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo... Las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio».

Gregorio Marañón

DEFINICIÓN

En términos generales, el término síndrome se refiere al conjunto de síntomas que definen o caracterizan a una enfermedad o a una condición que se manifiesta en un sujeto y que puede tener o no causas conocidas. El término médico surge con Galeno (siglo II d. C.), quien cita la palabra reiteradamente como un término propio de los médicos empíricos.

El significado de síndrome siguió siendo en gran medida el mismo desde los tiempos de Galeno hasta bien avanzado el siglo XVII, cuando Thomas Sydenham llegó a la conclusión de que síndrome y enfermedad eran sinónimos, y la primera de estas palabras desapareció virtualmente de la literatura médica durante casi dos siglos por considerarse una denominación superflua. A finales del siglo XIX se produjo un redescubrimiento del término, al comprobarse que los métodos existentes para designar los estados patológicos mediante la combinación de los nombres de los órganos afectados con prefijos y sufijos apropiados resultaban inadecuados para enfrentar trastornos complejos como anomalías múltiples, problemas con el metabolismo y trastornos que abarcan a varios sistemas u órganos¹.

Los síndromes pueden estar relacionados con una o más enfermedades, lo cual implica que síndrome y enfermedad no son sinónimos, y, de hecho, son conceptos diferentes.

El término «metabólico» se refiere a los procesos bioquímicos involucrados en el funcionamiento normal del cuerpo. Los factores de riesgo son rasgos, afecciones o hábitos que aumentan las posibilidades de desarrollar una enfermedad.

El concepto de síndrome metabólico (SM) reúne en una sola entidad un conjunto de anomalías metabólicas que tienen en común una estrecha relación con el depósito ectópico de lípidos, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado. En muchos casos, una exposición crónica a un balance calórico positivo es la fuerza impulsora de la aparición y progresión de esta afección². A partir del concepto básico existen una gran cantidad de definiciones que pretenden unificar las condiciones determinantes de la entidad; sin embargo, cada grupo de trabajo ha adoptado la que le parece más clara y no hay, hasta el momento, una definición única y universal. Esta situación claramente

semántica es importante porque, de acuerdo a la adherencia de los grupos de trabajo a las distintas corrientes definitorias, se establecen cifras epidemiológicas y estrategias sanitarias de control y tratamiento. La prevalencia del SM varía en función de su definición y de los criterios diagnósticos, del grupo étnico estudiado, del sexo y de la distribución por edad.

En 1988, durante la conferencia sobre el Premio Banting de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), Gerald Reaven introdujo el concepto del vínculo entre la resistencia a la insulina y otras anomalías metabólicas, llamándolo síndrome X. Esta constelación de afecciones –aumento de la presión arterial, niveles altos de azúcar en la sangre y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos anormales– más tarde se conoció como SM y se ha convertido en un indicador útil de un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes *mellitus* (DM)³. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos, al considerar necesario diferenciarla del síndrome X, previamente descrito por Kemp en 1973, y que se refiere a un síndrome anginoso con arteriografía coronaria normal⁴.

En 2001, el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) propuso unos criterios de identificación del SM de fácil uso. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes (FID) y el Comité de Examen de Criterios del Síndrome Metabólico en Japón emitieron diferentes criterios diagnósticos, en los que la obesidad abdominal es un componente necesario. En 2009, la FID, el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), la *American Heart Association* (AHA), la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad adoptaron conjuntamente los criterios NCEP revisados, en los cuales la obesidad abdominal no es un componente necesario como criterio mundial del SM. En 2010, el Comité de Expertos de la OMS advirtió que el SM es un concepto que enfoca la atención en problemas complejos de salud multifactoriales, pero tiene una utilidad práctica limitada como herramienta de gestión⁵.

Las dificultades para llevar a cabo una definición precisa y universal surgen a partir de diferentes propuestas de entidades clínicas, las cuales tienen una relación fisiopatológica indudable con el fenómeno de resistencia a la insulina y que se proponen como integrales en los criterios diagnósticos del síndrome.

La primera definición basada en criterios clínicos fue la de la AHA/NHLBI⁶, en la que se incluyen los componentes clínicos básicos del síndrome; sin embargo, en un análisis de dicha definición por parte de la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) se llega a la conclusión de que los criterios del SM son ambiguos e incompletos, que la razón para los valores de

corte no está bien definida, que es cuestionable el valor de incluir a la DM y, finalmente, que es incierto que la resistencia a la insulina sea el criterio unificador. Por lo tanto, el riesgo cardiovascular (CV) estimado no es mayor que la suma de sus partes y el tratamiento no difiere del de cada uno de sus componentes, por lo que no queda claro el valor médico de diagnosticar el SM⁷.

En 2003, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología proponen modificar los criterios a partir de la estimación de la glucemia en términos dinámicos y la consideración del índice de masa corporal (IMC) como factor de riesgo, en lugar de como criterio clínico, y proponen el término síndrome de resistencia a la insulina⁸. La eliminación de los sujetos con diagnóstico establecido de DM determinó la reducción de la utilidad de esta definición para efectos epidemiológicos⁹.

En 2006, la FID publicó en internet y en la revista médica *The Lancet* su nueva serie de criterios, en la que la obesidad es un componente esencial¹⁰. Esta definición fue fuertemente criticada en su momento por el propio Reaven, quien consideró que la definición previa (la de la AHA/NHLBI) era más precisa y apropiada, señalando lo siguiente: «He publicado varios artículos críticos en el esfuerzo de crear una categoría diagnóstica del SM, y creo que este esfuerzo tiene poca utilidad clínica o pedagógica e incluso puede hacer más mal que bien. Aunque las tres versiones del SM publicadas son conceptualmente diferentes, la reserva que acabo de expresar es válida para todas. Si hay algo útil que lograr al crear criterios diagnósticos, creo que el abordaje de la OMS fue el más racional y que la reciente versión de la FID es la más peligrosa»¹¹.

En 2007, la Asociación para el Manejo del Peso y Prevención de la Obesidad, la Sociedad de Obesidad de EE.UU., la Sociedad Americana de Nutrición y la ADA publican un análisis de los criterios previos para el SM y llevan a cabo una crítica metodológica relativa al valor de la circunferencia de la cintura como parte importante de la epidemiología de la entidad¹².

En 2009, representantes de la Fuerza de Trabajo de la FID acerca de Epidemiología y Prevención, el NHLBI, la AHA, la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad publicaron un consenso internacional armónico de los criterios apropiados del SM, en el cual se vuelve a reconocer la utilidad de la estimación de la obesidad abdominal dentro de los criterios del SM¹³.

Para la Asociación Latinoamericana de Diabetes, el concepto de SM describe un conglomerado de factores de riesgo CV relacionados con anomalías metabólicas, vasculares, inflamatorias, fibrinolíticas y de coagulación¹⁴.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la DM, describe lo siguiente en el apartado 3.62: «Síndrome metabólico: constelación de anomalías bioquímicas, fisiológicas y antropométricas que ocurren simultáneamente y pueden dar oportunidad o estar ligadas a la resistencia a la insulina y, por ende, incrementar el riesgo de desarrollar DM, enfermedad cardiovascular o ambas. Dentro de estas entidades se encuentran: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, HTA y dislipidemia (hipertrigliceridemia y/o HDL bajo), conforme al Apéndice Normativo A». El Apéndice Normativo A contiene los criterios Adult Treatment Panel III (ATP III) y de la FID en un cuadro comparativo prácticamente idéntico, a excepción de los valores de glucosa, que para el ATP III son > 110mg/dl y para la FID > 100mg/dl¹³. Sin embargo, el nuevo proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2018, para la

prevención, tratamiento y control de la DM, no incluye la definición de SM en sus contenidos¹⁵.

Finalmente, en una revisión de las definiciones llevada a cabo por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, tomando en cuenta la factibilidad, claridad, aplicabilidad y sensibilidad de los conceptos, se concluye que en México resulta más práctico utilizar los criterios del NCEP III, y por ello se sugiere que éstos se utilicen para definir este síndrome en los estudios epidemiológicos y de investigación clínica¹⁶.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El SM, considerado hoy en día un importante problema de salud pública mundial, constituye un grupo de anomalías clínicas, metabólicas y bioquímicas, como adiposidad central, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemias. Estos rasgos aumentan significativamente el riesgo de DM tipo 2, eventos cardíacos adversos, accidente cerebrovascular y esteatosis hepática.

La inflamación crónica de bajo grado que se asocia al crecimiento del tejido adiposo visceral, la disfunción de los adipocitos y la resistencia a la insulina desempeñan un papel importante en la progresión del síndrome, al afectar a la homeostasis de los lípidos y la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, los músculos y los adipocitos¹⁷.

Existe un consenso en el área clínica de que el término SM es aceptable por la condición de la presencia de múltiples factores de riesgo de enfermedad CV y DM tipo 2; sin embargo, existen diferencias en las frecuencias epidemiológicas al aplicar distintas definiciones.

Cuando se revisan de manera general las distintas maneras de considerar el diagnóstico de SM, se encuentran algunas diferencias, sobre todo en lo referente a los criterios antropométricos y a las cifras de tensión arterial (TA), tal y como se aprecia en la tabla 1¹⁸⁻²³.

Considerando la importancia fisiopatológica que tiene la resistencia a la insulina en la expresión clínica y la integración sindrómica, se hace imprescindible determinar la eventual correspondencia de los hallazgos con la resistencia a la insulina. La precisión diagnóstica de la aplicación de los diferentes criterios ha sido valorada y establece una posibilidad de instaurar su potencial utilidad, al fijar su correlación con la resistencia a la insulina, estimada con valores de HOMA-IR ≥ 2.6 (Tabla 2)²⁴.

La revisión de la literatura médica de los diferentes criterios establecidos y la autoridad académica que sustenta las diferentes definiciones determinan una especial dificultad para llevar a cabo una posición personal en este sentido. El análisis estadístico de concordancia con el diagnóstico final proporciona una herramienta útil en este sentido.

Las definiciones que tenían una sensibilidad más alta (100%) y VPN (100%) en relación con la guía *Joint Interim Statement* (JIS) fueron las del NCEP-ATP III, FID y AHA/NHLBI, mientras que el criterio que tuvo una especificidad más alta (100%) y VPP (100%) fue el de la FID (Tabla 3)²⁴.

MANEJO NUTRICIONAL

El desarrollo del SM es el resultado de la ganancia de peso como consecuencia de un estilo de vida obesogénico (sedentarismo

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el SM¹⁸⁻²³

Grupo de estudio	Glucemia	Antropometría	Dislipidemia	TA
OMS ¹⁸	DM, ITG o hiperglucemia de ayuno	IMC ≥ 30 kg/m ² o ICC ≥ 0.9 en hombres y ≥ 0.85 en mujeres	Tg ≥ 150 mg/dl; C-HDL < 35 mg/dl en hombres; C-HDL < 40 mg/dl en mujeres	TA $\geq 140/90$ mmHg
EGIR ¹⁹	Resistencia a la insulina o valores de insulina superiores al percentil 75 en sujetos no diabéticos	Circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres	Tg ≥ 150 mg/dl; C-HDL < 40 mg/dl en ambos sexos	TA $\geq 140/90$ mmHg o con terapia antihipertensiva
NCEP/ATP III ²⁰	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl	Circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres	Tg ≥ 150 mg/dl o con tratamiento; C-HDL < 40 mg/dl en hombres; C-HDL < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento	TA $\geq 130/85$ mmHg
AHA/NHLBI ²¹	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o con tratamiento	Circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres	Tg ≥ 150 mg/dl o con tratamiento; C-HDL < 40 mg/dl en hombres; C-HDL < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento	TA $\geq 130/85$ mmHg o con diagnóstico previo de hipertensión
FID ²²	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl	Presencia de obesidad abdominal (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres) o IMC < 30 kg/m ²	Tg ≥ 150 mg/dl o con tratamiento; C-HDL < 40 mg/dl en hombres; C-HDL < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento	TA $\geq 130/85$ mmHg o con terapia antihipertensiva
JIS ²³	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o con tratamiento	Presencia de obesidad abdominal (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres)	Tg ≥ 150 mg/dl o con tratamiento; C-HDL < 40 mg/dl en hombres; C-HDL < 50 mg/dl en mujeres o con tratamiento	TA $\geq 130/85$ mmHg o con terapia antihipertensiva

Tabla 2. Frecuencia, sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los criterios de SM para identificar a los sujetos con resistencia a la insulina (n = 350)¹⁸⁻²³

Definición de SM	SM	Resistencia a la insulina			
	n (%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
OMS ¹⁸	147 (42.0)	91.2 (86.2-96.1)	73.4 (67.1-69.7)	71.3	91.9
EGIR ¹⁹	164 (46.8)	83.5 (77.6-89.5)	72.6 (65.9-75.3)	72.9	83.4
NCEP/ATP III ²⁰	196 (56.0)	64.3 (57.3-71.3)	59.7 (51.7-67.8)	67.0	56.8
AHA/NHLBI ²¹	185 (52.9)	65.9 (58.9-73.0)	60.0 (52.2-67.8)	64.9	61.1
IDF ²²	205 (58.6)	64.4 (57.6-71.2)	61.4 (53.1-69.7)	70.2	54.9
JIS ²³	205 (58.6)	64.4 (57.2-71.2)	61.4 (53.1-69.7)	70.2	54.9

y dietas densamente energéticas, ricas en azúcares refinados y altas en grasas saturadas y trans)²⁵⁻²⁹.

Las dietas hipocalóricas pueden lograr una pérdida de peso considerable; sin embargo, la mayoría de las veces el resultado no se mantiene a largo plazo³⁰.

Ingestión de macronutrientes y su asociación con el síndrome metabólico

Cambios en la distribución de los macronutrientes de la dieta, disminución de peso y periodos de mantenimiento de peso corporal a largo plazo mejoran la regulación del apetito e influyen

Tabla 3. Precisión de los criterios diagnósticos del SM en los adultos con sobrepeso u obesidad¹⁸⁻²³

Definición de SM		Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
JIS ²³	OMS ¹⁸	83.7 (77.7-89.9)	59.6 (52.6-62.6)	60.0	83.4
JIS ²³	EGIR ¹⁹	81.7 (75.5-97.9)	61.8 (54.6-69.1)	65.4	79.3
JIS ²³	NCEP/ATP III ²⁰	100 (99.7-100)	94.2 (90.1-98.2)	95.6	100
JIS ²³	IDF ²²	100 (99.8-100)	100 (99.7-100)	100	100
JIS ²³	AHA/NHLBI ²¹	100 (99.7-100)	87 (82.6-93.2)	90.3	100

sobre la mayoría de los componentes del SM (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles de glucosa alterada en ayunas o DM2 y presión arterial)³¹.

Dietas bajas en grasas

Las recomendaciones sobre el consumo de grasas han ido cambiando a lo largo de la historia³².

Si se comparan dos dietas hipocalóricas –una con baja cantidad de grasas y otra con moderada cantidad de grasas–, después de 10 semanas de tratamiento ambas producen una pérdida de peso similar; sin embargo, la dieta baja en grasas contribuye a que más sujetos pierdan > 10% de su peso corporal inicial y a que haya menos abandonos del tratamiento³³.

En general, la evidencia muestra que las dietas bajas en grasas son una buena opción para la prevención de la ganancia de peso y la obesidad. Se prevé que una reducción del 10% en el porcentaje de grasas en la dieta, en un individuo con un IMC de 30 kg/m², produzca una disminución de peso de 4-5 kg³⁴.

Dietas bajas en hidratos de carbono

Las dietas cetogénicas se han hecho muy populares, ya que en la mayoría de los casos logran una disminución de peso con una pendiente más pronunciada en los primeros seis meses de tratamiento. En diversos estudios se demuestra que el apego a este tipo de dietas resulta muy difícil para los pacientes, además de tener una serie de reportes de efectos no deseados, como aumento de cetonas, grandes pérdidas de agua corporal, dolor de cabeza y constipación, lo que termina con abandonos del tratamiento y disminuciones de peso a largo plazo iguales que con otras dietas^{31,35,36}.

Dietas con moderado contenido de proteínas

En los últimos años ha aumentado la popularidad de las dietas moderadamente altas en proteínas con cierto porcentaje de restricción de HCO. Se ha sugerido que la proteína es el principal macronutriente responsable de mediar la saciedad, y que por tanto conduce a una mayor pérdida de peso con retención de la masa corporal magra³⁷.

Índice glucémico

En estudios realizados en modelos animales se ha mostrado que las dietas basadas en alimentos con un alto índice glucémico promueven más ganancia de peso, adiposidad visceral y mayor actividad de las enzimas lipogénicas que las dietas

basadas en alimentos con un bajo índice glucémico^{31,38}. En cambio, las dietas basadas en alimentos con bajo índice glucémico pueden mejorar el control del peso porque promueven la saciedad, minimizan la secreción posprandial de insulina y mantienen la sensibilidad a ésta³⁹⁻⁴¹. En varios estudios de intervención realizados en humanos con restricción energética basada en alimentos con bajo índice glucémico se muestra una mayor pérdida de peso en comparación con dietas con alimentos de alto índice glucémico^{31,42}.

Ácidos grasos

En la mayoría de las recomendaciones dietéticas se promueve consumir grasas monosaturadas y ácidos omega-3, así como evitar las grasas saturadas y trans. Existen varios estudios en los que se han evaluado los efectos de algunos alimentos ricos en grasas sobre la pérdida y el control del peso; sin embargo, la composición dietética parece no tener mayor efecto en la prevención de la recuperación de peso. Y más aún, tanto las dietas bajas en grasas como las ricas en ácidos grasos monosaturados producen menos recuperación de tejido graso que las dietas control evaluadas^{31,43}.

Recomendaciones generales

Las guías para el manejo del SM incluyen un 15% del total del valor calórico como proteínas, una ingestión del 50-60% de hidratos de carbono, un 25-35% de grasas insaturadas, un 7% de saturadas y < 1% de ácidos grasos trans^{44,45}; sin embargo, el tratamiento nutricional debe ser individualizado de acuerdo a los trastornos metabólicos específicos de cada paciente⁴⁶. En general, la dieta ideal debería combinar todos los factores dietéticos que influyen positivamente en el riesgo cardiometabólico. Una dieta con bajo contenido en hidratos de carbono simples, alto contenido de fibra e hidratos de carbono con bajo índice glucémico, antioxidantes y fitoquímicos de vegetales y frutas, moderado contenido de grasas (en su mayoría insaturadas y ácidos grasos omega-3) y moderado-alto contenido de proteínas de pescado y de origen vegetal podría ser una opción apropiada para el tratamiento de los pacientes con SM⁴⁷. Estos patrones dietéticos pueden provocar resultados positivos en todos los componentes del SM, al igual que en otras condiciones asociadas como la resistencia a la insulina, la inflamación y la disfunción endotelial^{31,48,49}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El SM es la consecuencia clínica de factores fisiopatológicos múltiples que conducen, de manera primaria, a la resistencia periférica a los efectos de la insulina y producen entidades clínicas integradas, producto de los efectos disminuidos de la propia hormona y de las concentraciones plasmáticas incrementadas de la misma.

Estos factores aumentan directamente el riesgo de enfermedad CV, DM tipo 2 y todas las causas de mortalidad. La resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la dislipidemia aterogénica, la disfunción endotelial, la susceptibilidad genética, la presión arterial elevada, el estado protrombótico y el estrés crónico son los diversos factores que constituyen el síndrome.

Se sabe que la inflamación crónica está asociada con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina, que se caracteriza por la producción de adipocitocinas anormales como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 1, la interleucina 6, la leptina y la adiponectina.

La interacción entre los componentes del fenotipo clínico del síndrome con su fenotipo biológico (resistencia a la insulina, dislipidemia, etc.) contribuye al desarrollo de un estado proinflamatorio y a una inflamación vascular subclínica crónica que modula y produce procesos ateroscleróticos.

La identificación clínica y el manejo de los pacientes con SM son importantes para implementar adecuadamente las estrategias para reducir el riesgo de enfermedades posteriores. El manejo clínico del síndrome es difícil porque no existe un método reconocido para prevenir o mejorar todo el síndrome, cuyo antecedente es esencialmente la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la mayoría de los médicos tratan cada componente clínico por separado, poniendo un énfasis particular en aquellos elementos que son fácilmente susceptibles al tratamiento farmacológico.

Para la mayoría de los médicos resulta más fácil recetar un medicamento para bajar la presión arterial, la glucosa en sangre o los triglicéridos que iniciar una estrategia a largo plazo para cambiar el estilo de vida de las personas (incrementar el ejercicio físico y mejorar las costumbres nutricionales) con la esperanza de que finalmente pierdan peso y tiendan a tener una presión arterial más baja, glucosa en sangre y triglicéridos.

La modificación del estilo de vida sigue siendo la intervención inicial de elección para la población afectada. La moderna terapia de modificación del estilo de vida combina recomendaciones específicas sobre dieta y ejercicio con estrategias conductuales.

Se debe considerar el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes cuyos factores de riesgo no se reducen adecuadamente con los cambios en el estilo de vida⁵⁰.

Objetivos del tratamiento farmacológico

El objetivo general de la terapia es reducir el riesgo cardiovascular tanto a corto plazo como de por vida. La presencia de SM *per se* indica un mayor riesgo de por vida. Para estimar de manera práctica el riesgo absoluto de enfermedad macrovascular a corto plazo son útiles las herramientas algorítmicas que ofrece la AHA o el algoritmo estándar de Framingham.

El SM no puede tratarse con un solo agente, ya que se trata de un problema de salud multifactorial. Es probable que un estilo de

vida saludable, incluida una reducción de peso, sea efectivo para controlar el síndrome; sin embargo, es difícil iniciar y mantener estilos de vida saludables, sobre todo con la recurrencia de la obesidad que se da en la mayoría de los pacientes que pierden peso.

Los agentes farmacológicos que se ocupan de la obesidad, la DM, la hipertensión y la dislipidemia se pueden usar solos o en combinación: medicamentos contra la obesidad, tiazolidinedionas, metformina, estatinas, fibratos, bloqueadores del sistema renina-angiotensina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, sodio inhibidores del transportador de glucosa 2 y algunos agentes antiplaquetarios. Estos medicamentos no sólo tienen sus propios objetivos farmacológicos en los componentes individuales del SM, sino que algunas de sus otras propiedades también pueden resultar beneficiosas, como las antiinflamatorias y las antioxidantes⁵¹.

Obesidad

El sobrepeso y la obesidad son condiciones que se relacionan con la susceptibilidad genética y con trastornos psicológicos, sociales y metabólicos, y que incrementan el riesgo para desarrollar comorbilidades tales como hipertensión arterial, DM tipo 2, enfermedades CV y cerebrovasculares, así como algunas neoplasias en mama, endometrio, colon y próstata, entre otros padecimientos.

En general, se pueden prescribir medicamentos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad cuando exista evidencia de falta de respuesta al tratamiento no farmacológico, actividad física y los pacientes permanezcan con un diagnóstico de sobrepeso u obesidad⁵².

La mayoría de los institutos nacionales de salud recomiendan para el tratamiento de la obesidad una terapia farmacológica para la pérdida de peso en las personas con un IMC de al menos 30 kg/m² o para las que tienen un IMC de al menos 27 kg/m² y comorbilidades asociadas al exceso de peso⁵³.

En todos los casos, la farmacoterapia se debe utilizar como coadyuvante de un buen plan dietético que incluya la corrección de los malos hábitos alimentarios y la práctica regular de ejercicio físico. No está indicado su uso para fines estéticos. Su efecto se evaluará a los 3-6 meses: se considerará efectivo si se ha conseguido una pérdida $\geq 10\%$ del peso inicial y se valorará la prolongación de su uso hasta un año, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que pueda suponer; si la pérdida ponderal es $< 5\%$ a los 3-6 meses, se considerará como fracaso terapéutico y se suspenderá; una pérdida ponderal entre el 5 y 10% es aceptable, se reevaluará a los tres meses y, si no se mantiene o disminuye, se suspenderá. No debe esperarse una pérdida ponderal $> 15\%$ del peso inicial⁵⁴.

Para que un fármaco sea considerado de utilidad clínica tiene que cumplir las siguientes características: efectividad demostrada en la reducción de peso, buena tolerancia y efectos indeseables transitorios, ausencia de capacidad adictiva, efectividad a largo plazo, ausencia de efectos secundarios a largo plazo, mecanismo(s) de acción conocido(s) y relación costo-beneficio razonable⁵⁴.

Aun cuando la pérdida de peso parezca pequeña para el paciente, puede determinar una mejoría de muchas de las condiciones relacionadas con la obesidad, incluidos varios componentes anormales del SM y el desarrollo de intolerancia a la glucosa (ITG) o DM⁵⁵.

Hipertensión

La hipertensión arterial se asocia frecuentemente con varias anomalías metabólicas, de las cuales la obesidad, la ITG y la dislipidemia son las más comunes. En algunos estudios se sugiere que tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina al aumentar la expresión de angiotensinógeno, angiotensina II y el receptor AT1, que, en concierto, pueden contribuir al desarrollo de hipertensión en pacientes con resistencia a la insulina⁵⁶.

El tratamiento farmacológico en los pacientes con hipertensión arterial sistólica (TA sistólica \geq 160 mmHg, TA diastólica $<$ 90 mmHg) debe ser igual que en los pacientes con hipertensión diastólica. Debe iniciarse tratamiento farmacológico inmediato en los pacientes con presión arterial persistente con cifras \geq 160/100 mmHg, así como en los pacientes con presión arterial \geq 140/90 mmHg con elevado riesgo CV (riesgo $>$ 20% a 10 años) o con daño a órgano blanco. En los pacientes hipertensos con otras condiciones de alto riesgo (uso de anticoagulantes orales, enfermedad vascular cerebral hemorrágica reciente, riñón único, aneurismas), el control de la presión arterial debe ser estricto y mantenerse $<$ 130/80 mmHg⁵⁷.

Las elevaciones leves de la presión arterial a menudo se pueden controlar de manera efectiva con terapias de estilo de vida; sin embargo, si la hipertensión no puede controlarse adecuadamente con terapias de estilo de vida, generalmente se requieren medicamentos antihipertensivos para prevenir los efectos adversos a largo plazo.

Una simple reducción de peso del 5% en mujeres obesas redujo la presión arterial sistólica en 7 mmHg y se asoció con la disminución de los niveles de angiotensinógeno (-27%), renina (-43%), enzima convertidora de angiotensina (-12%), aldosterona (-31%) y expresión de angiotensinógeno en adipocitos (-20%). Se estima que una reducción de 5 mmHg de la presión arterial sistólica general daría como resultado una reducción general del 14% en la mortalidad por accidente cerebrovascular, del 9% en la mortalidad por cardiopatía coronaria y del 7% en la mortalidad por cualquier causa⁵⁸.

Dislipidemia

La dislipidemia se ha convertido en una condición clínica frecuente, especialmente debido al aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad. El tratamiento depende del tipo de dislipidemia, es decir, si la causa es familiar, con señales clínicas como xantomas o si la dislipidemia se inserta en la imagen global del SM. El perfil lipídico es completamente diverso: mientras que en la dislipidemia familiar hay hipercolesterolemia significativa con niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) posiblemente superiores a 400 mg/dl, en la dislipidemia asociada con el SM hay una tendencia más alta de hipertrigliceridemia, niveles bajos de C-HDL y niveles de C-LDL sin cambios cuantitativos, sino más bien cualitativos, como partículas pequeñas y densas, que son más aterogénicas⁵⁹.

En general, las guías para el manejo de las dislipidemia recomiendan que las metas del C-LDL se establezcan en $<$ 130 mg/dl, con la opción de intentar $<$ 100 mg/dl en los individuos de riesgo moderadamente alto. Los objetivos deben establecerse en un C-LDL $<$ 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo, con la opción intentar conseguir $<$ 70 mg/dl en los pacientes de «muy alto riesgo»⁶⁰.

El objetivo para el no C-HDL es 30 mg/dl mayor que el del C-LDL. En los pacientes con una dislipidemia aterogénica en los que los niveles de TG en suero son \geq 200 mg/dl, el no C-HDL se convierte en el próximo objetivo del tratamiento después de alcanzar el objetivo de C-LDL. Si el nivel de TG es $>$ 500 mg/dl, entonces habrá que reducir el nivel de TG a 500 mg/dl o menos, dando prioridad sobre la disminución del C-LDL para prevenir el desarrollo de pancreatitis aguda.

Después de alcanzar los objetivos de C-LDL y no C-HDL, un objetivo terciario se dirige a elevar el nivel de C-HDL. No se especifican objetivos para elevar los niveles de C-HDL, pero éste se debe elevar en la medida de lo posible después de alcanzar los objetivos para C-LDL y no C-HDL⁶¹.

Insulinorresistencia y estados de intolerancia a la glucosa

La resistencia a la insulina y el SM son rasgos metabólicos complejos y factores de riesgo clave para el desarrollo de enfermedades CV. Tanto la resistencia a la insulina como el SM son poderosos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades CV y DM tipo 2.

La prevalencia de la resistencia a la insulina y el SM está aumentando, particularmente en los países en desarrollo y en las poblaciones más jóvenes, con estimaciones de prevalencia que van del 20 al 40% en diferentes poblaciones⁶².

Los objetivos de la farmacoterapia son reducir la morbilidad y prevenir las complicaciones. Los medicamentos que reducen la resistencia a la insulina incluyen biguanidas y tiazolidinedionas, que tienen efectos sensibilizadores a la insulina y antihiperglucémicos. También se utilizan grandes cantidades de insulina para superar la resistencia a la insulina. La respuesta a la dosis habitual de insulina se observa en los casos en que la resistencia se debe a una mayor destrucción en el sitio de inyección subcutánea.

El tratamiento de la DM tipo 2 y la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), condiciones que están fuertemente asociadas con la resistencia a la insulina y la morbilidad y mortalidad CV significativas, deben tener como objetivo restaurar la relación normal entre la sensibilidad y la secreción de insulina⁶³. Por lo tanto, predicablemente el tratamiento se centra mucho en la posibilidad de preservar las células β para prevenir la aparición de DM o impedir el deterioro progresivo del control glucémico, observado después del diagnóstico y el desarrollo a lo largo de los años⁶⁴.

Farmacoterapia

El SM involucra un estado de inflamación crónica de bajo grado con profundos efectos sistémicos. Como condición de componentes múltiples, imparte una duplicación del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).

La identificación clínica y el manejo de los pacientes con el síndrome son importantes para comenzar los esfuerzos para implementar adecuadamente los tratamientos para reducir el riesgo de enfermedades posteriores. Los enfoques preventivos efectivos incluyen cambios en el estilo de vida, principalmente pérdida de peso, dieta y ejercicio, y el tratamiento comprende el uso apropiado de agentes farmacológicos para reducir los factores de riesgo específicos. El manejo clínico es difícil porque no existe un

Tabla 4. Abordaje del SM

A: <i>Assesment</i> (Evaluación clínica)	Verificar el diagnóstico de SM utilizando los criterios para tal efecto Realizar el cálculo de riesgo CV (AHA, Framingham)
A: Aspirina	Alto riesgo: definitivamente benéfica Riesgo alto-intermedio (10-20%): puede ser benéfica Riesgo intermedio-bajo (6-10%): individualizar Riesgo bajo (< 6%): el riesgo hemorrágico excede el beneficio
B: <i>Blood Pressure Control</i> (Control de la TA)	Hipertensión categórica (BP \geq 140/ \geq 90 mmHg); pacientes con DM y TA \geq 130/ \geq 80 mm Hg: iniciar tratamiento
C: Colesterol Primer objetivo: LDL Segundo objetivo: no HDL Tercer objetivo: HDL Cuarto objetivo: CRP	Estatinas para lograr C-LDL < 100 mg/dl en alto riesgo, < 130 mg/dl en riesgo intermedio y < 160 mg/dl en pacientes de bajo riesgo. Intensificación de estatinas, considerar niacina y/o fibratos una vez que las estatinas se maximicen. Considerar los fibratos, especialmente para aquellos pacientes con hipertrigliceridemia combinada/bajo nivel de C-HDL. Terapia con estatinas para aquellos casos con PCR de alta sensibilidad \geq 3 mg/dl
D: DM	La modificación intensiva del estilo de vida es la terapia más importante Reducción de peso del 5 al 10% del peso previo a la intervención durante un periodo de 4-6 meses. Ingesta de sodio de < 65-100 mmol/día con una meta de 90-120 mmol de potasio por día Dieta hipocalórica si es necesario (sobrepeso u obesidad) Considerar alimentos de bajo índice glucémico, carbohidratos complejos sin refinar, fibras solubles viscosas, ingesta de proteínas del 10 al 35% de la ingesta total de calorías y del 25% al 35% de calorías como grasa total La metformina es la segunda línea en retrasar la aparición de DM2. Las tiazolidinedionas (pioglitazonas) y los inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa) han mostrado beneficios en estudios más pequeños y, por lo tanto, son de tercera línea
E: Ejercicio	Actividad diaria de intensidad moderada un mínimo de 30 min para la mayoría de los días de la semana Se recomienda el uso del podómetro con meta > 10,000 pasos/día

método reconocido para prevenir o mejorar todo el síndrome, cuyo antecedente es esencialmente la resistencia a la insulina. La terapia de primera línea para las personas con SM debe dirigirse a los principales factores de riesgo de enfermedad CV, a saber: niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hipertensión y DM (Tabla 4).

El tratamiento farmacológico debe considerarse para los pacientes cuyos factores de riesgo no se reducen adecuadamente con las medidas preventivas y los cambios en el estilo de vida⁶⁵.

Se ha observado que varias clases de medicamentos reducen la resistencia a la insulina y los factores de riesgo asociados. La metformina tiene un papel establecido en la terapia del SM. Otras clases de fármacos que se emplean para reducir la resistencia a la insulina y la hiperglucemia son la tiazolidindiona, los inhibidores de la α -glucosidasa, los agonistas del receptor del péptido 1 del glucagón, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-IV) y los inhibidores de los canales SGLT2. En el SM, las estatinas reducen el trastorno de los lípidos y la presión arterial se mantiene controlada por los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina. A pesar de las terapias disponibles para el manejo agresivo de los componentes del SM, a menudo el pronóstico no es del todo satisfactorio⁶⁶.

Farmacoterapia de la obesidad

Las guías de la mayoría de los institutos nacionales de salud para el tratamiento de la obesidad recomiendan una terapia farmacológica para la pérdida de peso para las personas con un IMC de al menos 30 kg/m² o para aquellas con un IMC de al menos

27 kg/m² y las comorbilidades asociadas con su exceso de peso. Los enfoques farmacológicos para la pérdida de peso incluyen dos clases principales: supresores del apetito e inhibidores de la absorción de nutrientes. Generalmente se recomienda un solo agente y una pérdida de peso promedio entre un 5 y 10% del peso inicial⁵³.

El orlistat (un inhibidor de la lipasa gastrointestinal) es el único inhibidor de absorción de nutrientes disponible actualmente. Evita la absorción de hasta el 30% de la grasa consumida y debe tomarse en el momento del consumo. Los efectos secundarios indeseables como las flatulencias y la fuga de aceite en las heces a menudo ocurren temprano en el curso del tratamiento con este medicamento. En ensayos clínicos aleatorizados, el orlistat en personas obesas con DM2 al inicio del estudio condujo a un control glucémico mejorado y una reducción de peso del 6% durante un año versus una pérdida de peso del 4% con placebo⁶⁷.

La combinación de orlistat y fenofibrato micronizado parece ser segura y puede mejorar aún más los parámetros metabólicos en los pacientes con sobrepeso u obesidad y SM en comparación con cada uno en monoterapia⁶⁸.

En otro estudio, el tratamiento con orlistat resultó en una alta proporción de pacientes hipertensos obesos que podían mantener una reducción de más del 5% del peso corporal inicial durante 36 semanas. Esto se asoció con la reducción del riesgo coronario y la mejora en el metabolismo de la glucosa en los intolerantes a la glucosa. Esto podría ayudar a reducir la necesidad de terapia con múltiples medicamentos en estos pacientes, que generalmente requieren una estrategia de tratamiento de polifarmacia para evitar la DM tipo 2 y reducir el riesgo CV⁶⁹.

Tabla 5. Efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina⁷⁷

Fármaco	Efecto sobre la insulinoresistencia	Mecanismo
Tiazidas	Desfavorable	Disminución de la secreción de insulina
β-bloqueantes	Desfavorable	Disminución de la secreción de insulina
Antagonistas de los canales de calcio	Neutro	
IECA	Favorable	Efectos en el endotelio vascular
ARA-II	Neutro	
α-bloqueantes	Favorable	Incremento de la sensibilidad periférica
Antihipertensivos de acción central	Favorable	Disminución de la actividad simpática

Entre los nuevos medicamentos para la obesidad, la liraglutida es el más estudiado, especialmente en lo referente a sus importantes efectos a través de acciones sobre el sistema límbico⁷⁰.

La liraglutida, un análogo de GLP-1, ejerce varios efectos beneficiosos no glucémicos en los pacientes con DM tipo 2, como sobre el peso corporal, la presión arterial, los lípidos plasmáticos y los marcadores de inflamación. En un estudio llevado a cabo con 121 pacientes se demostró que hubo una reducción significativa en la circunferencia de la cintura, índice de masa corporal, glucemia en ayunas, HbA_{1c}, colesterol total y LDL. En el análisis de correlación se observó una asociación significativa entre los cambios en el grosor de la media/intima de la carótida y los triglicéridos ($r = 0.362$; $p < 0.0001$). La prevalencia del SM se redujo significativamente durante el estudio y el 26% de los sujetos ya no cumplieron los criterios para el SM después de 18 meses⁷¹.

Un mayor efecto de la liraglutida en la circunferencia de la cintura, más allá de las modificaciones del índice de masa corporal, puede estar relacionado con un efecto potencial más potente del fármaco en la obesidad abdominal. En este contexto, existe evidencia de que la adición de liraglutida a la insulina puede reducir la circunferencia de la cintura más que sólo aumentando la dosis de insulina en los pacientes obesos con DM tipo 2⁷².

La seguridad CV a largo plazo de la liraglutida se evaluó formalmente en el ensayo LEADER, en el que se asignó al azar a 9,340 pacientes con DM tipo 2 para el tratamiento con liraglutida 1.8 mg o placebo durante un periodo de hasta cinco años. La liraglutida redujo significativamente el riesgo de eventos CV adversos importantes, incluida la muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal⁷³.

Farmacoterapia de la hipertensión arterial

La presencia de SM en los pacientes con enfermedad coronaria previa sin DM se ha relacionado con la aparición de ictus y accidente isquémico transitorio, siendo la glucosa basal alterada y la HTA los más fuertes predictores de riesgo. En los hipertensos con SM el riesgo CV es mayor que en los hipertensos sin el cuadro, y en un seguimiento de 10 años aquéllos presentaron casi el doble de episodios CV, tanto coronarios como cerebrovasculares, incluso tras ajustar los factores de riesgo CV clásicos⁷⁴.

No existen evidencias que hayan demostrado superioridad de un subgrupo terapéutico antihipertensivo sobre otro en la

incidencia de eventos CV o mortalidad en el tratamiento del paciente con SM; sin embargo, la utilización de determinados antihipertensivos podría ser clave por su influencia sobre la resistencia a la insulina (Tabla 5). En este sentido debemos señalar que en importantes estudios se ha analizado y demostrado claramente que los diuréticos y los β-bloqueantes aumentan la incidencia de DM, y que los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) la previenen⁷⁵.

La disponibilidad de fármacos que bloqueen el sistema renina-angiotensina y tengan además un efecto agonista sobre los receptores PPAR propician la obtención de efectos beneficiosos combinados a nivel hemodinámico y metabólico, especialmente en los pacientes con HTA y DM⁷⁶.

Cuando la PA inicial está elevada (130-139/85-89 mmHg), la decisión respecto a la intervención farmacológica depende del grado de riesgo. En muchos estudios se ha demostrado que la reducción de la PA en diabéticos se asocia a una reducción en la aparición de episodios CV mortales y no mortales⁷⁶. De la misma forma, reducciones de la PA a valores más bajos ($< 125/75$ mmHg) se asocian a reducciones en albuminuria, proteinuria y progresión renal. Esto justifica la recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico simultáneamente con los cambios en el estilo de vida en los pacientes en los que la PA no está elevada, sino que es normal-alta, siempre que haya DM o enfermedad CV. Cuando se haya decidido iniciar tratamiento farmacológico, éste se debe considerar como parte del tratamiento integral del riesgo CV y de protección renal. Para conseguir los niveles de PA recomendados en las guías se requieren al menos dos fármacos en la mayoría de los pacientes (Tabla 6)⁷⁷.

En las guías del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Society of Hypertension* sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial se recomiendan cinco clases de fármacos para el tratamiento de la HTA: IECA, ARA-II, β-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y diuréticos (tiazídicos y análogos tiazídicos, como clortalidona e indapamida). Esta recomendación se basa en la eficacia probada para reducir la PA, la evidencia de estudios controlados con placebo de su capacidad para reducir las complicaciones CV y la evidencia de una amplia equivalencia en la morbimortalidad CV total, por lo que se llegó a la conclusión de que el beneficio de su uso deriva fundamentalmente de la reducción de la PA. También

Tabla 6. Incidencia de nuevos casos de DM con fármacos antihipertensivos⁷⁷

Estudio	Fármacos	RRR Nuevos casos de DM (%)
CAPP	IECA vs. convencional	-14
STOP 2	IECA vs. convencional	-4 (NS)
ALLHAT	IECA vs. diurético	-40
HOPE	IECA vs. placebo	-34
ANBP2	IECA vs. diurético	-33
STOP 2	BCC vs. convencional	-2 (NS)
INSIGHT	BCC vs. diurético	-23
ALLHAT	BCC vs. diurético	-25
INVEST	BCC vs. β -bloqueante	-16
NORDIL	BCC vs. convencional	-13
LIFE	ARA vs. β -bloqueante	-25
SCOPE	ARA vs. convencional	-20
CHARM	ARA vs. placebo	-22
ALPINE	ARA vs. diurético	-87
VALUE	ARA vs. BCC	-23

se han estudiado, aunque menos, otras clases de fármacos en ECA, basados en eventos o asociados con mayor riesgo de efectos secundarios como, por ejemplo, α -bloqueantes, fármacos de acción central y antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Son recursos adicionales útiles para el tratamiento de pacientes cuya PA no puede controlarse mediante combinaciones probadas de las clases de fármacos previamente mencionadas⁷⁸.

Los IECA y ARA-II son las clases de fármacos antihipertensivos más utilizadas. Tienen la misma eficacia que otras clases de fármacos en cuanto a la incidencia de complicaciones CV graves y mortalidad. Los ARA-II se asocian con una tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos significativamente menor que el resto de fármacos antihipertensivos y tasas similares a las obtenidas con placebo. Los IECA y ARA-II no deben combinarse para el tratamiento de la hipertensión, ya que no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales adversas⁷⁹.

Los pacientes con HTA, y especialmente los pacientes con DM2 o SM, suelen presentar dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por altas concentraciones de triglicéridos y C-LDL, y bajas concentraciones de C-HDL. El beneficio de la adición de una estatina al tratamiento antihipertensivo se estableció claramente en el estudio ASCOT y estudios posteriores⁸⁰.

Farmacoterapia de la dislipidemia

Entre las causas de resistencia a la insulina se ha especulado que ésta puede estar mediada, en parte, por un aumento en los

ácidos grasos libres que inhibe la señalización del receptor posterior a la insulina y, por lo tanto, contribuye a la resistencia a la insulina.

Los ácidos grasos libres también pueden ser un determinante importante del SM, ya que su nivel es generalmente alto en esta condición. Como la resistencia a la acción de la insulina o la privación de insulina se asocian con un aumento de la lipólisis, la grasa intraabdominal, que es metabólicamente muy activa, libera ácidos grasos libres en la circulación portal. El hígado los convierte en triglicéridos, y esto puede explicar la relación entre la hipertrigliceridemia y el SM.

El aumento del suministro de glucosa y la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) aumentan la concentración de partículas enriquecidas en triglicéridos, lo que conduce a un intercambio recíproco de ácidos grasos: los ésteres de colesterol se transfieren a VLDL y restos de quilomicrones, mientras que los triglicéridos se transfieren a partículas de LDL y HDL para formar pequeñas partículas LDL y HDL densas. Estas partículas densas son bien conocidas por su alto potencial aterogénico⁸¹.

El tratamiento de la dislipidemia es una piedra angular de la cardiología preventiva, y la reducción del C-LDL en poblaciones seleccionadas reduce el riesgo de eventos de ASCVD tanto en prevención primaria como en secundaria⁸².

Las estatinas se consideran la clase de medicamentos más efectiva para reducir las concentraciones de C-LDL debido a sus interacciones medicamentosas mínimas y sus efectos pleiotrópicos⁶¹. Dependiendo de la dosis y el tipo específico de estatina utilizada, se observan reducciones del C-LDL de 15 a 60 mg/dl⁸³. Las estatinas aumentan el C-HDL entre un 5 y un 10%, con mayores aumentos observados en individuos con niveles bajos de C-HDL y TG elevados, y reducen las concentraciones de TG en un 7-30% principalmente con dosis moderadas-altas y disminuyen aún más los niveles de VLDL, hasta en un 39%⁸⁴. Los efectos no hipolipemiantes o pleiotrópicos de las estatinas también se han implicado en sus efectos benéficos sobre la inflamación, la función endotelial y los eventos CV. En la actualidad, la utilización de las estatinas debe hacerse únicamente por su efecto hipolipemiente, y seleccionar las de alta potencia (rosuvastatina o atorvastatina a las dosis adecuadas) en la mayoría de los casos de prevención secundaria, y en prevención primaria cuando se necesita una reducción mayor del 50% para alcanzar el objetivo deseado.

Para la indicación farmacológica, quizás una de las diferencias más ampliamente reportadas entre las guías es el uso de diferentes estimadores de riesgo (Tabla 7). Las ACC/AHA y U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomiendan las ecuaciones de riesgo de cohorte agrupadas ACC/AHA (PCRE), la Canadian Cardiovascular Society (CCS) recomienda el Framingham risk score (FRS), el Department of Defense and Department of Veterans Affairs (VA-DoD) recomienda PCRE o FRS y la ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) recomienda el estimador de evaluación de riesgo coronario sistémico (SCORE). Todos los estimadores de riesgo incluyen la edad, el sexo, el colesterol total, el C-HDL y la presión arterial sistólica, pero varían en la inclusión del origen étnico, el tratamiento de la hipertensión o la DM.

El porcentaje de participantes elegibles para las estatinas fue del 44% según la directriz de la CCS, del 42% según la ACC/AHA, del 40% según el NICE, del 31% según las USPSTF y del 15% según la ESC/EAS. El porcentaje estimado de eventos de ASCVD que

Tabla 7. Recomendaciones para el uso de estatinas

	ACC/AHA	CCS	ESC/EAS	USPSTF	VA-DoD
Prevención primaria (todo el C-LDL en mg/dl, con riesgo de evento de ASCVD a 10 años)					
Umbral para recomendar tratamiento	Edad 40-75 años: si el riesgo es $\geq 7.5\%$ Edad ≥ 21 años: si C-LDL ≥ 190	a) Edad 40-75 años: si el riesgo es $\geq 20\%$ b) Cualquier edad y C-LDL ≥ 193	a) Edad 40-65 años: si el riesgo es 5-10% y C-LDL ≥ 100 b) Riesgo $\geq 10\%$ y C-LDL ≥ 70	Edad 40-75 años: riesgo $\geq 10\%$ y otro factor de riesgo de ASCVD	a) Hombres mayores de 35 años y mujeres mayores de 45 años con riesgo $\geq 12\%$ b) C-LDL > 190
Tratamiento recomendado además del estilo de vida	a) Riesgo $\geq 7.5\%$: intensidad moderada o alta b) Riesgo $> 5\%$ pero $< 7.5\%$: intensidad moderada	Objetivo: $\geq 50\%$ de reducción o C-LDL < 77	Dosis máxima de estatina tolerada para lograr el objetivo del tratamiento objetivo	Riesgo $> 10\%$: dosis baja-moderada Riesgo 7.5-10%: dosis baja-moderada para pacientes seleccionados	a) Riesgo $> 12\%$: dosis moderada de estatinas b) Riesgo 6-12%: moderado para pacientes seleccionados
Prevención secundaria (pacientes con enfermedad CV)					
Tratamiento recomendado además del estilo de vida	a) Edad ≤ 75 años: estatina de alta intensidad b) Si la edad es > 75 años, contraindicaciones o problemas de seguridad: estatina de intensidad moderada	a) Objetivo: C-LDL < 77 o reducción $\geq 50\%$ b) Si C-LDL ≥ 193 , reducir en $\geq 50\%$	Dosis máxima de estatina tolerada para lograr el objetivo del tratamiento objetivo	No cubierto	Generalmente dosis moderada, pero dosis alta si SCA, múltiples factores de riesgo incontrolados o eventos CV recurrentes

podrían haberse evitado mediante el uso de estatinas durante 10 años fue del 34% para CCS, del 34% para ACC/AHA, del 32% para NICE, del 27% para USPSTF y del 13% para ESC/EAS⁸⁵.

Los dos fibratos actualmente más utilizados clínicamente son gemfibrozilo y fenofibrato, los cuales pueden reducir los triglicéridos en un 25-30%, con mayores reducciones en individuos con hipertrigliceridemia. Los fibratos aumentan aún más el C-HDL en un 5-15% y reducen el C-LDL en un 0-30%⁸⁶.

En varios estudios se ha informado de una miopatía grave aislada que se produce por la combinación de una estatina con gemfibrozilo debido a la interacción farmacológica de la glucuronidación de las estatinas y al aumento del nivel de estatinas cuando se usan en combinación⁸⁴. El ATP III ha recomendado la combinación de fenofibrato y estatina debido a un riesgo muy bajo de miopatía asociada⁸⁷.

Las dosis bajas o intermedias de estatinas (10-40 mg/día) con fenofibrato (200 mg/día) o bezafibrato (400 mg/día) se consideran efectivas y seguras para el tratamiento de una dislipidemia aterogénica⁸⁸. Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a la miopatía causada por las combinaciones anteriores incluyen: edad avanzada, sexo femenino, enfermedad renal o hepática, DM, hipotiroidismo, estado debilitado, cirugía, trauma, consumo excesivo de alcohol, ejercicio intenso, dosis no controlada de niacina o fibrato y uso de medicamentos adicionales (ciclosporina, inhibidores de la proteasa o medicamentos metabolizados a través del citocromo P450).

La niacina tiene efectos favorables sobre esencialmente todas las anomalías de la dislipidemia metabólica. Se considera el

agente más eficaz para aumentar el C-HDL (15-35%) y el tamaño de las partículas de HDL⁸⁹. La niacina reduce significativamente los TG (20-50%) y el C-LDL (5-25%)⁹⁰. También causa cambios beneficiosos en las subclases de lipoproteínas, porque se ha demostrado que reduce la proporción de partículas pequeñas y densas de C-LDL, al tiempo que aumenta las partículas de C-LDL grandes y más flotantes y las partículas de C-HDL más grandes⁹¹.

Las principales limitaciones para el uso de niacina incluyen enrojecimiento (asociado con mayor frecuencia con niacina de liberación inmediata) e hiperglucemia⁹². Por lo tanto, si el ácido nicotínico se usa en pacientes con glucosa en ayunas, IGT o DM, su dosis debe mantenerse relativamente baja (por ejemplo, 1-2 g/día) y merece un cuidadoso control para evitar el empeoramiento de la hiperglucemia⁹³.

Los secuestradores de ácidos biliares (BAS) y los inhibidores de la absorción de colesterol (CAI) reducen el C-LDL al disminuir la absorción de los ácidos biliares intestinales y el colesterol, respectivamente. Los BAS resultan en reducciones del 15 al 30% en el C-LDL⁹⁴. Se ha demostrado que el único CAI clínicamente disponible, ezetimiba, produce reducciones del 15-25% en el C-LDL⁹⁵. Aunque los BAS y CAI son efectivos como monoterapia, los mayores beneficios se obtienen cuando se usan en combinación con estatinas, efecto que puede deberse a su mecanismo de acción complementario⁹⁶.

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) han supuesto un cambio sustancial en el manejo clínico de la hipercolesterolemia debido a su alta eficacia hipolipemiante y a sus efectos preventivos en la enfermedad

isquémica de origen aterotrombótico. La *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* autorizaron en 2015 Praluent® y Repatha®, nombres registrados de alirocumab y evolocumab, respectivamente, los dos anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir PCSK9 disponibles en la actualidad. En los metaanálisis de los *Cholesterol Treatment Trials* se establece de modo consistente que el tratamiento con estatinas se asocia a una reducción de la morbilidad CV entre el 20 y 25% por cada reducción del C-LDL de 1 mmol/l (38.7 mg/dl). A pesar de ello, su alto costo y la ausencia de estudios a largo plazo aconsejan dirigir el uso de estos fármacos a los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio, es decir, a los pacientes de alto riesgo vascular que mantienen un C-LDL elevado a pesar de un tratamiento hipolipemiante de alta intensidad⁹⁷.

Farmacoterapia de la resistencia a la insulina e hiperglucemia

Según el *Framingham Offspring Study*⁹⁸, el SM es casi tres veces más frecuente que la DM, impone un mayor impacto adverso y explica más accidentes cerebrovasculares que la DM manifiesta. En otras palabras, la incidencia de ASCVD y accidente cerebrovascular es más atribuible al SM que a la DM.

Sin embargo, en el *Northern Manhattan Study*⁹⁹, un estudio de cohorte multiétnico, prospectivo y basado en población de individuos no diabéticos, se mostró que la resistencia a la insulina estimada por una evaluación del modelo de homeostasis en el cuarto cuartil (vs. cuartiles 1-3) se asocia con 2.8 veces de aumento del riesgo de sufrir un primer accidente cerebrovascular isquémico. Después de ajustar los factores de riesgo CV establecidos, incluidos el nivel de glucosa y la obesidad, la presencia de SM no atenuó la asociación con el accidente cerebrovascular isquémico. Los resultados sugieren que el SM se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular no embólico agudo, especialmente en pacientes con DM o hiperglucemia¹⁰⁰.

En los pacientes con SM, portadores de hiperglucemia de ayuno o ITG, la reducción de peso, el aumento de la actividad física o ambos a la vez retrasarán (o evitarán) el inicio de la DM tipo 2¹⁰¹.

Además, la metformina, las tiazolidinonas y la acarbosa reducen el riesgo de DM2 en personas con hiperglucemia de ayuno o ITG. Se ha demostrado que la metformina, que tiene un mecanismo de acción principal para reducir la producción de glucosa hepática, reduce la progresión de la DM a partir de la intolerancia en aproximadamente un 31% en el Programa de Prevención de Diabetes (DPP)¹⁰², de los cuales el 53% tenía el síndrome¹⁰³. La incidencia de SM también se redujo en un 17% en el grupo de DPP tratado con metformina, que se debió principalmente a mejoras en el peso corporal y la glucosa en ayunas, mientras que los cambios terapéuticos intensivos en el estilo de vida redujeron este riesgo en un 58% en comparación con el placebo¹⁰⁴.

En el estudio realizado para prevenir la DM no dependiente de insulina (STOP-NIDDM) se demostró que la acarbosa, un fármaco que afecta a la absorción de carbohidratos y que está aprobado para el tratamiento de la DM2, también reduce la progresión a DM2 en las personas con ITG. En este ensayo también se mostró que el tratamiento con acarbosa estaba asociado con una reducción de la ECV y la hipertensión. La principal limitación del uso de este agente es su poca tolerancia al paciente¹⁰⁵.

Se ha demostrado que la pioglitazona reduce los múltiples componentes del SM, como la presión arterial alta, la glucosa alta

en la sangre y los triglicéridos, además de disminuir la proporción de albúmina/creatinina en la orina. También puede ser útil en la prevención de eventos CV en los pacientes de alto riesgo con DM2, aunque la utilidad de este enfoque en sujetos con SM o IGT no está clara¹⁰⁶.

Los inhibidores de DPP-4 son una clase de fármacos importantes que se pueden usar de manera segura en los pacientes que fallan al tratamiento con metformina o en un tratamiento antidiabético oral de dos fármacos. La combinación de un inhibidor de DPP-4, que actúa sobre la secreción de insulina y glucagón, con metformina, que actúa sobre la resistencia a la insulina, brinda la oportunidad de abordar modos de acción complementarios. Los pacientes con una HbA_{1c} moderadamente elevada que alcanzarán su objetivo terapéutico con la adición de otro medicamento oral se beneficiarán especialmente de la terapia adicional con un inhibidor de DPP-4. Esta escalada de tratamiento ya se ha implementado en la declaración de posición reciente de la ADA y la EASD, es fácil de usar en la práctica clínica debido a la dosis estándar para el inhibidor de DPP-4 y, además, tiene la ventaja de un riesgo de hipoglucemia significativamente menor en comparación con la sulfonilurea o la terapia con insulina, así como la neutralidad de peso, a diferencia del tratamiento con sulfonilureas, pioglitazona o insulina¹⁰⁷.

La terapia con inhibidores de SGLT2 actúa como una intervención unificadora en los ejes vascular, miocárdico y metabólico. Este razonamiento abductivo provocado por las observaciones con inhibidores de SGLT2 ayuda a delinear la fisiopatología del SM¹⁰⁸.

El estudio EMPA-REG con el empleo de empagliflozina fue el primer ensayo aleatorizado y controlado de resultados CV para demostrar la reducción del riesgo de mortalidad y los beneficios CV con cualquier terapia reductora de glucosa¹⁰⁹. Los ensayos de resultados CV publicados posteriormente de los inhibidores de SGLT2 mejoraron aún más nuestra comprensión con estos agentes^{110,111}.

En el estudio EMPA-REG, 7,020 participantes con DM2 con ECV establecida fueron aleatorizados a recibir placebo, empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg, además de las terapias estándar de atención. Con la terapia con empagliflozina se demostró un riesgo reducido significativo del 14% de eventos CV (*hazard ratio* [HR]: 0.86; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.74-0.99; $p < 0.05$). Esto fue impulsado por una notable reducción del 38% en el riesgo de muerte CV (HR: 0.62; IC 95%: 0.49-0.77; $p < 0.001$). El riesgo de mortalidad por cualquier causa se redujo en un 32% (HR: 0.68; IC 95%: 0.57-0.82; $p < 0.001$)¹⁰⁹.

En resumen, la evidencia publicada de los resultados de los ensayos CV sugiere resultados CV favorables con el uso de inhibidores de SGLT2. Esto también aumenta la esperanza de su posible utilidad como intervenciones para reducir el riesgo CV en las personas sin DM2. La relevancia clínica de los inhibidores de SGLT2 en la DM2 se extiende a pacientes con ECV aterosclerótica, con riesgo de insuficiencia cardíaca o en riesgo de sufrirla¹⁰⁸.

DISCUSIÓN

Cuando se utilizan diferentes criterios diagnósticos para considerar datos epidemiológicos que surgen de un mismo grupo, se obtienen diferencias importantes, que pueden determinar políticas públicas posiblemente sin la precisión adecuada. Por ello se

hace evidente que existen claras diferencias étnicas que no nos permiten generalizar los criterios y aplicarlos de forma indiscriminada a sujetos de diferentes grupos. Así, en la identificación y el manejo del SM es necesario contar con criterios más sensibles y apropiados para cada grupo étnico¹⁶.

Por otra parte, existen abundantes propuestas de análisis de otras entidades clínicas asociadas, como la infiltración grasa del hígado, el síndrome de ovarios poliquísticos y los marcadores de estados inflamatorios crónicos y estados protrombóticos, para integrarse dentro de los criterios clínicos del SM. Esto significa una remodelación estadística total y un enfoque preventivo y terapéutico diferentes, probablemente más completos; sin embargo, no se ha logrado consenso en este sentido. En México, en donde existe una verdadera crisis en relación con el SM y sus consecuencias, las medidas de prevención y tratamiento deben ser más tempranas, más agresivas y más extensas.

CONCLUSIONES

A partir de un análisis de consenso que toma en cuenta no sólo las variables metabólicas, sino también las características antropométricas de nuestra población, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sugiere utilizar, en el diagnóstico del SM, los criterios del NCEP-ATP III por su aplicabilidad y precisión diagnósticas, aunque lo más recomendable sea su revisión periódica en el afán de incrementar su precisión a expensas de la inclusión potencial de otros elementos.

BIBLIOGRAFÍA

- Jablonski S. Syndrome: le mot du jour. *Am J Med Genet.* 1991;39(3):342-6.
- Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Research.* 2019;3:8.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
- Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol.* 2012;49:89-95.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation.* 2005; 112:e297 and *Circulation.* 2005;112:e298]. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2289-304.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:236-52.
- Sarafidis P, Nilsson P. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens.* 2006;24:621-6.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med.* 2006;23:469-80.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1237-47.
- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;30:1647-52.
- Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. *Med Int Mex.* 2014;30:312-28.
- Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc Latinoam Diab.* 2010;18(1):25-44.
- Secretaría de Gobernación, México: Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2018, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
- SMNE: Síndrome Metabólico: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2004;12(3):109-22.
- Zafar U, Khalique S, Ahmad HU, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):299-313.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
- Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):e13-8.
- Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome - a new world wide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
- Cabrera-Rode E, Stusser B, Cáliz W, et al. Concordancia diagnóstica entre siete definiciones de síndrome metabólico en adultos con sobrepeso y obesidad. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(1):19-27.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
- Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004;110(18):2952-67.
- Amini M, Esmailzadeh A, Shafaeizadeh S, et al. Relationship between major dietary patterns and metabolic syndrome among individuals with impaired glucose tolerance. *Nutrition.* 2010;26(10):986-92.
- Lee G, Choi HY, Yang SJ. Effects of Dietary and Physical Activity Interventions on Metabolic Syndrome: A Meta-analysis. *J Korean Acad Nurs.* 2015;45(4):483-94.
- Shin JY, Kim JY, Kang HT, et al. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66(4):416-25.
- Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, et al. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD003640.
- Abete I, Astrup A, Martínez JA, et al. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev.* 2010;68(4):214-31.
- Wang DD, Hu FB. Dietary Fat and Risk of Cardiovascular Disease: Recent Controversies and Advances. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:423-46.
- Petersen M, Taylor MA, Saris WH, et al. Randomized, multicenter trial of two hypo-energetic diets in obese subjects: high- versus low-fat content. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:552-60.
- Astrup A. The role of dietary fat in obesity. *Semin Vasc Med.* 2005;5(1):40-7.
- Bolado-García VE, Soriano-Cortés RR, Mendoza-Guadarrama LG. Valoración Nutricional. En: González Barranco J. *Obesidad.* McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 249-62.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(9):969-77.
- Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. Proteins and satiety: implications for weight management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:747-51.

38. Scribner KB, Pawlak DB, Aubin CM, et al. Long-term effects of dietary glycemic index on adiposity, energy metabolism, and physical activity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1126-31.
39. Brand-Miller J, McMillan-Price J, Steinbeck K, et al. Carbohydrates-the good, the bad and the whole grain. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(Suppl 1):16-9.
40. De Rougemont A, Normand S, Nazare JA, et al. Beneficial effects of a 5-week low-glycaemic index regimen on weight control and cardiovascular risk factors in overweight nondiabetic subjects. *Br J Nutr*. 2007;98:1288-98.
41. Flint A, Moller BK, Raben A, et al. Glycemic and insulinemic responses as determinants of appetite in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1365-73.
42. Abete I, Parra D, Martinez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr*. 2008;27:545-51.
43. Due A, Larsen TM, Hermansen K, et al. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:855-62.
44. Retterstol K, Hennig CB, Iversen PO. Improved plasma lipids and body weight in overweight/obese patients with type III hyperlipoproteinemia after 4 weeks on a low glycemic diet. *Clin Nutr*. 2009;28:213-5.
45. Verges B. Nutrition in patients with type 2 diabetes. *Rev Prat*. 2009;59:54-8.
46. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, et al. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:946-51.
47. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:63-8.
48. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr*. 2008;87:8-11.
49. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Lifestyle approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:523-8.
50. Kaur K. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
51. Lim S, Eckel RH. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):329-41.
52. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
53. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1422-4.
54. Caixas A. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. *Endocrinología y Nutrición*. 2000;47(1):16.
55. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
56. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*. 2001;50(8):1918-26.
57. IMSS: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención Médica. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-076-08.
58. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288(15):1882-8.
59. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:55.
60. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
61. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
62. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75.
63. Marchetti P, Dotta F, Lauro D, et al. An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment. *Regul Pept*. 2008;146(1-3):4-11.
64. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, et al. Goals of treatment for type 2 diabetes: beta-cell preservation for glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S178-83.
65. Darwin D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician*. 2004;69(12):2875-87.
66. Misra AK, Gupta A, Tank NK, et al. Pharmacotherapy in Metabolic Syndrome. *J Rational Pharmacother Res*. 2017;3(1):20-37.
67. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1123-8.
68. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):1997-2006.
69. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, et al. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):368-76.
70. Rebello CJGF. Reward-induced eating: therapeutic approaches to addressing food cravings. *Adv Ther*. 2016;33:1853-66.
71. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):162.
72. Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:142.
73. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
74. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1817-22.
75. Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens*. 2004;22(10):1845-7.
76. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *BMJ*. 1998;317(7160):693-4.
77. Llisterri CJL, Luque OM. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *SEMERGEN*. 2006;32(2):73-83.
78. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-78.
79. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-903.
80. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
81. Blaton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia?. *Biochem Med*. 2008;18(1):14-24.
82. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
83. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA*. 1996;275(2):128-33.
84. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109(4):551-6.
85. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of five major guidelines for statin use in primary prevention in a contemporary general population. *Ann Intern Med*. 2018;168:85-92.
86. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, et al. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double-blind, crossover study. *JAMA*. 1989;262(22):3154-60.
87. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97.
88. Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91(8):956-60.
89. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2002;89(6):672-8.
90. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2005. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S1-79.

91. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1432-6.
92. Mills E, Prousky J, Raskin G, et al. The safety of over-the-counter niacin. A randomized placebo-controlled trial [ISRCTN18054903]. *BMC Clin Pharmacol.* 2003;3:4.
93. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1568-76.
94. Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol.* 2003;6(1):29-33,64.
95. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1092-7.
96. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):2009-26.
97. Ascaso JF, Civeira F, Guijarro C, et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(3):128-39.
98. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(1):106-11.
99. Rundek T, Gardener H, Xu Q, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch Neurol.* 2010;67:1195-200.
100. Li M, Li Y, Liu J. Metabolic syndrome with hyperglycemia and the risk of ischemic stroke. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):283-7.
101. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
102. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/ Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia.* 2017;60(9):1601-11.
103. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
104. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(8):611-9.
105. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290(4):486-94.
106. Rajagopalan R, Iyer S, Khan M. Effect of pioglitazone on metabolic syndrome risk factors: results of double-blind, multicenter, randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(1):163-72.
107. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:1-9.
108. Jignesh V, Kumardeep P, Sanjay K. Vasculo-metabolic Axis in Type 2 Diabetes Mellitus—Abductive Reasoning from Sodium-glucose Cotransporter 2-inhibitor Evidence. *US Endocrinology.* 2019;15(1):27-31.
109. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
110. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
111. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.

SECCIÓN III. TIROIDES

Hipertiroidismo

Susana Guadalupe Galindo Delfín, Victoria Eugenia Bolado García, Krystal Dennicé González Fajardo, Primavera de María González Contreras, Ignacio Alejandro Martínez Delgado y Graciela Gómez Martínez

GENERALIDADES Y DIAGNÓSTICO

El hipertiroidismo se presenta cuando hay un incremento sostenido en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas y se manifiesta por un aumento en el metabolismo que caracteriza el síndrome clínico de tirotoxicosis.

La prevalencia del hipertiroidismo es del 1.2% en EE.UU. y la edad media al diagnóstico es de 48 años, según se reporta en las guías de manejo del hipertiroidismo de la *American Thyroid Association* (ATA) de 2016¹. La tirotoxicosis ocurre cuando la glándula tiroidea es estimulada por factores tróficos que incrementan la síntesis y secreción de la hormona tiroidea, lo que conlleva la liberación autónoma de la hormona; esto puede ocurrir por una alteración autoinmune, infecciosa, química o mecánica, o por un trastorno extratiroideo de origen endógeno (estruma ovárico, cáncer de tiroides metastásico) o exógeno (tirotoxicosis facticia).

El hipertiroidismo manifiesto se define con una tirotropina (TSH) sérica generalmente no detectable con niveles elevados de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) libre. El hipertiroidismo subclínico se define como un nivel sérico bajo o no detectable de TSH con valores normales de T3 y T4 libre. Ambas tienen en común TSH suprimida, pero la sintomatología varía: leve en el subclínico y característica en el hipertiroidismo manifiesto.

El 60-80% de los pacientes con hipertiroidismo cursan con enfermedad de Graves y enfermedad tiroidea nodular. La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune, en la que los anticuerpos del receptor de la tirotropina (TRAb) estimulan al receptor de TSH aumentando la síntesis y liberación de hormona tiroidea. La enfermedad nodular se desarrolla de manera autónoma a lo largo del tiempo², se originan mutaciones somáticas en el gen que regulan y activan el crecimiento tiroideo y la síntesis hormonal. Las mutaciones en la línea germinal que codifica el receptor de TSH pueden causar hipertiroidismo no autoinmune esporádico o familiar.

Menos frecuentes son los procesos inflamatorios que incluyen las tiroiditis subaguda e indolora, debido a la inflamación del tejido tiroideo con liberación de hormonas tiroideas. La tiroiditis indolora puede variar en la población estudiada. Se presenta durante el tratamiento con litio, interferón o inhibidores de la tirosina-cinasa y en el periodo posparto; también puede presentarse durante el tratamiento con amiodarona. La tiroiditis subaguda causada por un proceso viral produce dolor local y fiebre.

Para el diagnóstico se requieren las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo y la complementación bioquímica (perfil tiroideo). En el paciente con tiroides crecido (bocio) simétrico,

exoftalmos e hipertiroidismo, el diagnóstico más probable es de enfermedad de Graves. Cuando el diagnóstico no es tan manifiesto, hay que recurrir a pruebas complementarias, dependiendo de la experiencia y los recursos disponibles: medición de anticuerpos TSAb, captación de yodo radioactivo 131 (I-131) (Tabla 1), ECO-Doppler, captación de tecnecio 99 o yodo 123.

Abordaje nutricional

Las principales manifestaciones clínicas del hipertiroidismo se relacionan con un aumento de la tasa de metabolismo basal y la hiperfagia asociada a la pérdida de peso. Entre los factores que se involucran están el aumento de la oxidación de glucosa, lípidos y consumo de oxígeno (O₂), así como una elevación de catabolismo proteico, que causa una marcada pérdida de peso con una reducción significativa de la masa muscular y la masa grasa³.

Requerimiento de energía

Se sugiere que la medición del gasto energético se realice con la calorimetría indirecta, que es hasta el momento la herramienta más específica para evaluar los requerimientos de energía y la adecuación de la dieta a este tipo de pacientes⁴.

Proteínas

En cuanto al cálculo de las necesidades de proteína en el paciente hipercatabólico, se sabe que hay una relación entre las proteínas y los gramos de nitrógeno; por ello existen las siguientes fórmulas⁵:

- Gramos de nitrógeno = Necesidades energéticas diarias (adulto sano)/100
- Gramos de proteína = Gramos de nitrógeno × 6.25

Micronutrientes y antioxidantes

Aunque el yodo sigue siendo el principal nutriente requerido para el funcionamiento de la glándula tiroides, otros componentes de la dieta juegan un papel importante en la enfermedad tiroidea: flavonoides, L-carnitina y vitaminas como A, C, E y D, algunos de los cuales tienen propiedades antioxidantes⁶.

Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo oxidativo y, por lo tanto, juegan un papel importante en la producción de radicales libres. Adicionalmente, regulan la síntesis y destrucción de proteínas y vitaminas y la síntesis de enzimas⁷, por lo que la evidencia propone el papel del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad⁸ y se ha sugerido que la disfunción

Tabla 1. Situaciones clínicas que favorecen alguna modalidad de tratamiento para el hipertiroidismo por enfermedad de Graves¹

Situación clínica	I-131	Anti tiroideos	Cirugía
Embarazo*		√ √ / !	√ / !
Comorbilidades que incrementan el riesgo quirúrgico o limitan la expectativa de vida	√ √	√	X
Oftalmopatía de Graves inactiva	√	√	√
Oftalmopatía de Graves activa	b	√ √	√ √
Enfermedad hepática	√ √	!	√
Efectos adversos de los ATD	√ √	X	√
Pacientes operados previamente de cuello o con radiación externa	√ √	√	!
No disponibilidad de cirujano experto	√ √	√	!
Pacientes con alta expectativa de remisión (especialmente mujeres con enfermedad leve, bocio pequeño y TRAb a títulos bajos o negativos)	√	√ √	√
Parálisis periódica	√ √	√	√ √
Hipertensión pulmonar o falla cardíaca	√ √	√	!
Adulto mayor con comorbilidades	√	√	!
Sospecha o confirmación de enfermedad tiroidea maligna	X	-	√ √
Uno o más nódulos tiroideos grandes	-	√	√ √
Coexistencia de hiperparatiroidismo primario que requiera cirugía √	-	-	√ √

*Mujeres que consideren un embarazo dentro de 6 meses.

√ √ Terapia preferida.

√ Terapia aceptable.

! Uso con precaución.

X Contraindicado.

b Considerar la actividad de la enfermedad, la severidad y otros factores de riesgo para la progresión de la oftalmopatía de Graves.

- Aceptable dependiendo de las circunstancias clínicas.

de la cadena respiratoria mitocondrial debido al hipertiroidismo acelera la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁹.

Nutracéuticos

Los antioxidantes naturales presentes en las plantas eliminan los efectos nocivos de los radicales libres en el organismo. Los antioxidantes ejercen su efecto suprimiendo la formación de ROS. El hipertiroidismo es un estado hiperbólico que aumenta con el consumo total de oxígeno, provocando la formación de ROS y otros radicales libres¹⁰.

Cabe señalar que el uso de nutracéuticos aún carece de datos clínicos que respalden su eficacia; hacen falta más estudios con un enfoque especial sobre sus efectos en la fisiopatología de la enfermedad⁶; sin embargo, mencionaremos la aplicación de uso clínico de los más estudiados.

Flavonoides

Los derivados flavonoides son capaces de reducir las concentraciones séricas de T4 y de inhibir la conversión de T4 en T3 y la eliminación metabólica de triyodotironina inversa (rT3) por parte de la 5-desyodasa dependiente de selenio. La luteína (presente

sobre todo en las hojas verdes, pero también en el apio, el tomillo, el diente de león, el pimiento verde, la manzanilla, las zanahorias, el aceite de oliva, la menta, el romero y el orégano) es el inhibidor más activo de la 5-desyodasa. Como cada vez se usan más flavonoides, aislados o concentrados, con fines terapéuticos, sería deseable que se investigara más acerca de la posible influencia de estas sustancias en el metabolismo de las hormonas tiroideas¹¹.

L-carnitina

La L-carnitina o levocarnitina es una amina cuaternaria sintetizada en el hígado, los riñones y el cerebro a partir de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina. Es responsable del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias.

Como antagonista periférico de la hormona tiroidea, inhibe tanto la entrada celular como, en mayor medida, la entrada nuclear de T3 y T4¹². Además, se conoce por su capacidad de revertir y prevenir los síntomas del hipertiroidismo¹³.

Vitaminas

La vitamina A aumenta la conversión de T4 en T3. La vitamina E es un factor importante para suprimir los radicales libres y

aumentar la capacidad del sistema inmunitario. La reducción de la vitamina E en los trastornos de la tiroides lleva a la conclusión de que están en curso altas tasas de metabolismo de radicales libres. Activos los radicales de oxígeno, evitan la actividad de la enzima involucrada en la conversión de T4 en T3 activa, que puede mitigarse con cantidades suficientes de vitamina E. La vitamina E, como antioxidante, puede dañar indirectamente el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) necesario para la oxidación de yodo y así reduce la biosíntesis de TH.

La vitamina C se ve disminuida en el hipertiroidismo y hay un aumento simultáneo en el estrés oxidativo, lo cual muestra que esta vitamina se oxida y, por lo tanto, disminuye el efecto antioxidante¹⁴⁻¹⁶.

La vitamina D es un nutrimento absolutamente importante para establecer el equilibrio inmunitario y prevenir la producción de autoanticuerpos. Se considera una prohormona con propiedades antiproliferativas, diferenciadoras e inmunodepresoras. La vitamina D es un modulador inmunitario eficaz y podría impedir el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias¹⁷.

Selenio

La glándula tiroides tiene el mayor contenido de selenio de todos los órganos endocrinos. La enzima que cataliza la activación de la hormona tiroidea, la yodotironina desyodinasas, se ha identificado como una proteína que contiene selenocisteína. Varios estudios han demostrado que la suplementación con selenio puede ser beneficiosa en pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis autoinmune por su efecto inmunomodulador; la suplementación con selenio puede mejorar la restauración del eutiroidismo bioquímico en la enfermedad de Graves; y se ha asociado con una disminución significativa en los niveles de anticuerpos de peroxidasa tiroidea en la tiroiditis autoinmune¹⁸.

Omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, especialmente sus formas de cadena larga (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), tienen efectos beneficiosos para la salud. La suplementación de omega-3 en el hipertiroidismo ha mostrado efectos significativos, gracias a su capacidad antioxidante, antiinflamatoria y antifibrótica¹⁹.

Recomendaciones generales

- Escoger alimentos y preparaciones de alta densidad energética.
- Se recomienda una frecuencia de consumo de alimentos de seis veces al día.
- El aporte adecuado de grasas induce un menor estrés oxidativo al disminuir la peroxidación lipídica y restaura las reservas deprimidas de grasa.
- Preferir hidratos de carbono complejos, recordando que un insuficiente aporte calórico por esta fuente estimula la utilización de otros sustratos energéticos.
- Tomar en cuenta el uso clínico de suplementos de vitaminas y minerales para cubrir las demandas metabólicas, considerando la susceptibilidad al estrés oxidativo.
- Recomendar siempre la adecuada ingestión de frutas y verduras como fuente de antioxidantes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Manejo del hipertiroidismo manifiesto por enfermedad de Graves

Una vez que se ha establecido la causa del hipertiroidismo, tanto el médico como el paciente deben escoger las opciones de tratamiento efectivas y seguras para el tratamiento inicial: terapia con I-131, medicación antitiroidea o tiroidectomía.

Tratamiento con fármacos antitiroideos

Los agentes antitiroideos (ATD) más comúnmente utilizados son propiltiuracilo, carbimazol y metimazol, que inhiben la peroxidasa tiroidea que produce la hormona tiroidea. Los ATD pueden causar una moderada leucopenia, pero la terapia farmacológica no se detiene a menos que el recuento de glóbulos blancos esté más deprimido. En casos raros, puede ocurrir una agranulocitosis. Si se desarrolla dolor de garganta, fiebre y/o úlceras bucales, se suspende la medicación.

En EE.UU., la terapia con I-131 es la preferida por los médicos, aunque en los últimos años se está incrementado el uso de antitiroideos; en Europa, América Latina y Japón se prefieren los ATD o la cirugía²⁰.

En caso de pacientes con adenoma o bocio multinodular tóxico, el tratamiento debe ser el yodo radioactivo (RAI) o la cirugía, ya que estos pacientes rara vez caen en remisión. Los ATD pueden considerarse, en caso de esperanza corta de vida para normalizar la función tiroidea o como tratamiento a largo plazo, en caso de estar contraindicada la tiroidectomía o terapia con radioyodo²¹.

Tanto el médico como el paciente deben platicar acerca de cada opción de tratamiento.

En casi todos los pacientes con enfermedad de Graves se debe empezar con metimazol, excepto en el primer trimestre del embarazo, cuando se utiliza el propiltiuracilo, en la tormenta tiroidea y cuando se presentan reacciones adversas al metimazol, en cuyo caso se recomienda la cirugía o el RAI.

Se debe platicar con el paciente acerca de sus valores personales y preferencias, la logística, beneficios, duración y efectos esperados de recuperación, la suspensión, efectos secundarios potenciales y costos del tratamiento con los ATD; el médico hará recomendaciones basadas en el juicio clínico. Antes de iniciar la terapia con ATD, se sugiere realizar una biometría completa inicial, con diferencial y un perfil hepático que incluya bilirrubina y transaminasas.

En EE.UU. se informó de que alrededor del 20-30% de los pacientes tuvieron una remisión duradera después de 12-18 meses de medicación²². La tasa de remisión varía considerablemente entre las áreas geográficas.

El medicamento debe continuarse durante aproximadamente 12-18 meses, y hay que determinar el nivel de TRAB y TSH; si son normales, se puede discontinuar el tratamiento. Se considera que un paciente está en remisión si tiene una TSH sérica normal, T4 libre y T3 total durante un año después de la interrupción de la terapia con ATD, aunque existen controversias, pues la tasa de recaída es variable.

Terapia con yodo radioactivo

En EE.UU. el RAI ha sido la terapia preferida por los médicos, mientras que en América Latina, Europa y Japón lo son los fármacos ATD²⁰.

Tabla 2. Bloqueantes β -adrenérgicos en el tratamiento de la tirotoxicosis (están aprobados para la enfermedad cardiovascular, pero no para el tratamiento de la tirotoxicosis)¹

Fármaco	Dosis	Frecuencia	Consideraciones
Propranolol	10-40 mg	3-4 veces por día	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueadores del receptor beta adrenérgico no selectivo - Mayor tiempo de experiencia - Puede bloquear la conversión de T4 a T3 en dosis altas - De elección en madres lactantes y embarazo
Atenolol	25-100 mg	1-2 veces por día	<ul style="list-style-type: none"> - Relativa selectividad β1 - Mayor adhesión - Evitar en el embarazo
Metoprolol	25-50 mg	2-3 veces por día	<ul style="list-style-type: none"> - Relativa selectividad β1
Nadolol	40-160 mg	1 vez por día	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueante del receptor β-adrenérgico no selectivo - Una vez por día - Menor experiencia en línea del tiempo - Puede bloquear la conversión de T4 a T3 en dosis altas
Esmolol	Bomba infusión IV. 50-100 μ g/kg/min		<ul style="list-style-type: none"> - Manejo en UCI en tirotoxicosis severa o tormenta tiroidea

El objetivo de la terapia con RAI es controlar el hipertiroidismo haciendo hipotiroideo al paciente. El RAI se administra típicamente a una dosis media de 10-15 mCi (370-555 MBq). En cualquier mujer en etapa fértil, se debe obtener una prueba de embarazo dentro de las 48 h previas al tratamiento.

El médico que indica este método de tratamiento debe proporcionar consejos por escrito sobre las precauciones de seguridad radiológica. Si no se pueden seguir las precauciones, se debe seleccionar una terapia alternativa. Después de detectar oportunamente el hipotiroidismo e iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, el seguimiento puede realizarse cada 4-6 semanas por un periodo de 6-8 meses.

La mayor efectividad sobre el control definitivo del hipertiroidismo evita el tratamiento quirúrgico y los posibles efectos secundarios de los ATD, y en ocasiones hay menos necesidad de reemplazo de hormona tiroidea de por vida y una resolución rápida del hipertiroidismo, aunque puede producirse un desarrollo o empeoramiento de la oftalmopatía de Graves.

Tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves

Cuando el médico y el paciente deciden el tratamiento de cirugía para la enfermedad de Graves, los pacientes deben ser tratados previamente con fármacos ATD, con o sin bloqueo adrenérgico con β -bloqueantes (BB), para evitar la tormenta tiroidea que pudiera precipitarse por el estrés de la cirugía, la anestesia o la manipulación de la glándula tiroidea; además, se puede agregar yoduro de potasio en el periodo preoperatorio inmediato, el cual es beneficioso porque disminuye el flujo sanguíneo de la tiroidea, la vascularización y la pérdida de sangre intraoperatoria durante la tiroidectomía^{23,24}.

Si se elige la cirugía como tratamiento para la enfermedad de Graves, el procedimiento es la tiroidectomía total, la cual tiene un riesgo de recurrencia del 0%, o la tiroidectomía casi total, con un riesgo de recurrencia del 8% a los cinco años²⁵. Es necesario

canalizar al paciente con un cirujano de cuello con gran experiencia en cirugía de tiroides.

La suplementación con calcitriol debe considerarse antes de la operación en pacientes con mayor riesgo de hipoparatiroidismo transitorio o permanente.

De forma posterior a la cirugía se requiere determinar el nivel de calcio sérico y de ser necesario administrar calcio oral y vitamina D (calcitriol). Se puede dar de alta a los pacientes si están asintomáticos y sus niveles de calcio corregido para la albumina sérica son de 8.0 mg/dl o más en 24 h.

Los fármacos ATD deben suspenderse en el momento de la tiroidectomía y en caso de estar tomando BB se deben interrumpir hasta después de la cirugía. Es necesario iniciar levotiroxina en aquellos pacientes a los que se les practique tiroidectomía total, a una dosis diaria apropiada al peso del paciente (1.6 μ g/kg), y hay que medir la TSH a las 6-8 semanas para ajustar la dosis.

Manejo sintomático

Se recomienda el bloqueo β -adrenérgico en todos los pacientes con tirotoxicosis sintomática, especialmente en pacientes de edad avanzada y pacientes tirotóxicos con una frecuencia cardíaca de > 90 latidos por minuto en reposo o enfermedad cardiovascular coexistente.

Dado que no hay suficiente selectividad b-1, los BB generalmente están contraindicados en pacientes con asma bronquial. En pacientes con broncospasmo, enfermedad obstructiva leve de la vía aérea o fenómeno de Raynaud sintomático, en quienes el control de la frecuencia cardíaca es necesario, puede usarse con precaución un agente selectivo b-1, con un cuidadoso monitoreo del estado pulmonar (Tabla 2).

Ocasionalmente, son necesarias dosis muy altas de BB para controlar los síntomas de tirotoxicosis y reducir la frecuencia cardíaca cerca del límite superior de lo normal²⁶, pero la mayoría requieren dosis bajas o moderadas (Tabla 2). Pueden administrarse bloqueantes de los canales de calcio por vía oral, como

verapamilo o diltiazem, en pacientes que no toleran los BB o no son candidatos a éstos.

Las complicaciones tioróticas repercuten a nivel cardiovascular y neuromuscular, por lo que se requiere su detección oportuna. Esto se reporta más en el adulto mayor requiriendo un ecocardiograma, un electrocardiograma, el monitoreo de Holter o estudios de perfusión²⁷, y es indispensable la evaluación cardiológica.

La anticoagulación es necesaria en pacientes que presentan fibrilación auricular; la asociación de la orbitopatía de Graves y el bocio rectifica la enfermedad autoinmune, pero ésta puede no estar correlacionada con la evolución del hipertiroidismo.

Todos los pacientes con hipertiroidismo manifiesto o subclínico deben someterse a una historia clínica completa y un examen físico, haciendo hincapié en la frecuencia del pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y el peso corporal. El tamaño de la glándula tiroidea, la sensibilidad, la simetría y la nodularidad también deben evaluarse, junto con la función pulmonar, cardíaca y neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
- Caputo M, Pecere A, Sarro A, et al. Incidence and prevalence of hyperthyroidism: a population-based study in the Piedmont Region, Italy. *Endocrine*. 2020;69:107-12.
- Cugini P, Paggi A, Cristina G, et al. Hunger sensation in Graves' disease before and after pharmacological therapy. *Clin Ter*. 1999;150(2):115-9.
- Savegnago MM, García CP, Jordão JAA, et al. Aspectos nutricionales en la enfermedad de Graves: comunicación de un caso. *Rev Chil Nutr (online)*. 2011;38(1):70-5.
- Hernández FM, Plasencia CD, Martín GI. *Dietoterapia*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2008.
- Benvenega S, Feldt-Rasmussen U, Bonfiglio D, et al. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients*. 2019;11:2214.
- Resch U, Hessel G, Tatzber F, et al. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:1132-4.
- Venditti P, Meo SD, Leo TD. Effect of thyroid state on characteristics determining the susceptibility to oxidative stress of mitochondrial fractions from rat liver. *Cell Physiol Biochem*. 1996;6:283-95.
- Karbownik M, Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24:293-303.
- Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, et al. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1039-42.
- Mahan LK, Raymond JL. *Krause. Dietoterapia*. 14.ª España: ed. Elsevier; 2017.
- Benvenega S, Lakshmanan M, Trimarchi F. Carnitine is a naturally occurring inhibitor of thyroid hormone nuclear uptake. *Thyroid*. 2000;10(12):1043-50.
- Benvenega S, Ruggeri RM, Russo A, et al. Usefulness of L-Carnitine, A Naturally Occurring Peripheral Antagonist of Thyroid Hormone Action, in Iatrogenic Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3579-94.
- Brzezińska-Slebodzińska E, Pietras B. The protective role of some antioxidants and scavengers on the free radicals-induced inhibition of the liver iodothyronine 5'-monodeiodinase activity and thiols content. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48(3):451-9.
- Zamora R, Hidalgo FJ, Tappel AL. Comparative antioxidant effectiveness of dietary beta-carotene, Vitamin E, selenium and coenzyme Q10 in rat erythrocytes and plasma. *J Nutr*. 1991;121(1):50-6.
- Mancini A, Raimondo S, Di Segni C, et al. Thyroid hormones and antioxidant systems: Focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):23893-909.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1656.
- Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, et al. Selenium in thyroid disorders-essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):165-76.
- Ali FF, Rifaai RA. Preventive effect of omega-3 fatty acids in a rat model of stress-induced liver injury. *J Cellular Physiology*. 2019;234(7):11960-8.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid*. 1991;1(2):129-35.
- van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, AD Graafland. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(11):797-800.
- Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):281-8.
- Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, et al. Effect of Lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2182-9.
- Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. *J Am Coll Surg*. 2000;191(6):607-12.
- Karmisholt J, Andersen SL, Bulow-Pedersen I, et al. Predictors of Initial and Sustained Remission in Patients Treated with Antithyroid Drugs for Graves' Hyperthyroidism: The RISG Study. *J Thyroid Res*. 2019;2019:5945178.
- Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285-90.
- Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist*. 1994;4:391-9.

Hipotiroidismo

Cristina Martínez Sibaja, Victoria Eugenia Bolado García, Susana Guadalupe Galindo Delfín y Krystal Dennicé González Fajardo

El hipotiroidismo es un síndrome clínico que se presenta cuando existe una deficiencia de hormonas tiroideas en la circulación. Se trata de uno de los padecimientos endocrinos con mayor prevalencia en los adultos; en el Reino Unido, por ejemplo, la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto es del 1-2% de la población general¹.

ETIOLOGÍA

Las causas de hipotiroidismo pueden dividirse en tres categorías:

- Hipotiroidismo primario, cuando la glándula tiroides es la que está enferma, y por ello existe un déficit de producción de hormonas tiroideas. En esta categoría se engloban las causas más comunes².
- Hipotiroidismo central, cuando el defecto está en la hipófisis (hipotiroidismo secundario) o en el hipotálamo (hipotiroidismo terciario); en estos casos, por alguna condición patológica no se producen las hormonas que se encargan de estimular a una glándula tiroides normal para que produzca hormona tiroidea³. En condiciones normales, el hipotálamo produce hormona liberadora de tirotropina, que estimula a la hipófisis para producir tirotropina u hormona estimulante de tiroides (conocida como TSH), la cual a su vez estimula a la glándula tiroides para la producción de hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3).
- Existe otra condición que puede ocasionar una deficiencia de acción de la hormona tiroidea en los tejidos, pero no por una disminución de su producción, sino por una resistencia generalizada a la acción de la hormona tiroidea², pero es una condición poco común, por lo que nos enfocaremos en las otras dos categorías, que son mucho más comunes.

Hipotiroidismo primario

En zonas con suficiencia de yodo (I), la causa más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto, un proceso inflamatorio crónico de la glándula tiroides de origen autoinmune que es 5-10 veces más común en mujeres que en hombres y puede presentarse con bocio o sin él⁴. Entre otras causas comunes se encuentran el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo y la cirugía de tiroides por cualquier causa (por ejemplo, bocio multinodular, cáncer de tiroides, hipertiroidismo). Causas menos frecuentes son otros procesos inflamatorios de la glándula tiroides como las

tiroiditis posparto, silenciosa o subaguda², el tratamiento con radioterapia externa para tumores malignos de cabeza y cuello, y los efectos secundarios de algunos medicamentos como amiodarona, litio o interferón, entre otros (Tabla 1)^{2,4}. La deficiencia grave de yodo sigue siendo una causa probable de hipotiroidismo en regiones del mundo donde se padece esta condición⁵.

En el caso de los niños, es relevante mencionar que el hipotiroidismo congénito es una condición que afecta en México aproximadamente a 1 de cada 2,400 recién nacidos vivos y tiene un predominio en mujeres, con una relación 2:1 a 3:1⁶. La importancia del reconocimiento y tratamiento oportuno de esta condición es que representa una causa prevenible de retraso mental. En el mundo la causa principal de hipotiroidismo congénito es la deficiencia crónica moderada o grave de yodo, por lo que es muy importante garantizar un adecuado aporte a la mujer durante el embarazo⁵. En regiones con suficiencia de yodo, la mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito permanente son por disgenesia tiroidea⁷; en México, por ejemplo, se ha reportado que el 57% de los casos detectados por tamiz neonatal se deben a ectopia tiroidea; el 36%, a agenesia tiroidea, y el 7%, a alteraciones en la génesis de hormonas tiroideas (Tabla 1)⁶.

Hipotiroidismo central

El hipotiroidismo central puede afectar a pacientes de todas las edades, y, a diferencia del hipotiroidismo primario, no existe mayor prevalencia en mujeres, y además es mucho menos frecuente; se considera que la prevalencia es de 1:20,000 a 1:80,000 en la población general⁸. Las causas pueden deberse a lesiones que comprimen o invaden la hipófisis o menos comúnmente el hipotálamo, como por ejemplo adenomas hipofisarios o tumores cerebrales como craneofaringiomas o meningiomas; factores iatrogénicos como cirugía o radioterapia craneal; accidentes que ocasionan traumatismos craneoencefálicos; lesiones vasculares como en la apoplejía hipofisaria y en la necrosis hipofisaria posparto conocida como síndrome de Sheehan; enfermedades autoinmunes como la hipofisitis linfocítica, y otras causas menos comunes como las lesiones infiltrativas, las enfermedades hereditarias y las causas infecciosas (Tabla 2)^{2,8}.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas dependen de la duración y la gravedad del hipotiroidismo, de la rapidez con la que ocurre la deficiencia y de la edad, aunque cabe reconocer que existe una notable variación individual.

Hipotiroidismo congénito

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo congénito no tienen datos clínicos al nacimiento; por ello es tan importante realizar el tamiz neonatal para identificar a los pacientes que requieren tratamiento, ya que la hormona tiroidea es crítica para el crecimiento y desarrollo normal del cerebro⁹. La fontanela posterior amplia es uno de los hallazgos más frecuentes. Si no se inicia un tratamiento oportuno, aparecen progresivamente otros datos como macroglosia, edema, llanto ronco, rasgos faciales toscos, abdomen prominente, hernia umbilical, hipotonía, hipotermia, letargia, ictericia prolongada, estreñimiento, dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento, piel seca, pobre crecimiento de cabello y uñas, bradicardia y dificultad respiratoria. En ocasiones el nacimiento es postérmino. La ausencia del núcleo de osificación del fémur o que mida este menos de 3 mm de diámetro sugieren que el hipotiroidismo es grave y tanto materno como fetal⁶.

Hipotiroidismo adquirido en niños

En la infancia el hipotiroidismo causa un retraso del crecimiento y del desarrollo esquelético y, como consecuencia, estatura baja y alteración de la maduración ósea ocasionada por defectos en la osificación endocondral. El reemplazo oportuno con hormona tiroidea en estos niños induce un periodo de crecimiento rápido en el cual la maduración ósea se acelera y finalmente puede alcanzarse una estatura normal en la edad adulta¹⁰. Con frecuencia se presenta un retraso en la maduración sexual, aunque algunos pacientes pueden cursar con pubertad precoz; por lo demás, después de los tres años de edad, los datos clínicos característicos son similares a los que se presentan en los adultos⁶.

Adultos

Los síntomas y signos de hipotiroidismo suelen ser sutiles en las etapas iniciales. Entre los síntomas más comunes se encuentran los siguientes: piel seca, intolerancia al frío, fatiga, aumento de peso, calambres, estreñimiento y edema inicialmente facial y después generalizado. Entre otros síntomas, pueden existir cabello escaso, seco y frágil, uñas quebradizas, síndrome de túnel del carpo, cambios en la voz, somnolencia, olvidos, depresión, parestesias, apnea del sueño y en las mujeres galactorrea y trastornos menstruales. En casos más intensos puede encontrarse bradicardia, hipertensión diastólica, hiponatremia, hipoglucemia, reducción del gasto cardíaco, derrame pericárdico, hipotermia, ascitis, hipoventilación y finalmente coma mixedematoso, que es el estado final del hipotiroidismo no tratado, con una mortalidad muy alta (Tabla 3)^{2,11}.

La causa más común de hipotiroidismo primario es autoinmune, por lo que no es sorprendente que puedan encontrarse síntomas de otra u otras enfermedades autoinmunes en estos pacientes, como por ejemplo diabetes *mellitus* tipo 1, anemia perniciosa, insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), miastenia grave, enfermedad celíaca (EC), artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico^{12,13}.

Es importante mencionar que en el hipotiroidismo central, aunque puede presentarse una deficiencia aislada de la producción de TSH, lo más frecuente es que ocurra como parte de una combinación de varias deficiencias hormonales hipofisarias, y en

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo primario^{2,4-7}

Regiones con suficiencia de yodo	Tiroiditis autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) Tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo Cirugía de tiroides por cualquier causa Tiroiditis posparto, silenciosa, subaguda Radioterapia externa de cabeza y cuello Efectos secundarios de medicamentos En casos de hipotiroidismo congénito, la causa más común es la disgenesia tiroidea
Regiones con deficiencia de yodo	Deficiencia crónica moderada/grave de yodo: – Durante el embarazo es causa de hipotiroidismo congénito – En la etapa posnatal temprana se asocia a retraso mental y anomalías neurológicas – En adultos la deficiencia crónica grave puede ocasionar hipotiroidismo

Tabla 2. Causas de hipotiroidismo central

Lesiones que comprimen o invaden la hipófisis o el hipotálamo	Adenomas hipofisarios Craneofaringiomas Gliomas Aracnoidocele Otras
Secuelas del tratamiento de tumores hipofisarios o cerebrales	Cirugía craneal Radioterapia craneal
Accidentes	Traumatismo craneoencefálico
Alteraciones vasculares	Necrosis pituitaria posparto Apoplejía hipofisaria
Enfermedades autoinmunes	Hipofisitis linfocítica Enfermedades poliglandulares autoinmunes
Otras	Histiocitosis, sarcoidosis, hemocromatosis Tuberculosis Enfermedades hereditarias

Adaptado de Persani⁸.

este caso las manifestaciones de los defectos concomitantes de la hipófisis también pueden estar presentes y enmascarar los síntomas de hipotiroidismo⁸.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se integran los datos obtenidos mediante el interrogatorio, la exploración física y la interpretación adecuada de las pruebas de función tiroidea.

Los dos parámetros fundamentales de las pruebas de función tiroidea para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo son la T4 libre y la TSH. Los valores normales de TSH comúnmente son de 0.4 a 4 mUI/l².

Tabla 3. Cuadro clínico del hipotiroidismo^{2,6,11}

Hipotiroidismo congénito	Puede no haber datos clínicos al nacimiento Fontanela posterior amplia Macroglosia Edema Llanto ronco Abdomen prominente, hernia umbilical Estreñimiento Ictericia prolongada Dificultad para alimentarse Retraso del crecimiento Hipotonía, hipotermia, letargia Bradycardia, dificultad respiratoria Ausencia del núcleo de osificación del fémur
Hipotiroidismo adquirido en niños	Retraso del crecimiento y del desarrollo esquelético Retraso en la maduración sexual y en algunos casos pubertad precoz
Hipotiroidismo en adultos	Piel seca, cabello escaso, uñas quebradizas Intolerancia al frío Fatiga Aumento de peso Calambres Estreñimiento Síndrome de túnel del carpo, parestesias Cambios en la voz Somnolencia, olvidos, depresión Apnea del sueño En mujeres: galactorrea, trastornos menstruales Casos más intensos: bradicardia, hipertensión diastólica, hiponatremia, hipoglucemia, hipotermia, bajo gasto cardíaco, anasarca, coma mixedematoso

En el hipotiroidismo primario establecido, la T4 libre circulante está por debajo del rango normal y la TSH sérica se encuentra por encima de 10 mUI/l; cuando existen síntomas francos de hipotiroidismo, es probable que la TSH esté por encima de 20 mUI/l^{2,11}.

Existe una condición en la que la TSH está elevada, en el rango entre 4 y 10 mUI/l, y la T4 libre se mantiene en rango normal; esta situación se conoce como hipotiroidismo subclínico, ya que generalmente es un hallazgo de laboratorio y los pacientes suelen encontrarse asintomáticos, aunque en algunos casos se han reportado síntomas leves como piel seca, calambres, estreñimiento, sensibilidad al frío o fatiga. El hipotiroidismo subclínico no siempre progresa a hipotiroidismo manifiesto^{14,15}.

En el caso del hipotiroidismo central, la T4 libre circulante se encuentra por debajo del rango normal y los niveles de TSH sérica son normales o bajos; la incapacidad de elevar la TSH a pesar de encontrarse baja la T4 libre es lo que señala a la hipófisis o el hipotálamo como causa del defecto. En algunos casos encontrar la TSH ligeramente elevada con un nivel muy bajo de T4 libre no concuerda con una causa primaria, y esto debe hacer pensar también en un hipotiroidismo central²⁸.

En la resistencia generalizada a la hormona tiroidea, la TSH está normal o elevada y la T4 libre se encuentra elevada, con el paciente clínicamente eutiroideo o hipotiroideo^{16,17}.

Otras alteraciones en los exámenes de laboratorio

En las personas que padecen hipotiroidismo manifiesto pueden encontrarse algunas alteraciones de laboratorio que son relativamente comunes, entre ellas hipercolesterolemia con elevación del colesterol total y LDL debido a una disminución del número de receptores de LDL, anemia generalmente normocítica normocrómica, hiperprolactinemia leve o moderada, hiponatremia y una ligera elevación de la creatinina sérica¹⁸⁻²².

En los pacientes en los que se detecta un hipotiroidismo central es necesario revisar los otros ejes hipofisarios, ya que, como se ha comentado antes, lo común es que existan múltiples deficiencias hormonales hipofisarias. Particularmente es relevante investigar si existe una deficiencia concomitante de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), porque esto modificará el orden en el que se debe sustituir hormonalmente a estos pacientes, ya que la deficiencia de cortisol puede poner en riesgo la vida²³. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo central requerirán una resonancia magnética del área hipotalámico-hipofisaria², a menos que quede clara la causa del defecto (por ejemplo, antecedente de cirugía hipofisaria reciente).

Tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito

Debido a los escasos datos clínicos al nacer y la necesidad de iniciar el tratamiento temprano para evitar secuelas, el hipotiroidismo congénito debe buscarse mediante un tamizaje. En México se realiza con la medición de la TSH, que tiene la ventaja de ser de bajo costo y muy sensible, pero con la desventaja de no detectar el hipotiroidismo de origen central. En nuestro país se toma la muestra por la punción del talón entre el segundo y el quinto día de vida. El punto de corte para solicitar una prueba confirmatoria es una concentración de TSH de 10 mUI/l o mayor en el tamiz. El resultado del tamiz neonatal debe ser comunicado antes de los 15 días de vida. La prueba confirmatoria consiste en realizar T4 libre y TSH en suero de sangre venosa en las siguientes 24 h de comunicado el resultado del tamiz⁶.

MANEJO NUTRICIONAL

No hay pruebas contundentes de que consumir o evitar ciertos alimentos mejore la función tiroidea en personas con hipotiroidismo. Sin embargo, en años recientes se han publicado estudios que orientan hacia la importancia de preferir o evitar ciertos nutrimentos, como el hierro, el selenio, la vitamina D, el gluten²⁴, la soya y los lípidos, relacionados con el estado autoinmune y el curso clínico del hipotiroidismo.

Yodo

El yodo en la dieta es esencial para la función normal de la tiroides y para que ésta pueda fabricar las hormonas T3 y T4. Este mineral se debe obtener a través de los alimentos de la dieta.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-038-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de las enfermedades por deficiencia de yodo, la recomendación de consumo diario deberá estar en el rango de 40 a 200 µg. Según la edad, el aporte diario requerido es el siguiente: de 0 a < 6 meses, 40 µg;

de 7 a 12 meses, 50 µg; de 1 a 10 años, 60 a 100 µg; de 150 µg para adolescentes y adultos; y las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia requieren 250 µg diarios.²⁵ El yodo es un mineral que se encuentra en el suelo, por lo que existen vegetales con mayor o menor contenido de este mineral. Otra fuente importante es el mar; por ello los pescados y mariscos también proporcionan una buena cantidad del mineral. Si se sigue una dieta equilibrada, no es necesario tomar suplementos de yodo. En los países desarrollados, la enfermedad de la tiroides por carencia de yodo ha sido casi eliminada debido a la yodación de la sal de mesa. Una cucharadita de sal yodada contiene aproximadamente 400 µg de yodo.²⁶

A pesar de que hay una ausencia de ensayos rigurosos que determinen los efectos negativos de los alimentos bociógenos cuando son consumidos en cantidades normales²⁷, por su contenido de glucosinolato, tiocianato e isotiocianato, pueden reducir la biodisponibilidad del yodo y su utilización por la glándula tiroides para la síntesis de las hormonas tiroideas, alterando su funcionamiento, sobre todo en pacientes que padecen hipotiroidismo. Dichos alimentos son principalmente la col, la coliflor, el brócoli, el repollo, las coles de Bruselas, el nabo, las semillas de mostaza, el rábano, la yuca, las nueces, los piñones y los cacahuates. De acuerdo con el estudio de Martínez-Salgado, et al., en México hay algunas zonas rurales con prevalencia de bocio en escolares y mujeres embarazadas, quienes consumen bociógenos²⁸. La forma de evitar su efecto bociógeno es consumirlos cocinados; de esta manera el calor destruye por completo su resultado nocivo y, aunque se sufra de hipotiroidismo, no es necesario evitarlos. En el caso de los frutos secos, se aconseja comerlos tostados.

Hierro

La enzima peroxidasa tiroidea (TPO), que contiene hierro (Fe) en su centro, se requiere para la síntesis de las hormonas tiroideas²⁹. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico o tiroiditis de Hashimoto frecuentemente presentan concentraciones menores de hierro sérico y una elevada prevalencia de deficiencia de yodo en comparación con pacientes sanos^{30,31}. La deficiencia de yodo reduce la producción de hormona tiroidea, mediante la disminución en la actividad de la TPO²⁹, por lo que existe evidencia de la dependencia entre la función tiroidea y la cantidad de hierro. Sus depósitos, calculados a través de la hemoglobina, el volumen corpuscular medio, la ferritina sérica y el receptor de transferrina, son predictores altamente significativos de la TSH y la T4 total ($p < 0.0001$)³². Más aún, los depósitos disminuidos de hierro pueden contribuir a la persistencia de los síntomas en el 5-10% de los pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina (L-T4)³³. Hay que recordar que el hierro tiene una absorción ineficiente; su biodisponibilidad a través de la dieta es muy variable; se encuentra como hierro hemo (el de mejor absorción) en las carnes o como hierro no hemo (de menor absorción) en los alimentos de origen vegetal, las sales minerales y algunos alimentos de origen animal como la leche y los huevos. Así, se ha estimado una biodisponibilidad del 14-18% para las dietas mixtas y del 5-12% para las dietas vegetarianas en individuos sin depósitos de hierro. Otros nutrientes que reducen la absorción del hierro no hemo son los fitatos, los polifenoles y el calcio, mientras que el ácido ascórbico es el que puede mejorarla³⁴.

Selenio

El selenio (Se) es un micronutriente esencial de la dieta conocido por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, así como por el incremento en la producción de hormona tiroidea activa^{35,36}. La tiroides es el órgano con el mayor contenido de selenio por gramo de tejido²⁴. Debido a una mejor absorción, su suplementación en la forma de selenometionina resulta mejor en pacientes con hipotiroidismo, deficiencia de selenio e ingestión adecuada de yodo³⁷. Sin embargo, la ingestión crónica y en grandes cantidades de selenio puede ocasionar efectos adversos en la salud, como la pérdida de las uñas y el cabello, anorexia, diarrea y depresión³⁸.

Vitamina D

Varios estudios han demostrado una asociación independiente de la edad entre la deficiencia de vitamina D y la autoinmunidad tiroidea, así como que los suplementos de colecalciferol son efectivos en la reducción de los anticuerpos antiperoxidasa de pacientes con hipotiroidismo y deficiencia de la vitamina^{39,41}. Por lo tanto, parece ser que, gracias al bajo costo y a los mínimos efectos secundarios de la suplementación con la vitamina, se puede recomendar en los sujetos con hipotiroidismo que lo requieran^{39,42}.

Gluten

Actualmente se sabe que la tiroiditis autoinmune y la enfermedad celíaca (EC) están asociadas^{43,44}, y esto parece deberse, en parte, a la inmunosensibilidad característica de la EC como parte del síndrome poliglandular autoinmune, por la malabsorción de elementos básicos como el selenio y el yodo^{45,46} o debido a los anticuerpos que actúan en el intestino delgado y la tiroides⁴⁷. Por lo tanto, la tendencia actual en pacientes con hipotiroidismo sin EC es recomendar una dieta baja en gluten²⁴.

Soya

La soya puede agravar los problemas tiroideos, reduciendo la absorción de la T4 e interfiriendo en la acción de la hormona tiroidea⁴⁸, y se ha reportado que aumenta la enfermedad tiroidea autoinmune⁴⁹. En una revisión de 14 ensayos se concluyó que, aunque la proteína de soya y las isoflavonas no afectan a la función tiroidea en población con una ingestión suficiente de yodo, sí pueden interferir en la absorción de la hormona tiroidea sintética, incrementando la dosis de medicación en pacientes hipotiroides⁵⁰.

Lípidos

Los lípidos dietéticos también pueden afectar al eje tiroideo hipotálamo-hipófisis, ya que su composición influye en la secreción de TSH y en las actividades de la TPO, de la deiodinasa hepática y de la unión de la T3 a los receptores nucleares⁵¹. Por ejemplo, en modelos animales, la ingestión de dietas elevadas en grasas, como manteca de cerdo, induce una disfunción tiroidea y una morfología anormal⁵².

Recomendaciones

Algunas recomendaciones para mejorar la dieta y la calidad de vida de las personas con hipotiroidismo son las siguientes²⁷:

- Mantener una dieta equilibrada que incluya todos los grupos de alimentos: frutas, verduras, cereales integrales, leguminosas, productos de origen animal, lácteos descremados y grasas poliinsaturadas.
- Incluir alimentos ricos en micronutrientes, como yodo, hierro, selenio y vitamina D.
- Evitar el consumo de alimentos altamente procesados o con un elevado contenido de grasas saturadas y azúcares, ya que éstos pueden ocasionar un aumento de peso.
- Tomar dos litros de agua al día y evitar el consumo de bebidas azucaradas como refrescos y jugos embotellados o procesados.
- Realizar ejercicio con regularidad (30 min de ejercicio de intensidad moderada tres días a la semana).
- Implementar cambios dietéticos en fases con el apoyo de un equipo de salud que maneje la educación nutricional para mejorar la adherencia al tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La monoterapia con L-T4 sódica sintética es el tratamiento de elección en el hipotiroidismo. La meta del tratamiento es restaurar la sensación de bienestar físico y mental, y el nivel de TSH en el caso del hipotiroidismo primario. Sin embargo, existe una proporción de pacientes (15%) en tratamiento con T4 con síntomas persistentes a pesar de haber conseguido niveles de TSH y T4 libre normales^{4,53}. Aunque la evidencia científica actual no es suficientemente fuerte para apoyar el tratamiento combinado con T3 y T4, los polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas desyodasas que convierten la T4 a T3 en la periferia pueden proporcionar mecanismos potenciales subyacentes en los resultados insatisfactorios del tratamiento con monoterapia con T4⁵³. Entonces, algunos casos seleccionados de adultos jóvenes que refieren persistencia de síntomas a pesar de haber conseguido una TSH y T4 libre normales con L-T4 sola podrían considerarse para un tratamiento combinado de T4 y T3; en este caso es preferible remitir al paciente al endocrinólogo⁴.

La dosis diaria de L-T4 depende de la edad, el sexo y el índice de masa corporal del paciente^{54,55}. La masa magra es el mejor predictor de los requerimientos diarios de hormona tiroidea, por lo que el peso ideal es la mejor herramienta para el cálculo de la dosis^{11,56,57}. Cuando la TSH está marcadamente elevada, una estrategia es calcular el requerimiento en 1.6 µg/kg de peso ideal/día en adultos⁵⁶. Pueden requerirse dosis más bajas cuando existe un hipotiroidismo leve; por ejemplo, en el hipotiroidismo subclínico pueden ser suficientes dosis de 25 a 75 µg/día para restablecer el estado eutiroides¹¹. La L-T4 debe ingerirse con agua simple, en ayunas, 30-60 min antes del primer alimento del día o, antes de acostarse, 4 h después del último alimento^{2,56,58,59}.

La T4 puede molerse y disolverse en agua para ser administrada por una sonda nasogástrica o gastrostomía^{2,11}. Es importante no cambiar de una marca de L-T4 a otra porque puede alterarse la absorción al hacer el cambio¹¹.

En los pacientes con hipotiroidismo primario, una vez que se alcanza la dosis calculada al inicio del tratamiento, se realiza una determinación de TSH cada 4-8 semanas, que sirve como guía para ir ajustando la dosis hasta conseguir la meta de TSH¹¹.

Si estamos ante un caso de hipotiroidismo central, es fundamental descartar la presencia de insuficiencia suprarrenal central concomitante; en caso de existir, ello obliga a iniciar primero el tratamiento con glucocorticoides para evitar disparar una insuficiencia suprarrenal aguda al iniciar el tratamiento con T4 sin esa precaución⁸. El monitoreo del tratamiento con L-T4 en pacientes con hipotiroidismo central se lleva a cabo con la determinación de los niveles de T4 libre circulantes; la meta es llegar por encima del nivel medio del rango normal para el ensayo empleado, lo que se consigue con dosis parecidas a las que se utilizan en el hipotiroidismo primario^{60,61}. Al igual que en el hipotiroidismo primario, los pacientes más jóvenes con hipotiroidismo central requieren dosis más altas de L-T4 que los pacientes mayores⁸.

En los niños con hipotiroidismo congénito el objetivo del tratamiento es conseguir un neurodesarrollo y crecimiento correctos. Para lograrlo se debe iniciar una dosis adecuada de L-T4 (10-15 µg/kg/día) dentro de las dos primeras semanas de vida. Es necesario verificar los valores de T4 total, T4 libre y TSH 1-2 semanas después de iniciado el tratamiento. La L-T4 debe molerse y disolverse en pocos mililitros de agua y darse al niño en ayunas, 30 min antes del primer alimento y con una cuchara pequeña de metal⁶. El seguimiento de los niños con hipotiroidismo debe ser llevado a cabo por un especialista, idealmente un endocrinólogo pediatra¹¹.

CONDICIONES ESPECIALES

Embarazo

El hipotiroidismo clínico no tratado durante el embarazo puede afectar al desenlace materno y fetal ocasionando un incremento en la incidencia de aborto espontáneo, parto pretérmino, preeclampsia, hipertensión materna, hemorragia posparto, bajo peso al nacer, pérdida fetal y deterioro intelectual y psicomotor en el feto¹¹.

Cuando una mujer con hipotiroidismo se embaraza, la dosis de L-T4 debe incrementarse tan pronto como sea posible para mantener el nivel de TSH por debajo de 2.5 mUI/l y la T4 libre sérica dentro del rango normal para el embarazo. La T4 libre y la TSH sérica deben valorarse cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo para hacer los ajustes necesarios y por lo menos una vez entre las semanas 26 y 32 de gestación para asegurarse de que los requerimientos de L-T4 no han cambiado^{2,11}. El seguimiento de las mujeres hipotiroideas durante el embarazo debe ser realizado por el endocrinólogo; incluso se recomienda que desde que se planea el embarazo acudan con el especialista para valorar su estado tiroideo y hacer ajustes en caso necesario¹¹.

Hipotiroidismo subclínico

En diferentes estudios la prevalencia de hipotiroidismo subclínico varía de un 4 a un 20%⁶²⁻⁶⁴, es decir, que se trata de una situación frecuente. Sin embargo, no todos los pacientes deben recibir tratamiento; en la mayoría de las personas con T4 libre

normal y TSH entre 4 y 10 mUI/l se recomienda un seguimiento, repetir el perfil tiroideo en 2-3 meses y realizar anticuerpos anti-TPO^{15,64}. Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes con TSH entre 4 y 6 mUI/l pueden resolver espontáneamente en el transcurso de dos años, y la posibilidad de normalizar la TSH es mayor si los anticuerpos son negativos^{14,15}. Se estima que la tasa de progresión a hipotiroidismo manifiesto es del 33-55% en 10-20 años de seguimiento^{14,15,65}. En general, se acepta que ciertos grupos de pacientes con hipotiroidismo subclínico deben recibir tratamiento y entre ellos se encuentran las mujeres que desean embarazarse o que están embarazadas y las personas que tienen una TSH > 10 mUI/l. Existe evidencia que apoya el tratamiento de personas < 70 años con TSH < 10 mUI/l que tengan dislipidemia u otros factores de riesgo cardiovascular^{14,15}. El tratamiento individual depende del juicio clínico; existen factores que pueden impactar en la decisión de tratar o no a un paciente con hipotiroidismo subclínico, como por ejemplo la presencia de anticuerpos, bocio, factores de riesgo cardiovascular u otras comorbilidades¹⁴.

Adultos mayores

Esta población tiene requerimientos de L-T4 un 20-25% menores que la población más joven, lo que se debe a la disminución de la masa magra con la edad¹¹. Las personas mayores de 60 años sin evidencia de enfermedad coronaria y con hipotiroidismo manifiesto deben empezar con 25-50 µg de L-T4 al día; los que tienen una enfermedad coronaria conocida, con 12.5-25 µg de T4/día; la dosis se aumentará 12.5-25 µg cada 6-8 semanas^{2,11}, y es muy importante el monitoreo clínico. En caso de presentarse síntomas de angina, el aumento de la dosis deberá realizarse más lento¹¹. En todos los pacientes que requieren un tratamiento sustitutivo con L-T4, pero en particular en los adultos mayores, debe evitarse el sobretratamiento (evitar que la TSH disminuya por debajo del rango normal), ya que con ello se aumenta el riesgo de osteoporosis y de fibrilación auricular^{2,11}. La meta de TSH para esta población se debe ubicar en el rango superior de lo normal. A los pacientes mayores de 70 años con hipotiroidismo subclínico (TSH < 10 mUI/l) es preferible darles seguimiento, ya que no se ha demostrado beneficio y es posible que sí existan riesgos del tratamiento en estos casos⁶⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
- Hernández-García A. Hipotiroidismo en el adulto. En: Dorantes-Cuellar A, Martínez-Sibaja C, Ulloa-Aguirre A, eds. *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. 5.ª ed. México: Manual Moderno; 2016. p. 126-34.
- Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008;11:181-6.
- Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol*. 2016;84:799-808.
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-year-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*. 2007;10:1606-11.
- Castilla-Peón M.F. Patología tiroidea en niños y adolescentes. En: Dorantes-Cuellar A, Martínez-Sibaja C, Ulloa-Aguirre A, eds. *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. 5.ª ed. México: Manual Moderno; 2016. p. 670-83.
- Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):13-29.
- Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78.
- Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):407-12.
- Williams GR, Bassett JH. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:99-109.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
- Torfs CP, King MC, Malmgren J, et al. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 1986;38:170-87.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2983-92.
- Hennessey JV, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015;69(7):771-82.
- Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(2):102-10.
- Rivas AM, Lado-Abea J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29(2):209-11.
- Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1289-301.
- Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84.
- Wopereis D, Du Puy, van Heemst D, et al. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3658-67.
- Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):506-10.
- Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):263-9.
- Sayari S, Molaei Z, Torabi Z. The relationship between subclinical hypothyroidism and serum levels of uric acid and creatinine in children aged 2–14 years. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):38-42.
- Alexandraki KI, Grossman AB. Management of Hypopituitarism. *J Clin Med*. 2019;8:2153.
- Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):51-6.
- Norma Oficial Mexicana NOM-038-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de las enfermedades por deficiencia de yodo. Diario Oficial de la Federación 21 de Abril de 2011. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4370/salud1a/salud1a.htm>
- American Thyroid Association. Hipotiroidismo. 2017. [Internet]. Disponible en: www.thyroid.org.
- Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus*. 2019;11(4):e4556.
- Martínez-Salgado H, Castañeda-Limones R, Lechuga-Martín del Campo D, et al. Iodine deficiency and other potential goitrogens in the persistence of endemic goiter in Mexico. *Gac Med Mex*. 2002;138(2):149-56.
- Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr*. 2002;132:1951-5.
- Erdal M, Sahin M, Hasimi A, et al. Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res*. 2008;123:1-7.
- Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91:29-33.
- Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3436-40.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55-71.
- Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1461s-1467s.
- Schomburg L. Dietary selenium and human health. *Nutrients*. 2016;9:E22.
- Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379:1256-68.
- Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26:1681-92.
- Vinceti M, Wei ET, Malagoli C, et al. Adverse health effects of selenium in humans. *Rev Environ Health*. 2001;16:233-51.

39. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. *Current aspects. Hell J Nucl Med.* 2014;17:37-40.
40. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18:222-7.
41. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:391-8.
42. Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017;22(1):27-41.
43. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8472-9.
44. Tuhhan H, Ik S, Abac A, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51:100-5.
45. Stazi AV, Trinti B. Selenium deficiency in celiac disease: risk of autoimmune thyroid diseases. *Minerva Med.* 2008;99:643-53.
46. Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46:389-99.
47. Naiyer AJ, Shah J, Hernández L, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008;18:1171-8.
48. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid functions in healthy adults and thyroid patients: a review of relevant literature. *Thyroid.* 2006;16:249-58.
49. Fort P, Moses N, Fasano M, et al. Breast and soy formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J Am Coll Nutr.* 1990;9:164-7.
50. Chandra AK, Mukhopadhyay S, Lahari D, et al. Goitrogenic content of Indian cyanogenic plant foods and their in vitro anti-thyroidal activity. *Indian J Med Res.* 2004;119:180-5.
51. Kopp W. Nutrition, evaluation and thyroid hormone levels – a link to iodine deficiency disorders? *Med Hypotheses.* 2004;62:871-5.
52. Shao SS, Zhao YF, Song YF, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(11):1411-20.
53. Hennessey JV, Espallat R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. *Int J Clin Pract.* 2018;72:e13062.
54. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:106-9.
55. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, et al. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Am J Med.* 1983;75:206-9.
56. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
57. Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:124-7.
58. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3905-12.
59. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(22):1996-2003.
60. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:671-2.
61. Iversen JF, Mariash CN. Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14:550-5.
62. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
63. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
64. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365:l2006.
65. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221-6.
66. Calsolaro V, Nicolai F, Pasqualetti G, et al. Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2019;3(1):146-58.

SECCIÓN IV. CRECIMIENTO

CAPÍTULO 9

Talla baja

Héctor Bourges Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La talla –o más apropiadamente la estatura– del cuerpo humano es resultado del crecimiento, proceso fisiológico característico de la infancia y la pubertad caracterizado por un incremento de la masa corporal y una progresiva maduración, que se extiende desde la concepción hasta la terminación de la maduración esquelética y sexual y que lleva al sujeto a adquirir la capacidad funcional plena. La talla del adulto y la edad a la que se alcanza están, en cada persona, determinadas a lo largo de todo el proceso de crecimiento por la compleja interacción multifactorial de mecanismos genéticos y epigenéticos con factores ambientales intrínsecos (hormonas, factores de crecimiento) y extrínsecos (alimentación y entorno psicológico y social), de forma que, para que el potencial genético de crecimiento de un determinado individuo se realice, es necesaria la convergencia óptima de los factores mencionados (nutrición, entorno psicosocial, medio interno, estructuras físicas y mecanismos biológicos de regulación, entre otros). Por ello, la valoración del crecimiento de niños y púberes –o en forma histórica ya en los adultos– mediante la estatura constituye un indicador sensible de su estado de salud y bienestar, y forma parte de los programas de prevención o de control del niño sano. Pero por ser un rasgo particularmente aparente del cuerpo humano, los pediatras suelen prestarle a veces una atención exagerada. Es importante tomar en cuenta que tener una talla baja (TB) es motivo de preocupación para niños y púberes, sus padres, sus docentes y profesionales y autoridades de la salud.

Si bien la TB o hipocrecimiento puede ser un signo de múltiples posibles trastornos, en la mayoría de los casos es simplemente la expresión de uno de los extremos de la distribución normal de la talla y del ritmo de maduración del ser humano, es decir, que se trata de variantes normales de la estatura en la gran mayoría de los casos; vale la pena considerar que en este espectro la TB tiene la misma prevalencia que la estatura muy alta en el otro extremo. No obstante, es necesario ofrecer al paciente y su familia información adecuada, ya que la estatura baja es causa importante de tensión psicosocial, pues se la considera un factor limitante del futuro éxito social y profesional, especialmente en los varones. Aun con una estatura normal muchos pacientes pueden no estar conformes con ella y con otras medidas y características corporales que son parte de su imagen. A menudo los padres del paciente y sus docentes esperan orientación sobre alimentación, sexualidad y otros aspectos. Los programas oficiales de salud generalmente contemplan el crecimiento adecuado de la población y actúan si hay desviaciones. Por su parte, los medios de comunicación, y hasta los propios médicos, transmiten a menudo el concepto erróneo de que toda TB puede y debe ser tratada. Como la

mayoría de los pacientes son normales, no requieren tratamiento. Además, la utilización de tratamientos apresurados no conlleva beneficios claros y sí posibles efectos secundarios¹⁻³.

Como el crecimiento y la talla dependen en gran medida de la nutrición, además de su interés clínico y de ser causa frecuente de consulta en pediatría, la TB –en mucho atribuible a una mala nutrición– reviste también un interés epidemiológico, ya que afecta en el mundo a más de 150 millones de niños menores de cinco años y es considerada uno de los grandes obstáculos para el desarrollo humano, al ser en gran medida irreversible y tener efectos individuales y sociales a largo plazo tales como la disminución del desarrollo cognitivo y físico, la reducción de la capacidad productiva y el aumento del riesgo de diabetes y otras enfermedades crónicas degenerativas. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye entre sus metas globales para 2025 reducir un 40% el retraso en el crecimiento (TB para la edad) en los niños menores de cinco años.

DEFINICIÓN

La definición de TB es materia de controversia y existen diversas propuestas, pero es conveniente definirla como una estatura inferior en más de dos desviaciones típicas (dt) de la mediana –o del percentil 50– de los patrones de crecimiento infantil de la OMS o bien debajo del percentil 3 de los patrones nacionales para la edad, el sexo y la etnia del individuo. Se deben incluir también como TB las estaturas que se sitúan más de 2 dt por debajo del carril de crecimiento correspondiente a la estatura deseable. Cabe recordar que, en poblaciones sanas y bien nutridas, el 90% de la población tiene una talla por encima del percentil 10, que el 7% de los niños con talla entre los percentiles 10 y 3 tienen una talla que se califica como baja y el 3% tiene una talla considerada muy baja, por debajo del percentil 3. Se considera que el mejor patrón de referencia son las tablas del estudio multicéntrico de la OMS sobre crecimiento –obtenidas entre 1997 y 2003 de 8,500 niños sanos de muy distintos orígenes étnicos y entornos culturales para evaluar el crecimiento y el desarrollo motor de lactantes alimentados por pecho materno y niños de 0 a 5 años– que representan la mejor descripción del crecimiento fisiológico de todos los niños.

CAUSAS

Las causas del hipocrecimiento se pueden clasificar en:

- Variantes normales del crecimiento: TB familiar (TBF) y retraso constitucional (RCC).

- Trastornos primarios del crecimiento: retardo del crecimiento intrauterino que da lugar a productos pequeños para la edad gestacional (PPEG), displasias condroesqueléticas y anomalías cromosómicas.
- Alteraciones del crecimiento secundarias a: nutrición inadecuada, enfermedades crónicas, privación emocional y maltrato infantil y enfermedades endocrinológicas.

Las dos causas más frecuentes de TB son las variantes normales del crecimiento: la TBF y el RCC del crecimiento y desarrollo que suelen incluirse dentro del rubro de estatura baja idiopática, es decir, la TB para la que no se conoce una causa definida y que en algunos casos se podría atribuir a variantes genéticas desconocidas⁴. Si bien la mayoría de los casos corresponden con una variante normal de la estatura, alrededor de un 5% de las TB son patológicas, y por ello es importante distinguir entre la TB primaria, la secundaria y la idiopática⁵⁻¹¹, y distinguir también si su inicio es prenatal o posnatal. Lo más frecuente es que no se pueda ubicar ninguna causa de la TB y que alrededor de una quinta parte se deba a displasias por retraso del crecimiento intrauterino que dan lugar a productos calificados como PPEG. En tanto que los PPEG representan como mucho el 7% de los nacimientos en sociedades afluentes, en las desposeídas llegan a constituir el 20% de los adultos con TB, lo que sugiere su componente alimentario. El 80% de los PPEG se recuperan parcial o totalmente de su retraso en los dos primeros años de la vida, pero el resto mantienen su estatura baja y, pese a que su edad ósea está también retrasada, suelen madurar tempranamente y mantener su TB.

Como ya se ha indicado, entre las TB primarias, generalmente de inicio prenatal, destacan las que acompañan a trastornos cromosómicos¹²⁻¹⁷ (síndromes específicos como los de Turner, Noonan, Prader-Willi, Down, DiGeorge, Cornelia de Lange, Aarskog-Scott y Silver-Russell), los PPEG y las displasias condroesqueléticas (acondroplasia, hipocondroplasia, discondrosteosis y osteogénesis imperfecta), y entre las secundarias figuran las debidas a alteraciones generalmente posnatales, de la nutrición (desnutrición, carencias nutrimentales como la de zinc, hábitos alimentarios incorrectos, familias que hacen dieta por alguna razón, trastornos de la conducta alimentaria, exceso relativo de ejercicio físico), a enfermedades sistémicas crónicas (cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad intestinal por malabsorción o inflamatoria, insuficiencia renal)¹⁸, a endocrinopatías (síndrome de Cushing, diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, disfunción del eje somatotrofina [ST]-somatomedina), a enfermedades metabólicas relacionadas con el calcio y el fosfato, incluido el raquitismo, o a errores innatos del metabolismo, las iatrogénicas (glucocorticoides, radioterapia, quimioterapia) y las que se originan en el entorno psicosocial. El hipocrecimiento de origen psicosocial, cuyo diagnóstico es particularmente difícil, se produce en niños y púberes en situaciones de hostigamiento psicológico o privación afectiva, y se ha propuesto que es mediado por alteraciones en el eje de la ST-somatomedina.

Tienen inicio prenatal los PPEG, las TB debidas a alteraciones cromosómicas y síndromes genéticos, las displasias esqueléticas y otras agresiones al ambiente fetal, en tanto que las TB que se inician después del parto suelen mostrar mejor respuesta al manejo. Mientras que los hipocrecimientos armónicos pueden o no ser patológicos, las TB disarmónicas siempre lo son.

Las osteocondrodisplasias son anomalías primarias, con acortamiento de los miembros, disarmónicas y con base genética; cada una de las más de 300 variantes que existen es rara por sí misma, pero todas en conjunto llegan a afectar a 5 casos por 10,000 recién nacidos. Las displasias con defectos en la mineralización como el raquitismo también pueden causar TB. La hipocondroplasia, forma leve de acondroplasia, puede confundirse con el hipocrecimiento armónico y en especial con variantes normales de TB.

Respecto a la mala nutrición, la TB es el indicador antropométrico más utilizado de desnutrición crónica, y en México se registra TB atribuible a ella en casi uno de cada 7-8 niños preescolares. En el cuadro de la desnutrición infantil, el retraso en el crecimiento es un mecanismo homeostático tardío con el que se logran reducir los requerimientos de muchos nutrimentos, permitiendo así que el deterioro funcional sea menor.

De las TB idiopáticas, en la TBF existen antecedentes familiares de TB, la disminución de la velocidad de crecimiento (VC) suele ocurrir durante los 2-3 primeros años de vida y refleja el cambio desde el canal de crecimiento intrauterino al canal de crecimiento infantil que corresponde con los antecedentes genéticos, lo que no ocurre en el llamado RCC del desarrollo.

ESTUDIO

El estudio de la TB se debe iniciar, por supuesto, con una historia clínica y una exploración física completas, con énfasis en el estudio auxiológico, que se basa en una curva longitudinal en la que se pueda valorar la VC. La medición correcta de la estatura tiene varios requisitos metodológicos y exige cierta capacitación e instrumentos adecuados. Vale la pena recordar que la estatura es un indicador sensible de la salud del niño y que, si su estilo de vida y su ambiente psicosocial han sido favorables, podrá alcanzar su potencial genético, mientras que el retraso del crecimiento puede reflejar diversos padecimientos¹⁹.

En general ameritan mayor estudio las tallas inferiores al percentil 3 o los niños cuya VC se ha deteriorado en forma significativa, a menudo como resultado de nutrición inadecuada y brotes de infección repetidos durante los primeros 1,000 días de vida. Las estaturas menores a -3 dt siempre son patológicas, mientras que la mayoría de los niños que crecen entre los percentiles 3 y 5 corresponden en general a variantes normales (TBF o RCC del desarrollo).

Además de la estatura, hay que medir varios segmentos corporales (envergadura, segmento superior, segmento inferior, circunferencia craneal) para poder clasificar la TB como proporcionada o desproporcionada. Además, se deben buscar estigmas de genopatía o displasia ósea y evaluar el grado de desarrollo puberal para determinar si se trata de una pubertad retrasada que produce baja estatura en relación con los pares o de una pubertad adelantada que puede acelerar transitoriamente el crecimiento pero que compromete la talla final.

Se deben preparar curvas con datos de peso y estaturas anteriores e investigar los antecedentes perinatales (peso y talla de nacimiento en relación con la edad gestacional y características del embarazo y parto, enfermedades intercurrentes y uso de posibles teratógenos); antecedentes, síntomas y signos de cardiopatías, fibrosis quística, alteraciones renales o respiratorias, tumores, malabsorción, enfermedades metabólicas, mala nutrición y privación

psicosocial, ya que estos padecimientos pueden expresarse sólo como TB sin otros datos. Hay que investigar también los hábitos del paciente (alimentarios, deportivos y de descanso, y en niños mayores uso de medicamentos y drogas) y los antecedentes antropométricos familiares (talla de los padres, los hermanos y si es posible de los abuelos, patrones familiares de desarrollo puberal) y los posibles antecedentes sobre genopatías y enfermedades crónicas.

Además de la estatura *per se*, hay que medir la VC, que es un indicador precoz y muy útil de la salud del niño y un elemento clave para estudiar la TB. Es necesario medir la VC en un periodo no menor de tres meses en el lactante y de seis meses en el niño mayor. En los primeros dos años de vida un sujeto adquiere el carril de crecimiento que corresponde a su carga genética, por lo tanto, en ese periodo pueden ocurrir cambios en la curva de crecimiento o canalización que no debieran producirse después de los dos años. Antes del inicio del desarrollo puberal, no es habitual cambiar de carril de crecimiento y el valor mínimo de la VC se alcanza en la edad escolar previa al inicio puberal y no debe ser inferior a 4 cm/año.

Tal y como ocurre con la talla, no existe un consenso claro de qué es una VC normal o disminuida. Suele considerarse como potencialmente patológica una VC inferior a una dt (aproximadamente percentil 25) para la edad y el sexo en relación con las curvas aplicables a cada realidad, mantenida durante más de 2-3 años. Vale la pena recordar que el crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal, que se modifica en diferentes etapas de la vida, tanto en ganancia absoluta como en VC. Así, mientras que, por ejemplo, durante el primer año de vida se crece en promedio 25 cm, en el segundo se crece sólo 12 cm. Conviene recordar también que la correlación de la talla al nacer con la talla final es muy baja, y que entre la talla a los tres años de vida y la talla final es mucho mejor. En general, los niños con TBF tienden a estabilizar su canal de crecimiento durante la niñez y se mantienen en un percentil de estatura bajo, pero con una VC normal.

MANEJO

La TB no es una enfermedad por sí misma, sino que la mayoría de las veces es la expresión de uno de los extremos de la distribución normal de la talla y del ritmo de maduración que no requiere tratamiento, o bien la manifestación de otras enfermedades y como tal debe manejarse. En todo caso, el objetivo del tratamiento, que siempre debe centrarse en el interés del paciente –y por supuesto consensuado con éste y su familia– es normalizar la talla durante la niñez, para lograr una talla adulta lo más cercana a lo normal para la población a la que pertenece, que le permita una adecuada adaptación social y evitar las eventuales consecuencias psicológicas negativas derivadas de la baja estatura. La TB requiere monitorización clínica y bioquímica periódica, que debe mantenerse hasta que el paciente alcance su talla final, es decir, cuando se han fusionado los cartílagos de crecimiento o bien cuando la VC es menor de 2 cm/año.

Frente a los pacientes con variantes normales de la talla, hay que limitarse a dar las recomendaciones generales de alimentación adecuada y estilo de vida saludable que incluya deporte y un correcto hábito de sueño. En el caso de la TBF o del retardo constitucional del crecimiento, que son las formas más frecuentes de hipocrecimiento, lo más conveniente es la observación

acompañada de una comunicación eficaz con los pacientes –cuya percepción de su imagen corporal suele estar alterada y favorecer su aislamiento– o sus familiares, ofreciéndoles la mayor cantidad de información posible sobre las causas y expectativas del problema para reducir su angustia, asegurándoles que a menudo la estatura es normal, que la maduración sexual no está en juego y que finalmente alcanzarán la talla media familiar²⁰.

Por supuesto, si la TB obedece a enfermedades o trastornos específicos, hay que tratarlos siempre que sea posible y hacer el seguimiento clínico y auxológico; sólo excepcionalmente habrá que estimular o mejorar el crecimiento mediante procedimientos que pueden mejorar la estatura final, pero éstos tienen indicaciones precisas y no están exentos de complicaciones, por lo que los pacientes con desaceleración significativa del crecimiento deben ser derivados a un especialista. Los procedimientos que pueden mejorar la estatura final son:

- Administración de ST y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) recombinantes.
- Uso de fármacos moduladores de la pubertad.
- Empleo de otras sustancias, como zinc y oxandrolona.
- Alargamiento quirúrgico óseo.

La ST recombinante tiene su indicación natural en la deficiencia de la somatotrofina²¹⁻²⁵. Suele ser bien tolerada y segura, pero es costosa y tiene efectos secundarios potenciales, por lo que se debe extremar la prudencia y evitar su uso indiscriminado. Se ha empleado experimentalmente en la TB idiopática y en las displasias esqueléticas, los síndromes dismórficos, el hipercortisolismo y la fibrosis quística, pero con resultados apenas medianos. En Europa las indicaciones aceptadas actualmente para la ST son la deficiencia de esta hormona en niños y adultos, el síndrome de Turner, la TB asociada con insuficiencia renal crónica, la falta de recuperación de la talla en los PPEG, el síndrome de Prader-Willi y la haploinsuficiencia del gen *SHOX*, pero como no existen todavía las pautas de tratamiento adecuadas, hay que conducirse con base en el diagnóstico, la respuesta terapéutica y el grado de desarrollo puberal.

Los riesgos conocidos del tratamiento con ST en los pacientes deficitarios de la hormona son relativamente menores, y entre los más frecuentes están la epifisiólisis de la cabeza femoral y la hipertensión intracraneal benigna, con una frecuencia aproximada, en ambos casos, de 1/1,000 niños tratados. Se ha descrito también lipodistrofia en el sitio de punción, aumento de nevos, ginecomastia prepuberal, artralgias, edema, hipotiroidismo transitorio, hiperglicemia e intolerancia a la glucosa. A dosis elevadas, puede favorecer rasgos acromegaloides y elevación suprafisiológica de las concentraciones en el suero de IGF-1, cuyas consecuencias se desconocen.

Puesto que el 80-90% de los casos de TB de origen prenatal alcanzan una estatura normal en los primeros cuatro años sin tratamiento alguno, sólo los que no lo hacen necesitan ST; por ello, en la Unión Europea se aplica sólo después de los cuatro años con el propósito mejorar la talla final, la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo de lípidos. No se ha observado asociación entre el tratamiento con ST y malignidad.

El uso del IGF-1 recombinante fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en 2008 para hipocrecimientos por deficiencia primaria grave del IGF-1 (anomalías en el receptor de ST, en sus vías de señalización intracelular o mutaciones en el gen del IGF-1, entre otras posibles causas). Los efectos secundarios

más frecuentes son: hipoglucemia, crecimiento del tejido linfático (amígdalas, adenoides, bazo y timo), náusea, vómito, cefalea, papedema, prurito y aumento de transaminasas. Se recomienda la administración subcutánea, preferentemente antes de las comidas para prevenir la hipoglucemia. La experiencia clínica es escasa y prácticamente está limitada al tratamiento de pacientes con insensibilidad congénita a la ST (síndrome de Laron), aunque sus resultados son menores que los obtenidos con la ST en los pacientes deficitarios.

La utilidad de los moduladores de la pubertad (análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y más recientemente los inhibidores de la aromataza de tercera generación como anastrozol y letrozol) no está bien establecida y no modifican la talla final. Asociados con ST dan lugar a un aumento modesto en la talla adulta si el tratamiento se mantiene durante al menos tres años, pero tiene efectos secundarios, como marcada elevación de la concentración en el suero de testosterona, desarrollo de anomalías vertebrales, disminución del colesterol HDL y aumento del hematocrito. Los inhibidores de la aromataza reducen la producción de estrógenos y retrasan, por ello, la maduración ósea, pudiendo así prolongar el crecimiento lineal; sin embargo, los resultados disponibles no sustentan estos beneficios potenciales y hay posibles efectos secundarios. Su uso prolongado puede asociarse con deformidades vertebrales, debido a la deficiencia estrogénica relativa durante el crecimiento puberal.

La deficiencia moderada o severa de zinc puede causar TB, pero es poco frecuente, por lo que su suplementación debe ser considerada sólo en los casos con fuerte sospecha de su deficiencia, particularmente en pacientes con malabsorción intestinal o desnutrición grave. La oxandrolona, andrógeno poco potente de relativo bajo costo, se ha usado en dosis bajas, pero sólo en pacientes peripuberales menores de 11 años.

El alargamiento quirúrgico de la tibia, fémur y húmero permite mejorar la proporcionalidad de los segmentos corporales y a veces la funcionalidad. Se indica a partir de los 9-12 años en las displasias óseas, especialmente acondroplasia. En TB no displásicas, la indicación es más controvertida y sólo se da en hipocrecimientos extremos (por debajo de -3 dt), una vez finalizado el crecimiento y cuando han fracasado otros tratamientos. Es necesario advertir al paciente y su familia que las grandes elongaciones (30-35 cm en las extremidades inferiores y 10-12 cm en las superiores) son procesos de larga duración, dolorosos, con incidencias frecuentes y en ocasiones graves, y con resultados no siempre satisfactorios; por ello, el paciente debe estar muy motivado y sólo deberían ser llevadas a cabo por profesionales muy experimentados.

BIBLIOGRAFÍA

- Cassorla F, Eyzaguirre F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. Tratado de endocrinología pediátrica, 4.ª ed. Pombo M (editor); 2009. p. 174-80.
- Allen DB, Cuttler L. Treatment of Short Stature. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1220-8.
- Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall Stature in Children. *Am Fam Physician*. 2015;92(1):43-50.
- Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, et al. Recurrent Copy Number Variants Associated with Syndromic Short Stature of Unknown Cause. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):13-21.
- Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):565-80.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(2):89-110.
- Wit JM, Reiter EO, Ross JL, et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(2):111-35.
- Cohen PJ de, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4210-7.
- Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):71-83.
- Wit JM. Introduction: Unresolved issues in the management of children with idiopathic short stature. *Horm Res*. 2009;71(Suppl 1):68-9.
- Mahoney CP. Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:825-48.
- Şıklar Z, Berberoğlu MJ. Syndromic disorders with short stature. *Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):1-8.
- Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):1-17.
- Hisado-Oliva A, et al. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med*. 2018;20(1):91-7.
- Van Duyvenvoorde HA, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(5):602-9.
- Grunauer M, Jorge AAL. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:29-33.
- Martins AM, Lindstrom K, Kyosen SO, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated mucopolysaccharidosis type I: Case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord*. 2018;8(1):83.
- Blackburn J, Ramakrishnan R. Short stature: making a crystal clear diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10):1187-91.
- Mehlman CT, Ain MC. Evaluation of the child with short stature. *Orthop Clin North Am*. 2015;46(4):523-31.
- Lipman TH, McCurry JJ. Children with Short Stature and Growth Failure: Heightism, Gender and Racial Disparities. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;14(Suppl 2):472-7.
- Guyda H. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4307-16.
- Maneatis T, Baptista J, Connelly K, et al. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1035-44.
- Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143:415-21.
- Cuttler L, Silvers JB. Growth hormone treatment for idiopathic short stature: Implications for practice and policy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:108-10.
- Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:185-94.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2020 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

© 2020 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-18150-62-3

Ref.: 5833AX201

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.