



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,**  
**ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

## **TÉSIS**

**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO Y RIESGO**  
**CARDIOVASCULAR EN**  
**PACIENTES OBESOS POST-CIRUGÍA BARIÁTRICA**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

**ALBERTO MELCHOR LÓPEZ**

TUTOR

**D. EN C. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

**D. EN C. ROLANDO EFRAÍN HERNÁNDEZ MUÑOZ**

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**D. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MARZO DE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**“CARACTERIZACION DEL PERFIL METABOLICO Y RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES OBESOS POST-CIRUGIA  
BARIATRICA”.**


**NO. REGISTRO PMDCMOS/OF034/2013  
Comité Bioética. 96.202.1.3.2./1259/2013 y 207-010-27-15**

  
\_\_\_\_\_  
**M. en C. ALBERTO MELCHOR LOPEZ**

  
\_\_\_\_\_  
**D. EN C. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA  
ASESOR DE TESIS**

  
\_\_\_\_\_  
**D. EN C. ROLANDO EFRAIN HERNANDEZ MUÑOZ  
COMITÉ TUTOR**

  
\_\_\_\_\_  
**D. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ  
COMITÉ TUTOR**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. ÁNGEL NAVA CASTAÑEDA  
DIRECTOR DE ENTIDAD ACADEMICA/CAMPO DISCIPLINARIO  
INSTITUTO OFTALMOLOGIA CONDE DE VALENCIANA I.A.P.**

**A mi esposa Anallely por el cariño, amor y apoyo incondicional en todo momento.**

**A mis padres, Blanca y Alberto, por haber estado siempre conmigo.**

**A mis hijos, Alberto Samuel e Ileana Paris, fuente de inspiración.**

**A mi tutor, Juan Antonio Suárez, por la paciencia y don de guía que Dios le otorgó.**

## ÍNDICE

Abstract.....	1
Resumen.....	3
Definición del Problema de Investigación.....	5
Antecedentes.....	6
Obesidad.....	6
Obesidad Extrema.....	6
Cirugía Bariátrica.....	7
Cirugía Bariátrica - Beneficio Metabólico y Cardiovascular.....	9
Efecto sobre la Diabetes Mellitus 2.....	9
Efecto sobre el Perfil de Lípidos e Inflamación.....	9
Efecto sobre el Hígado Graso no Alcohólico.....	10
Efecto sobre la Hipertensión Arterial Sistémica.....	10
Efecto sobre la Función Cardiovascular.....	10
Efecto sobre la Aterogénesis.....	11
Efecto sobre la Apnea del Sueño.....	13
Fenotipo Metabólico de Acuerdo al Perfil Cardiovascular: Paciente con Obesidad Metabólicamente Enfermo (MUO) y Paciente con Obesidad Metabólicamente Sano (MHO).....	15
Marco Teórico.....	16
Justificación.....	17
Pregunta de Investigación.....	18
Hipótesis.....	18
Objetivo Principal.....	19
Objetivos Secundarios.....	19
Material y Métodos.....	19
Diseño.....	19
Lugar de realización.....	19
Universo.....	19
Unidades de Observación.....	20

Tipo de Muestreo.....	20
Tamaño de la Muestra.....	20
Definición de las Unidades de Observación.....	21
Criterios de Inclusión.....	21
Criterios de Exclusión.....	21
Criterios de Eliminación.....	21
Definición de Variables.....	22
Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	23
Consideraciones Bioéticas y de Bioseguridad.....	24
Análisis Estadístico.....	25
Resultados.....	25
Discusión.....	37
Conclusiones.....	49
Referencias.....	50
Anexos.....	59
Carta de Consentimiento Informado.....	59
Flujograma de Evaluaciones.....	61
Criterios de Inclusión/Exclusión.....	62

## INDICE DE ABREVIATURAS

**MDA.** Malonildialdehído.

**ACAA2.** Acetil Coenzima Aciltransferasa 2.

**NO.** Óxido Nítrico.

**s-ICAM.** Molécula de Adhesión Endotelial Intercelular Soluble.

**CD.** Cluster Differentiation / Grupo de diferenciación.

**RCV.** Riesgo Cardiovascular.

**MHO.** Metabolically Healthy Obese/Paciente con Obesidad Metabólicamente Sano.

**MUO.** Metabolically Unhealthy Obese/Paciente con Obesidad Metabólicamente Enfermo.

**FMD.** Flow Mediated Dilatation/Dilatación Mediada por Flujo.

**CIMT.** Carotid Intima Media Thickness / Grosor de la Intima Media Carotidea.

**IMC.** Índice de Masa Corporal.

**HAS.** Hipertensión Arterial Sistémica.

**VAT.** Visceral Adipose Tissue / Tejido Adiposo Visceral.

**VEGF-A.** Vascular Endothelial Growth Factor-A / Factor de Crecimiento Vascular Endotelial-A.

**DM2.** Diabetes Mellitus 2.

**HGNA.** Hígado Graso No Alcohólico.

**AOS/SAHOS.** Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño.

**MS.** Metabolic Surgery / Cirugía Metabólica.

**DYRG.** Derivación Gástrica en Y de Roux.

**DBP.** Derivación Biliopancreática

**PCR.** Proteína C Reactiva.

**VLDL.** Very Low Density Lipoprotein/Lipoproteína de Muy Baja Densidad.

**TG.** Triglicéridos.

**ACh.** Acetil Colina.

**eNOS.** Óxido Nítrico Sintasa.

**NIH.** National Institutes of Health

**CMN.** Centro Médico Nacional

**ISSSTE.** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

**TAC.** Tomografía Axial Computarizada.

**NCEP-ATP III.** National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.

**NOM.** Norma Oficial Mexicana.

**IQR.** Interquartilar Range/Rango Intercuartilar.

**Hb A1c.** Hemoglobina Glicada.

**c-VLDL.** Cholesterol-Very Low Density Lipoprotein.

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Clasificación del Peso Corporal por IMC.....	6
<b>Cuadro 2.</b> Impacto deletéreo sobre la salud.....	7
<b>Cuadro 3.</b> Definición de Variables.....	22
<b>Cuadro 4.</b> Datos Clínicos Demográficos.....	26
<b>Cuadro 5.</b> Características Clínicas de Acuerdo al Fenotipo Metabólico.....	27
<b>Cuadro 6.</b> Disfunción de Tejido Adiposo de Acuerdo a Fenotipo Metabólico .....	28
<b>Cuadro 7.</b> Población estudiado de acuerdo a su Riesgo Cardiovascular .....	39
<b>Cuadro 8.</b> Mediadores Pro-inflamatorios, factores pro-oxidantes y modificación del RCV.....	40
<b>Cuadro 9.</b> Asociaciones de acuerdo a la reducción del CIMT e incremento en el FMD.....	43

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Interacción de factores para desarrollo de fenotipos metabólicos.....	5
<b>Figura 2.</b> Tipos de Cirugía Bariátrica.....	8
<b>Figura 3.</b> Cirugía Metabólica.....	14
<b>Figura 4.</b> Características fenotípicas de los pacientes.....	15
<b>Figura 5.</b> Esquema de acuerdo al fenotipo metabólico.....	16
<b>Figura 6.</b> Enfoque experimental del estudio.....	18
<b>Figura 7.</b> Medición Tomográfica de Tejido Visceral.....	23
<b>Figura 8.</b> Fenotipo Metabólico y RCV post-Cirugía Bariátrica.....	29
<b>Figura 9.</b> Fenotipo Metabólica y % reducción CIMT post-cirugía Bariátrica.....	29
<b>Figura 10.</b> Fenotipo metabólico y % reducción CIMT post-cirugía Bariátrica.....	35
<b>Figura 11.</b> Adiposidad y modificación de RCV.....	36
<b>Figura 12.</b> Mediadores de disfunción tejido adiposo y modificación de RCV.....	37
<b>Figura 13.</b> Infiltración CD34+, CD45+, CD68+ y modificación RCV.....	38
<b>Figura 14.</b> Tamaño de adipocitos, densidad e infiltrado inflamatorio en tejido adipocitario....	42



## **ABSTRACT**

### **Objectives.**

This study aimed to describe and compare the characteristics of the metabolic profile and the modification of cardiovascular risk in obese patients before and after bariatric surgery. We analyzed anatomical elements (distribution of adipose tissue, adipocyte size) oxidative stress (MDA, ACAA2, NO) adipokines and inflammation and endothelial dysfunction (adiponectin, TNF $\alpha$ , s-ICAM), angiogenesis and inflammation elements (CD34 +, CD45 + and CD68 +). Furthermore, it was also analyzed whether adipose tissue components, such as adipocyte density, as well as mediators of local and circulating adipose tissue damage, could predict changes in cardiovascular risk (CVR) after bariatric surgery.

### **Methods.**

Observational case-control study of 40 patients with morbid obesity who were candidates for bariatric surgery. Patients were divided according to their metabolic phenotype into either Metabolically Healthy Obese (MHO) or Metabolically Unhealthy Obese (MUO). Cardiovascular risk (CVR) was defined based on flow-mediated dilation (FMD) and carotid intima media thickness (CIMT) measurements, which were measured prior to surgery. Subsequently, an analysis was performed according to the reduction in CVR (regardless of the metabolic phenotype), which was estimated according to the magnitude of the CVR modification at 9 months of bariatric surgery. The CVR reduction subgroups were defined using the following cut-off values: CIMT reduction  $\geq 10\%$  and/or a 2x value of basal FMD.

### **Results.**

Forty obese patients were studied, with an average age of 44.5 years old, 75% female, mean Body Mass Index (BMI) of 46.4 kg / m<sup>2</sup>, and with a higher prevalence of MUO phenotype, as well as systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes mellitus type 2 (DM2). The CIMT showed a significant reduction 9 months after the bariatric in both metabolic phenotypes, however, in the MHO phenotype was associated not only with a greater reduction, but with a higher number of cases showing low CVR as evaluated by CIMT. Decrease in CIMT was associated with a smaller visceral adipose tissue (VAT) area, adipocyte size, lower oxidative stress (MDA) and higher adiponectin concentration, as well as lower number of vessels and macrophages within VAT. Likewise, vascularization pattern of adipose tissue, plasma leptin and VEGF-A can predict CVR reduction after bariatric surgery (VEGF-A (6.20 vs 1.59 pg/ml;  $p < 0.01$ ; adipocyte density in VAT 100 vs 80 cells/field,  $p < 0.05$ ; infiltration of CD68+ cells 18 vs 8 cells/field,  $p$

<0.05) and a higher concentration of lipid peroxidation markers (malondialdehyde 313.7 vs 405.7 ng/mL;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.**

The CIMT showed a significant reduction 9 months after the bariatric surgery in both metabolic phenotypes, however, in the MHO phenotype was associated with a greater reduction, as well as a higher prevalence in the group with a CIMT  $< 0,68$  cm.

The significant decrease in CIMT was associated with a smaller VAT area, with a smaller adipocyte size, lower oxidative stress markers, fewer vessels and macrophages within VAT and higher plasma adiponectin.

Adiposity biomarkers such as adipocyte size, vascularization pattern of adipose tissue, plasma vascular and metabolic mediators can predict CVR reduction after bariatric surgery.

## **RESUMEN**

### **Objetivos.**

Este estudio tuvo como objetivo describir y comparar las características del perfil metabólico y la modificación del riesgo cardiovascular en pacientes obesos antes y después de la cirugía bariátrica. Se analizaron elementos anatómicos (distribución del tejido adiposo, tamaño de los adipocitos), de estrés oxidante (MDA, ACAA2, NO), adipocinas e inflamación y disfunción endotelial (adiponectina, TNF $\alpha$ , s-ICAM), elementos de angiogénesis e inflamación (CD34 +, CD45 + y CD68 +). Además, también se analizó si los componentes del tejido adiposo como la densidad de adipocitos, así como los mediadores del daño del tejido adiposo local y circulante los cuales podrían predecir cambios en el riesgo cardiovascular (RCV) tras la cirugía bariátrica.

### **Métodos.**

Estudio observacional de casos y controles de 40 pacientes con obesidad extrema candidatos a cirugía bariátrica. Los pacientes se dividieron de acuerdo con su fenotipo metabólico en obesos metabólicamente saludables (MHO) u obesos metabólicamente no saludables (MUO). El riesgo cardiovascular (RCV) se definió con base en las medidas de dilatación mediada por flujo (FMD) y espesor de la íntima media carotídea (CIMT), el cual se midió previo a la intervención quirúrgica. Posteriormente, se realizó un análisis según la reducción del RCV (independientemente del fenotipo metabólico), que se estimó según la magnitud de la modificación del RCV a los 9 meses de cirugía bariátrica. Los subgrupos de reducción del RCV se definieron utilizando los siguientes valores de corte: reducción de CIMT  $\geq$  10% y/o aumento del doble del valor basal del FMD.

### **Resultados.**

Se estudiaron cuarenta pacientes obesos, con edad promedio de 44.5 años, 75% mujeres, con un promedio de índice de masa corporal (IMC) de 46.4 kg / m<sup>2</sup>, y con mayor prevalencia de fenotipo MUO, así como hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El CIMT mostró una reducción significativa a los 9 meses después de la cirugía bariátrica en ambos fenotipos metabólicos, sin embargo, en el fenotipo MHO se asoció no solo con una mayor reducción, sino también con un mayor número de casos con un RCV bajo evaluado por CIMT. La disminución de CIMT se asoció con una menor área de tejido adiposo visceral (VAT), tamaño de adipocitos, menor estrés oxidativo (MDA) y mayor concentración de adiponectina, así como menor número de vasos y macrófagos dentro del VAT. Asimismo, el patrón de vascularización del tejido adiposo, la leptina plasmática y el VEGF-A pueden predecir la reducción del RCV tras la cirugía bariátrica (VEGF-A (6.20 vs 1.59 pg/ml; p <0.01; densidad de adipocitos en

VAT 100 vs 80 células / campo,  $p < 0.05$ ; infiltración de células CD68+ 18 vs 8 células / campo,  $p < 0.05$ ) y una mayor concentración de marcadores de peroxidación lipídica (MDA 313.7 vs 405.7 ng/mL;  $p < 0.05$ ).

### **Conclusiones.**

El CIMT mostró una reducción significativa a los 9 meses de la cirugía bariátrica en ambos fenotipos metabólicos, sin embargo, en el fenotipo MHO se asoció con una mayor reducción de RCV.

La disminución significativa en CIMT se asoció con un área de VAT más pequeña, con un tamaño de adipocito más pequeño, marcadores de estrés oxidativo más bajos, menos vasos y macrófagos dentro de VAT y mayor concentración de adiponectina plasmática.

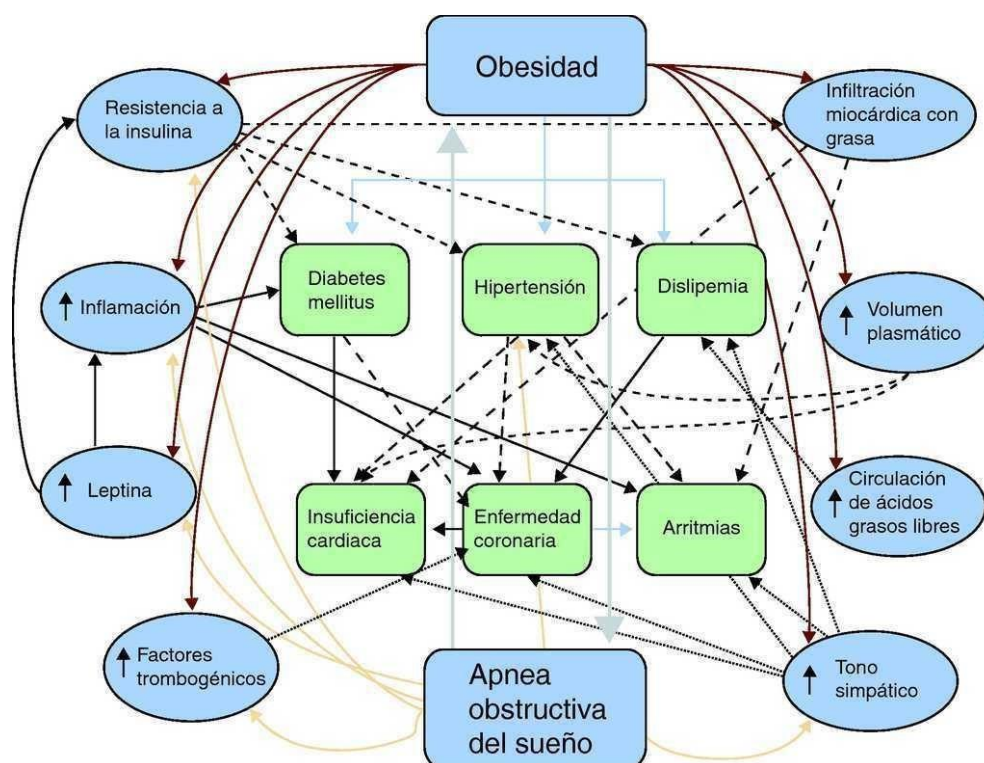
Los biomarcadores de adiposidad, como el tamaño de los adipocitos, el patrón de vascularización del tejido adiposo y los mediadores metabólicos y vasculares plasmáticos, pueden predecir la reducción del RCV después de la cirugía bariátrica.

## 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La cirugía bariátrica reduce las co-morbilidades asociadas a la obesidad, tales como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hígado graso no alcohólico (HGNA), hipertensión arterial (HAS), apnea obstructiva del sueño (AOS) y disfunción cardiovascular [1]. Sin embargo, dichos beneficios no suceden en todos los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, aun cuando se logre disminuir el peso ya que los mecanismos responsables de tales efectos no son claros [1,2].

La reducción del riesgo cardiovascular podría deberse a la disminución de la inflamación crónica que presentan los pacientes obesos, representada por diversas sustancias asociadas al depósito de la placa ateromatosa, cuya infiltración por diversas células secretoras de estas mismas sustancias y que podrían ser diferentes de acuerdo al fenotipo metabólico. Dependiendo el fenotipo metabólico se podría modificar la respuesta posterior a la realización de una cirugía bariátrica [3] (**Figura 1**).

Este estudio explora la participación del tejido adiposo como un componente activo, que puede definir fenotipos metabólicos ligados a la modificación del riesgo cardiovascular post-cirugía bariátrica.



F. López- Jiménez, M. Cortes-Bergoderi / Rev. Esp. Cardiol. 2011; 64(2):140-149

**Figura 1.** Interacción de diversos factores convergentes y su interacción para explicar el desarrollo de dos fenotipos metabólicos, cuya respuesta a la cirugía bariátrica podría presentar una respuesta variable después de su intervención.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Obesidad.

La obesidad es un trastorno de la nutrición que se considera factor de riesgo para varias anormalidades metabólicas, como la resistencia a la insulina, la DM2, el HGNA, la disfunción endotelial, el riesgo cardiovascular y se asocia a una morbimortalidad elevada [4].

De acuerdo al panel de expertos del Instituto Nacional del Corazón y los Pulmones de los Estados Unidos, la obesidad es una enfermedad crónica que resulta de la interacción del genotipo y el ambiente. En 1997, la Organización Mundial de la Salud definió a la obesidad como un exceso de grasa que se acumula en una cantidad tal que la salud puede verse afectada de una manera adversa. En México, la obesidad representa un problema prioritario para la salud pública, ya que su elevada frecuencia sitúa al país en segundo lugar de prevalencia a nivel mundial [4,5].

Una escala para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), en la que el sujeto obeso es aquel con un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  y se subdivide en 3 clases (**Cuadro 1**).

---

#### **Cuadro 1. Clasificación del Peso Corporal de Acuerdo al IMC en Adultos**

---

- Bajo peso  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Peso Normal :  $IMC 18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$
- Obeso:  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Grado 1:  $IMC 30\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$

Grado 2:  $IMC 35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$

Grado 3:  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (grave, extrema, o mórbida)

---

Adaptado de **Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al.** Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity.

### 2.2 Obesidad Extrema.

La obesidad extrema se refiere a un grado alto de obesidad, que afecta funciones fisiológicas básicas y se relaciona con riesgos específicos (**Cuadro 2**). Se ha estimado que un hombre obeso mórbido reduce hasta en 22% su expectativa de vida en comparación con un individuo de peso normal.

---

**Cuadro 2. Impacto deletéreo sobre la salud a largo plazo de la obesidad extrema**

---

Disminución de la esperanza de vida	Dislipidemia
Disminución de la calidad de vida de las oportunidades económicas y sociales	Apnea obstructiva del sueño
Enfermedades cardiovasculares	Enfermedad por Reflujo gastroesofágico
DM2	Cáncer
Enfermedad vascular cerebral	Depresión
Hipertensión arterial	Osteoartritis
Insuficiencia renal	Dolor articular

---

Adaptado de **Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al.** Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity.

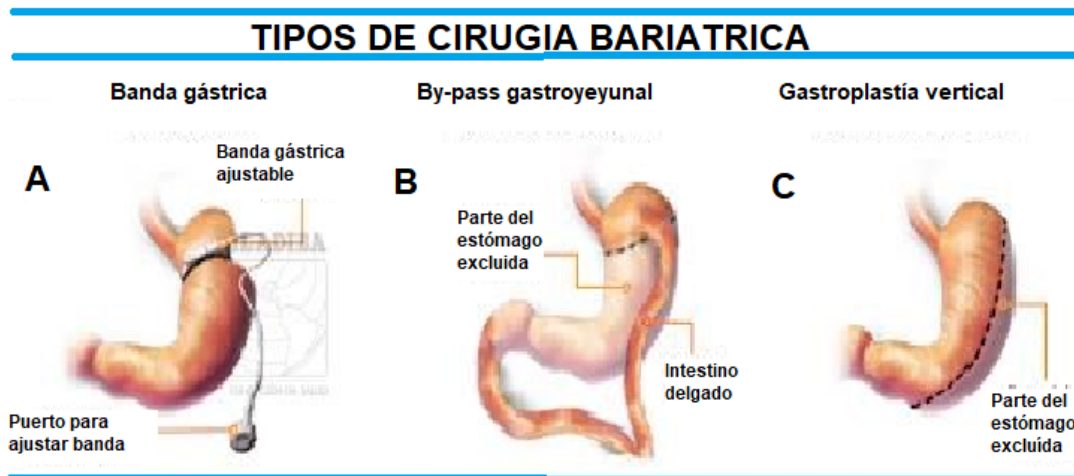
### **2.3 Cirugía Bariátrica.**

La cirugía bariátrica o metabólica (MS) no solo induce la pérdida de peso, sino también mejora significativamente las co-morbilidades asociadas a la obesidad extrema en aquellos pacientes adecuadamente seleccionados. Ensayos clínicos y estudios observacionales, han demostrado que la cirugía bariátrica puede prolongar la supervivencia en los pacientes con obesidad extrema. De hecho, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos recomiendan que la cirugía bariátrica se debe proponer a aquellos pacientes con IMC >40 kg/m<sup>2</sup> o >35 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades relacionadas a la obesidad [2-5,7].

Los tipos de cirugía bariátrica han evolucionado en los últimos 50 años. Todas las técnicas se basan en dos mecanismos o la combinación de ambos: 1) restricción de la ingesta de comida y/o 2) la malabsorción de los alimentos [5,6].

Las cirugías de reducción de ingesta alimentaria disminuyen la cantidad de la ingesta vía oral a través de una bolsa que limita el paso de alimentos. También se ha propuesto que a) inducen saciedad temprana o supresión del apetito como mecanismo en la pérdida de peso; b) comprimen el nervio vago; c) disminuyen la secreción de hormonas gastrointestinales, como ghrelina o péptido YY. Las cirugías que se incluyen en este tipo son la banda gástrica ajustable y la gastrectomía en manga [7].

Los procedimientos híbridos están representados por la derivación gástrica en Y de Roux gástrica (DYRG), que involucra la reducción del tamaño del estómago en 15 mL al reseca la porción estomacal más alta y anastomosarla al intestino delgado. El estómago permanece viable pero el alimento se deriva a intestino delgado y el estómago remanente tiene una menor capacidad; el duodeno no absorbe los macronutrientes encargados de las respuestas hormonales post-prandiales [6] (**Figura 2**).



Adaptado de **Sarah C. Armstrong, MD, FAAP, Christopher F. Bolling, MD,** Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices. December 2019, 144 (6)  
**Figura 2.** Esquema que representa a los tipos de cirugía bariátrica. Se observan los dos mecanismos básicos y su combinación: 1) restricción de la ingesta de comida y/o 2) la malabsorción de los alimentos.

La reducción del apetito puede explicarse de manera parcial por el péptido YY y del péptido parecido al glucagón [4,6]. La derivación del duodeno también contribuye a disminuir la absorción de hierro y calcio, requiriendo de su suplementación [4]. La derivación biliopancreática (DBP) involucra la resección de los 2/3 superiores del estómago, dejando una capacidad estomacal de 250mL, desconectando la mitad del yeyuno y del íleon del tracto alimentario y reconectándolo a porción terminal del íleon. Con el retraso en la acción de las enzimas digestivas dentro del tracto alimentario, la mayor parte de la grasa y una proporción significativa de las proteínas se excretan como resultado de la disminución en su ingestión. Existe una pérdida dramática en el peso, pero ciertos micronutrientes no se absorben por lo que se requiere de suplementos. Existe una modificación de la DBP, llamada switch DBP, la cual consiste en una gastrectomía en manga con una derivación intestinal menos dramática. Su diferencia radica en la conservación del píloro, lo que conlleva un menor número de complicaciones.

La mortalidad post-operatoria a los 30 días oscila entre 0.1% a 2% [5-7] y depende de la complejidad de la operación, las co-morbilidades del paciente, la experiencia del cirujano y la institución hospitalaria. El paciente con obesidad extrema puede complicarse en forma temprana por tromboembolismo (1%), insuficiencia respiratoria



(<1%) hemorragia (1%), peritonitis (1%) y/o infección de la herida (2%). La laparoscopia ha sido útil en la reducción de estas tasas. Por otro lado, las complicaciones tardías incluyen obstrucción, ulceraciones, hipoglucemia, esteatorrea y sobrecrecimiento bacteriano. La modificación de la dieta y los antibióticos pueden ayudar a controlar la gravedad de estos efectos colaterales [8].

## **2.4 La Cirugía Bariátrica - Beneficio Metabólico y Cardiovascular.**

La cirugía bariátrica ofrece una pérdida de peso sostenida. En promedio, el paciente pierde 50% del exceso de peso a los 5 años, aunque esto depende del tipo, la agresividad y la complejidad de la cirugía (**Figura 3**).

### **2.4.1 Efecto sobre la DM2.**

Hasta 50%-60% de pacientes con DM2 se califican como obesos mórbidos [9]. El impacto clínico más relevante de la pérdida de peso inducida quirúrgicamente es la capacidad de revertir por completo la DM2 en un gran porcentaje de pacientes. En un estudio a largo plazo sobre terapia quirúrgica y convencional, la DM2 se revirtió en el 21% del grupo control y en el 72% del grupo de estudio a los 2 años de seguimiento. A los 10 años de seguimiento, la DM2 pudo revertirse en 13% del grupo de control y en 36% del grupo con cirugía, la razón de momios (RM) de la DM2 con cirugía a los 2 años fue de 8.42 (95% IC, 5.68 - 12.5) y a los 10 años fue de 3.45 (95% IC, 1.64 - 7.28;  $p < 0.001$ ). Todos los tipos de cirugía bariátrica se han asociado con resolución de la DM2, y los procedimientos más efectivos son los que inducen malabsorción. Se ha propuesto que este efecto se relaciona a la nueva homeostasis de péptidos de regulación intestinal posterior al procedimiento quirúrgico [10,11]. Por ejemplo, el péptido inhibidor gástrico y el péptido similar al glucagón que son hormonas producidas por las células K y células enterocromafines del intestino delgado proximal, que tienen efectos potentes sobre la liberación de insulina y glucagón de las células pancreáticas [12-16].

### **2.4.2 Efecto sobre el perfil de lípidos e inflamación.**

La pérdida de peso da como resultado una mejoría significativa de la dislipidemia [6,10,14-18]. Un estudio [17] encontró que 82% de los pacientes que requerían hipolipemiantes pudieron suspender su uso después de la cirugía bariátrica. Los niveles de triglicéridos se reducen de manera constante después de la cirugía e incluso después de un largo plazo. Se ha observado impacto aún mayor después de la DYRG, con reversión de dislipidemia hasta 50% a 60%, en contraste con los procedimientos gástricos en los cuales los triglicéridos se reducen únicamente de un 16% a un 25%. [7,10,15-17], la mayoría de los resultados mostraron un incremento del colesterol HDL (13% al 47%) después de la cirugía bariátrica [7,18,19-23]. Respecto a la inflamación, los niveles de proteína C reactiva (PCR) disminuyen de manera constante después de la cirugía bariátrica en un 65% [24,25]. Las concentraciones PCR parecen disminuir en

proporción al porcentaje de peso reducido. Los niveles de IL-6 e IL-18 también disminuyen hasta en 30-41% [26,27]. Finalmente, la adiponectina, una citocina anti-inflamatoria derivada del tejido adiposo, se incrementa de manera significativa después de cualquier tipo de cirugía bariátrica entre 30 a 140% después de su cirugía [28-30].

#### **2.4.3 Efecto sobre el HGNA.**

La pérdida de peso es una terapia efectiva para los pacientes obesos con HGNA ya que disminuye la producción de glucosa hepática, la tasa de secreción de triglicéridos y Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL), la expresión hepática de genes que regulan la inflamación hepática (proteína quimio atrayente de monocitos 1 e IL-8), y la fibrogénesis (factor de crecimiento transformante beta1, inhibidor tisular de la metaloproteinasas-1, actina del músculo liso alfa y colágena-1) [28-35]. Estos datos sugieren que la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica es una terapia efectiva para el HGNA en los pacientes con obesidad extrema al normalizar las anormalidades metabólicas involucradas en la patogénesis y patofisiológica del HGNA al prevenir la progresión de la inflamación y fibrogénesis.

#### **2.4.4 Efectos sobre la hipertensión arterial sistémica.**

La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial padecen sobrepeso y la hipertensión es 6 veces más frecuente en los obesos que en los pacientes normales [36,37]. En los pacientes obesos, tanto la masa corporal y la hiperactividad simpática contribuyen a la elevación de la presión arterial [38-43] y la hiperactividad simpática puede contribuir a la resistencia en la pérdida de peso en algunos pacientes hipertensos [44]. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina activa múltiples mecanismos que conducen a la hipertensión arterial sistémica (aumento en la absorción de sodio, estimulación de la bomba de Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>, reducción de la actividad de la ATPasa de Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> sensible a angiotensina II). Además, la insulina activa la secreción de la angiotensinógeno del tejido adiposo [45-48], lo que ocasiona activación en la renina y ejerce efectos cardiovasculares muy importantes a través del sistema nervioso central. Se ha demostrado que la actividad de la renina plasmática se incrementa de manera significativa en los pacientes con obesidad [49,50]. Este incremento se asocia con niveles más altos de angiotensina, lo que incrementa la absorción tubular de sodio, que a su vez contribuye al incremento de las cifras de presión arterial [51-54]. Se desconocen aún los mecanismos patofisiológicos que expliquen la disminución de la presión arterial en la pérdida de peso, pero se presume que existen diversos factores involucrados, como la reducción del volumen circulante, el trabajo cardiopulmonar, la actividad de renina y el sistema nervioso simpático [55,56].

#### **2.4.5 Efecto sobre la función cardiovascular.**

Los síntomas que pueden ser atribuibles de manera directa al exceso de peso sobre la función cardíaca (disnea progresiva, edema de extremidades inferiores) no son

específicos de la obesidad [57,58]. La exploración física y la electrocardiografía a menudo subestiman la presencia de falla cardíaca.

La obesidad extrema ocasiona un incremento en el volumen sanguíneo y en la eyección cardíaca como resultado del incremento en la demanda metabólica [59, 60]. La dilatación del ventrículo incrementa el estrés de la pared, lo que a su vez ocasiona que se incremente la masa del miocardio en un intento por disminuir el estrés de la pared. Esto da como resultado la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica [61,62]. Los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca exclusivamente o predominantemente por la obesidad se deben considerar con cardiomiopatía por obesidad. Sin embargo, los signos y síntomas de la cardiomiopatía se presentan comúnmente con un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### **2.4.6 Efecto sobre la aterogénesis y disfunción endotelial.**

Es común encontrar proceso de aterosclerosis en la obesidad. Además de los factores de riesgo cardiovasculares asociados, la lipotoxicidad ocasionada por la grasa epicárdica puede jugar un papel muy importante en la aterosclerosis por obesidad. La grasa epicárdica puede ser considerada como un depósito de grasa visceral [63,64] y bajo ciertas circunstancias, la grasa epicárdica puede funcionar como amortiguador contra la exposición excesiva de niveles altos de ácidos grasos, además de que pueden ser usados como una fuente de energía local si el miocardio lo necesita [65-68]. La pérdida de peso tiene un impacto benéfico sobre el estado funcional y estructural cardíaco. Además, una pérdida de peso de solo 8 kg puede asociarse con una disminución en la masa ventricular [69]. En la cirugía bariátrica, la mejoría en la función sistólica ventricular se presenta en los pacientes con obesidad extrema cuya función sistólica haya estado afectada antes de la cirugía [70,71]. La cirugía bariátrica también se ha asociado con una mejoría significativa en la función ventricular izquierda en los pacientes con cardiomiopatía grave, como en los pacientes que esperan un trasplante cardíaco [72,73]. Una manera de evaluar la aterogénesis subclínica es el CIMT. Su medición es utilizada para evaluar el estado aterosclerótico presente en el paciente en el momento en el que se le realiza dicha medición, además este resulta útil como predictor de riesgo de manifestación clínica de enfermedad cardiovascular (eventos fatales y no fatales). El aumento del CIMT, indicador de enfermedad subclínica, podría reflejar no sólo la posibilidad de la ocurrencia de estos eventos, sino también las consecuencias de la exposición previa a factores de riesgo [74]. Si se realizaran mediciones tempranas de apolipoproteínas pudiéramos predecir estas lesiones ateroscleróticas. El CIMT es un marcador de aterosclerosis sistémica [75] y se correlaciona con el grado de aterosclerosis aórtica [76], de los miembros inferiores [77] y coronaria [78,79]. De igual forma un CIMT aumentado se ha asociado con el incremento del tamaño del ventrículo izquierdo [80,81].

Los valores normales del CIMT están influenciados por la edad y el sexo [81,82]. El punto de corte para caracterizar el valor de CIMT como normal suele ser arbitrario y en general se ubica por encima del percentil 75 de la población estudiada. El rango de

valores normales del CIMT en adultos, tanto el de la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotídeos, oscila entre 0.4 y 1.0mm, con una progresión anual de 0.01 a 0.02 mm [83,84].

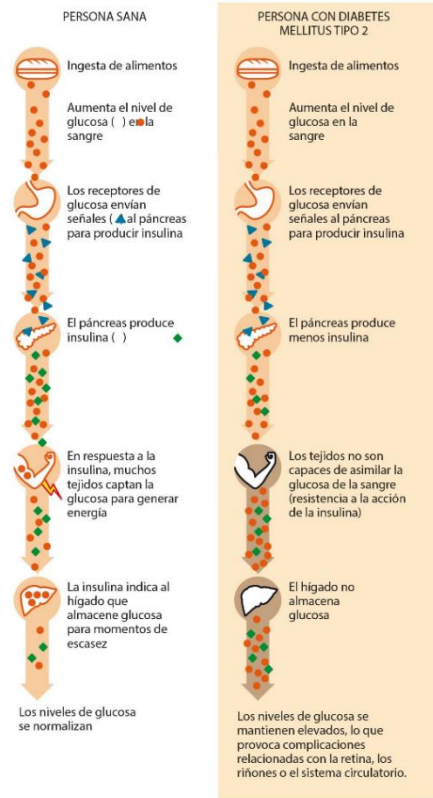
La disfunción endotelial coronaria suele evaluarse por métodos invasivos, como la infusión de acetilcolina (ACh) en la arteria coronaria, en la que se ha demostrado que produce una vasoconstricción paradójica de las arterias afectadas por el ateroma [85]. La ACh fomenta la liberación de NO en los vasos sanguíneos que disponen de un endotelio intacto, lo que conduce a vasodilatación. Sin embargo, los vasos ateroscleróticos con un deterioro de la función endotelial responden con vasoconstricción como consecuencia de un efecto vasoconstrictor directo de la ACh en el músculo liso vascular (efecto muscarínico) en ausencia de liberación de NO. La nitroglicerina se emplea para evaluar la dilatación independiente del endotelio. Los investigadores han utilizado también agonistas endoteliales como sustancia P, adenosina y bradicinina; el uso de estos productos ha aportado una importante perspectiva respecto a los efectos vasculares de los factores de riesgo. Estos métodos han permitido también la caracterización de los efectos vasculares de agentes farmacológicos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y las estatinas [86]. Sin embargo, la utilidad de este método se ve limitada por su naturaleza invasiva y, por lo tanto, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para evaluar la disfunción endotelial de forma no invasiva. No obstante, dado que la disfunción endotelial es un proceso sistémico que afecta simultáneamente a diferentes territorios vasculares [87], se acepta que los métodos no invasivos de evaluación de la función endotelial en los vasos periféricos, aunque sea de forma indirecta, son representativos de la función vascular coronaria. La mayor parte de las técnicas actualmente disponibles utilizan la vasomotilidad dependiente del endotelio como parámetro de valoración clínica para el estudio de la función endotelial. Las pruebas se basan en una estimulación farmacológica o fisiológica de la liberación endotelial de NO y otros compuestos vasoactivos, y a menudo en la comparación de las respuestas vasculares a sustancias dilatadoras independientes del endotelio como la nitroglicerina. En la actualidad la FMD es el método más comúnmente utilizado para medir la disfunción endotelial, principalmente por su sensibilidad y su carácter no invasivo. Celermajer et al [88] la utilizaron por primera vez tras un estudio fisiológico de Anderson y Mark [89]. Se basa en la liberación endotelial de NO y otros factores relajantes derivados del endotelio, en respuesta a un aumento de la fuerza de cizallamiento tangencial. En esta prueba, esto se produce cuando el flujo sanguíneo del antebrazo aumenta durante la hiperemia reactiva que sigue a un breve periodo de isquemia transitoria en los territorios distales. La isquemia se produce mediante un manguito neumático, colocado en el antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía, e inflando a una presión suprasistólica durante 5 min. Al desinflar el manguito, el aumento del flujo da lugar a una fuerza tangencial, que activa la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) para que libere NO a través de la vía de la L-arginina. El NO se difunde a las células de músculo liso y causa su relajación, lo que conduce a vasodilatación. Finalmente, se mide la FMD como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral [90] entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro [91,92].

#### **2.4.7 Efecto sobre la apnea del sueño.**

La obesidad es un potente factor de riesgo para el desarrollo y avance de la apnea obstructiva del sueño. Se define a la apnea como la interrupción del flujo de aire en por lo menos 10 segundos mientras que la hipopnea es una disminución del 30% en el flujo de aire basal en por lo menos 10 segundos con una desaturación de 4% del basal [93], o bien si hay una disminución del 50% del flujo de aire en por lo menos 10 segundos con una desaturación de 3 %, o bien si el paciente se despierta [94]. La gravedad de la apnea obstructiva del sueño se clasifica de acuerdo al número de apneas y episodios de hipopnea por hora, llamado índice de apnea-hipopnea [95]. Desafortunadamente, las investigaciones actuales sobre cirugía bariátrica y su éxito en esta enfermedad solo consideran algunos parámetros subjetivos, como el alivio de los síntomas [93-95].

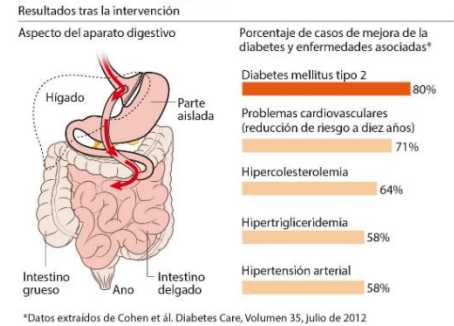
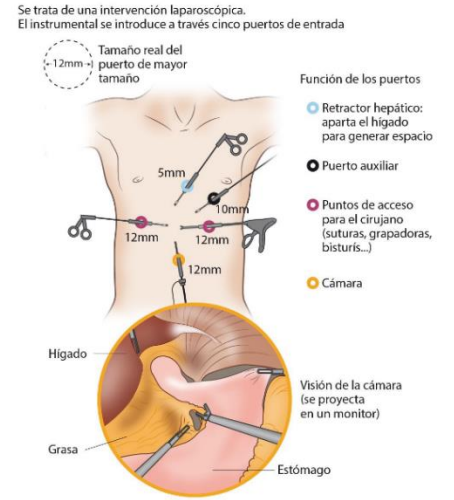
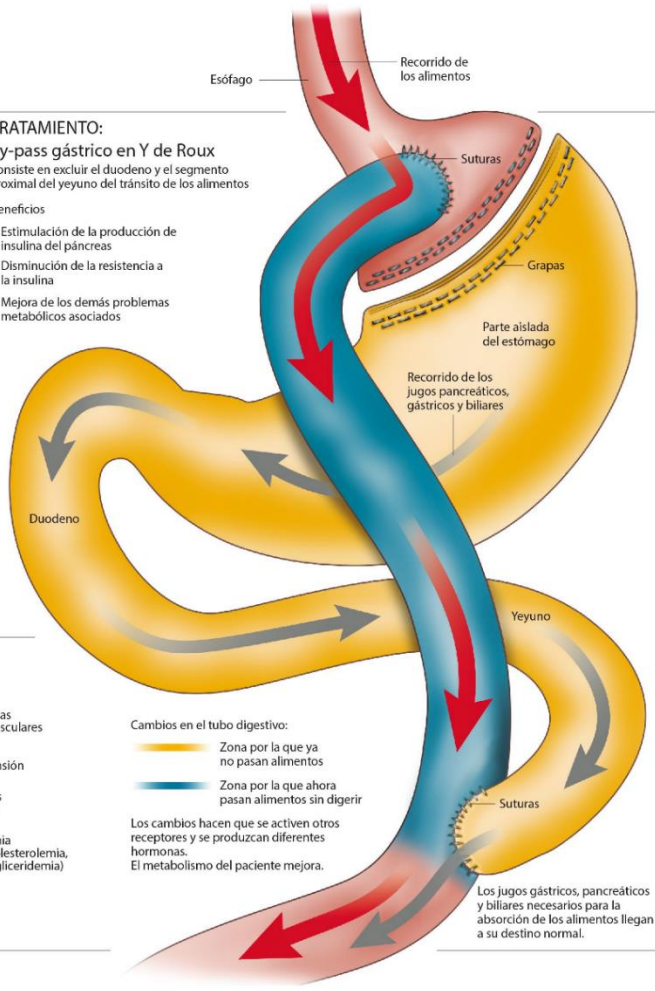
# Cirugía metabólica

Estos procedimientos quirúrgicos se usan habitualmente en pacientes con obesidad mórbida pero se ha demostrado que son muy eficaces en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y para mejorar los factores de riesgo cardiometabólicos.



**TRATAMIENTO:**  
**By-pass gástrico en Y de Roux**  
 Consiste en excluir el duodeno y el segmento proximal del yeyuno del tránsito de los alimentos

- Beneficios**
- Estimulación de la producción de insulina del páncreas
  - Disminución de la resistencia a la insulina
  - Mejora de los demás problemas metabólicos asociados



## PROCESO DIAGNÓSTICO Y ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

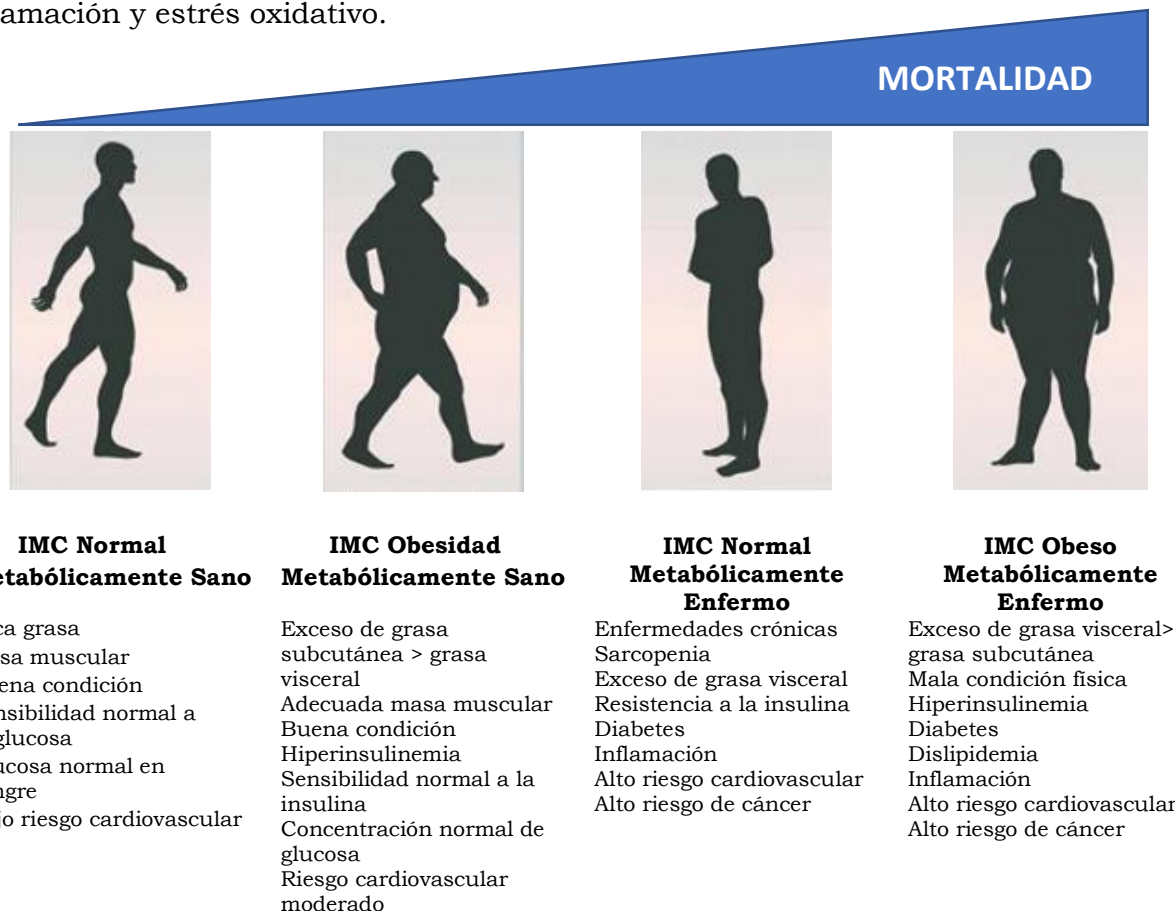
Se trata de un proceso multidisciplinar en el que diferentes expertos valoran las opciones y definen el mejor tratamiento en cada caso.



**Figura 3.** Esquema representativo sobre los efectos benéficos de la cirugía bariátrica (metabólica) en los diversos órganos y sistemas.

## 2.5 Fenotipo Metabólico de acuerdo al perfil cardiovascular: Paciente con Obesidad Metabólicamente Enfermo (MUO) y Paciente con Obesidad Metabólicamente Sano (MHO).

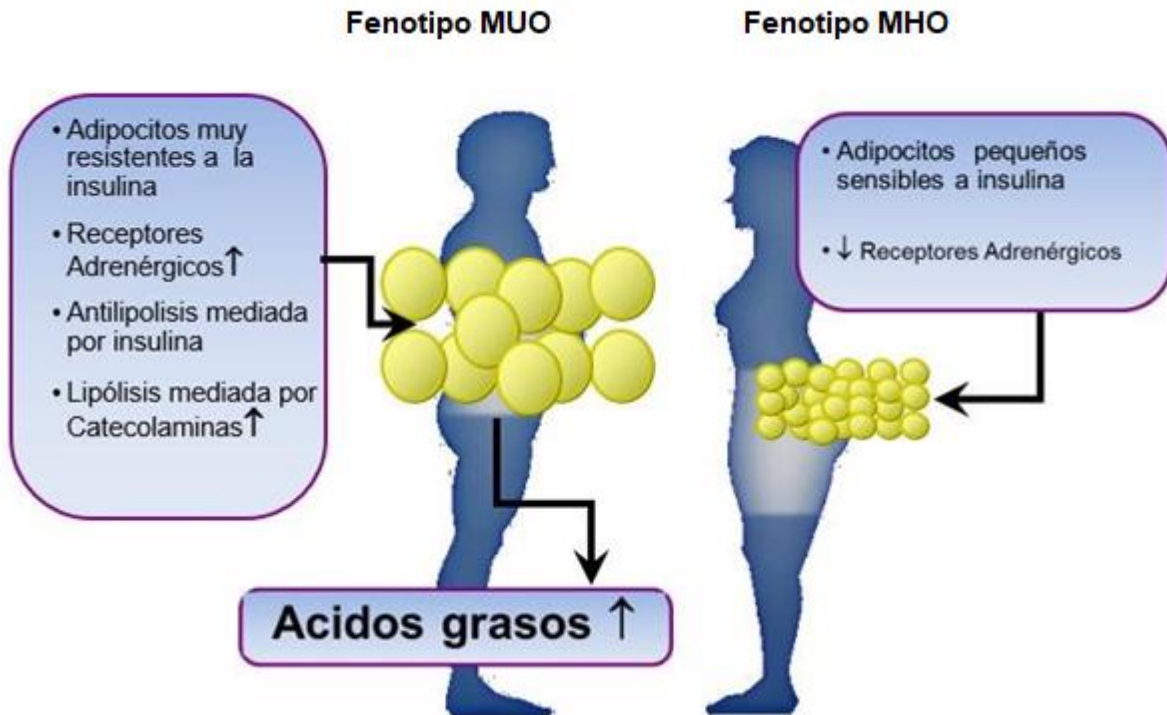
Tradicionalmente, se ha creído que la obesidad representa el mismo riesgo cardiovascular para todos los individuos; sin embargo, se ha descrito un tipo de tejido adiposo *-sano-* y otro *-menos sana* entre los pacientes con obesidad (**Figura 4**), que influye significativamente en el riesgo cardiovascular. Se ha sugerido que la obesidad de riesgo se relaciona a un fenotipo inflamatorio, en el que se secretan de cierto número de citocinas pro inflamatorias o adipocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina IL-6 e IL-18 así como la elevación de marcadores de inflamación como la PCR [96, 97]. Si esto es cierto, las características y distribución de la grasa visceral y/o subcutánea podrían distinguir varios fenotipos metabólicos, cada uno con su perfil de acumulación de tejido adiposo, diferenciación de adipocitos, producción de adipocinas, inflamación y estrés oxidativo.



Adaptado de: Carl J. Lavie, Deepika Laddu, Ross Arena, Francisco B. Ortega, Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series, Journal of the American College of Cardiology, Volume 72, Issue 13, 2018.

**Figura 4.** Características fenotípicas de los pacientes y sus comorbilidades asociadas. Se puede observar cuatro fenotipos y su mortalidad cardiovascular asociada a cada uno de ellos.

Dados los mecanismos subyacentes a estos fenotipos metabólicos, es posible que cada uno presente características propias de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular en el paciente obeso, independientemente de la masa grasa corporal. Los estudios a este respecto han sugerido varios factores asociados y mecanismos, pero se cuenta con pocos estudios clínicos que hayan abordado este tema.



Melchor-López, A. Suárez Cuenca, JA et al. 2020.

**Figura 5.** Representación esquemática de acuerdo al fenotipo metabólico así como los factores que probablemente contribuyan a la modificación de su riesgo cardiovascular.

### 3. MARCO TEÓRICO

Se sabe que la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz y duradero para la obesidad extrema y muchas afecciones relacionadas, pero ahora la creciente evidencia sugiere que puede estar entre las formas más efectivas de tratamiento para enfermedades y afecciones metabólicas como la DM2, HAS, dislipidemia, así como el HGNA y el SAHOS. La cirugía para la obesidad severa va mucho más allá de la pérdida de peso. Esta cirugía da como resultado la remisión completa o una mejora significativa de la diabetes tipo 2 y otras enfermedades potencialmente mortales en la mayoría de los pacientes, por lo cual se acuñó el término de cirugía metabólica, misma que refleja una visión ampliada y en evolución. Por lo tanto, se espera que la cirugía metabólica desempeñe un papel cada vez más importante en el manejo de estas enfermedades [98].

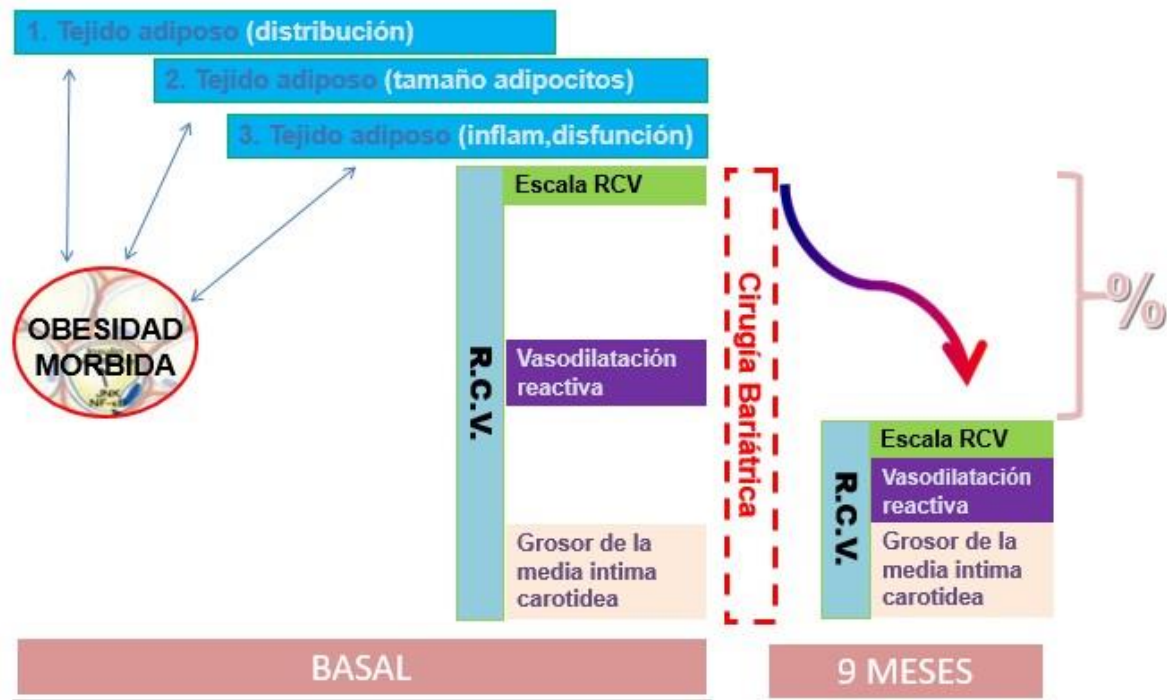


Los resultados de una nueva investigación indican que la cirugía metabólica puede mejorar la resistencia y la secreción de insulina mediante mecanismos independientes de la pérdida de peso, lo que probablemente implica cambios en las hormonas gastrointestinales, sin embargo, el mecanismo por el cual esto sucede aún no está claro. La disminución de dicho efecto podría traducirse en una disminución del RCV, cuyo beneficio es variable y podría deberse al fenotipo metabólico de cada paciente sometido a este tipo cirugía, además, la intervención de diversos factores, incluidos la distribución de la grasa corporal, los mediadores pro inflamatorios, de estrés oxidante y de crecimiento endotelial podrían tener un papel aún más importante, motivo por el cual se diseñó este estudio.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La cirugía bariátrica o metabólica induce una reducción significativa de las comorbilidades asociadas a la obesidad, tales como DM2, dislipidemia, enfermedad hepática, hipertensión arterial, apnea obstructiva del sueño y el riesgo cardiovascular. No obstante, esto no sucede en todos los pacientes obesos, aun cuando se produzca una reducción del peso. Se sabe que el tejido adiposo participa activamente en la síntesis de citocinas y se ha sugerido su papel constitutivo en fenotipos metabólicos. Es posible que los mecanismos intrínsecos del tejido adiposo participen en varios beneficios observados en pacientes obesos mórbidos que se someten a una cirugía anti-obesidad. Por lo que este estudio explora la participación del tejido adiposo, como un componente activo, que puede definir fenotipos metabólicos ligados a la modificación del riesgo cardiovascular post-cirugía bariátrica (**Figura 6**), por lo tanto:

- a. La reducción del RCV inducido por la cirugía bariátrica ofrece un modelo de estudio.
- b. La modificación del RCV post-cirugía bariátrica se ha relacionado con el fenotipo metabólico, sin embargo, el mecanismo no es claro.
- c. El conocimiento de los procesos de disfunción del tejido adiposo relacionados al fenotipo metabólico, y su impacto en el RCV post-cirugía bariátrica, ofrece potencial para métodos diagnósticos, pronósticos y blancos terapéuticos.



Melchor-López, A, Suárez-Cuenca, JA. 2018.

**FIGURA 6.** Enfoque experimental del estudio. Descripción esquemática del criterio de valoración principal: 1) componentes del tejido adiposo (área de adiposidad estimada por tomografía computarizada; tamaño y densidad de los adipocitos, evaluados en muestras histológicas; e infiltración de células inflamatorias, evaluada por inmunofluorescencia de células CD45 +, CD68 +); y 2) mediadores proinflamatorios y prooxidantes solubles relacionados, evaluados mediante inmunoensayos. Así como su supuesta asociación con la reducción dinámica del riesgo cardiovascular (RCV) después de la cirugía metabólica, según lo estimado por el cambio de la disfunción endotelial (medida por la dilatación mediada por flujo [FMD]) y aterogénesis subclínica (medida por el grosor de la íntima media carotídea [CIMT]).

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué características del tejido adiposo están asociadas a la modificación del RCV en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de acuerdo a su fenotipo metabólico?

## 6. HIPÓTESIS.

El fenotipo metabólico en los pacientes obesos puede estar determinado por características anatómicas de distribución, tamaño adipocitario, así como de propiedades bioquímicas e inflamatorias diferentes que pueden ocasionar una modificación de diferente magnitud del RCV después de la cirugía bariátrica

- $H1: MHO \neq MUO$

## **7. OBJETIVO PRINCIPAL**

Comparar el perfil de adiposidad, bioquímico e inflamatorio del tejido adiposo que presentan los fenotipos metabólicos de obesidad, y analizar su relación con la modificación del RCV después de la cirugía bariátrica.

## **8. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Caracterizar los fenotipos metabólicos de obesidad.
- Caracterizar el tejido adiposo (distribución, metabolismo y/o estado pro-inflamatorio).
- Caracterizar la reducción del RCV post-cirugía bariátrica.
- Comparar la reducción del RCV post-cirugía bariátrica asociada al fenotipo metabólico (MHO *vs* MUO).
- Comparar la reducción del RCV post-cirugía bariátrica en función de la disfunción del tejido adiposo.
- Analizar si los componentes del tejido adiposo pueden predecir la modificación del RCV después de la cirugía bariátrica.
- Plantear hipótesis mecanísticas con base en los cambios del tejido adiposo, relacionados con el fenotipo metabólico y la reducción del RCV.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1 Diseño.**

Casos y controles (Pacientes con Obesidad Metabólicamente Sano, MHO y MUO, Pacientes con Obesidad Metabólicamente Enfermos), de tipo longitudinal, retrospectivo y comparativo.

### **9.2 Lugar de realización del estudio**

Servicio de Cirugía Bariátrica y División de Investigación CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

### **9.3 Universo**

Todos los pacientes candidatos a cirugía bariátrica.

#### 9.4 Unidades de observación.

Pacientes sometidos a Cirugía Bariátrica en el CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

#### 9.5 Muestreo.

Consecutivo, simple, no probabilístico.

#### 9.6 Tamaño de la muestra.

CALCULO DE LA  $n$  CON CASOS Y CONTROLES NO PAREADOS

$$n_c = \frac{(p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2) \cdot (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_2)^2} *$$

$n_c$  = Número de casos y número de controles

$p_1$  = Proporción esperada del factor en casos = (0.4)

$q_1$  =  $1 - p_1$  = (0.6)

$p_2$  = Proporción esperada del factor en controles 0.1  $q_2$  =  $1 - p_2$  (0.9)

$z_\alpha$  = 1.96

$z_\beta$  = 1.64

$$n = \frac{(0.4)(0.6) + (0.9)(0.1) (1.96 + 1.84)^2}{(0.4) (0.9)^2}$$

$$n = \frac{(0.24+0.09)+ (13.96)}{0.25}$$

$$n = \frac{4.27}{0.25}$$

**n= 20.01\***

\*Soto, Alonso; Cvetkovic-Vega, Aleksandar; Rev. Fac. Med. Hum. Enero 2020;20(1):138

*\*Justificación del tamaño de la muestra*

Dicho cálculo se estimó para una prevalencia de reducción del RCV del 35% de acuerdo a estudios previos [14,15,19], lo que resulta razonable de acuerdo al número de pacientes candidatos a cirugía bariátrica tratados en un año y que cumplen con los criterios de selección, lo que le otorgó un poder de 0.5

**9.7 Definición de las unidades de observación.**

Pacientes sometidos a cirugía bariátrica con obesidad extrema u obesidad con comorbilidades de acuerdo a los criterios de los NIH [2-5,7].

**9.8 Criterios de inclusión.**

- a) Hombres o mujeres.
- b) Mayores de 18 años.
- c) Obesos que sean candidatos a cirugía bariátrica.
- d) Firma de aceptación de su participación, mediante consentimiento informado.

**9.9 Criterios de exclusión**

- a) Medicación con efecto potencial sobre tejido graso o riesgo cardiovascular en el último mes.
- b) Condiciones cardiovasculares conocidas o enfermedad manifiesta en tejido graso.
- c) Infecciones graves en el último mes.
- d) Condiciones inestables clínicamente.

**9.10 Criterios de eliminación.**

1. Deseo de no continuar en el estudio
2. Muestras o información insuficiente para un adecuado análisis.

### 9.11 Definición de variables y unidades de medida (Cuadro 3):

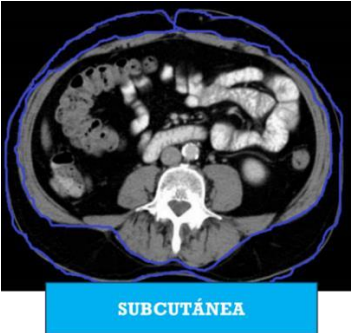

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidad
Distribución de tejido adiposo (TAC)	Cuantitativa continua	Medición en cm <sup>2</sup> de la grasa abdominal por TAC a nivel de la cicatriz umbilical o bien de L4, para poder realizar el cociente de ambos tipos de grasa a través de programa de imagen integrado.	cm <sup>2</sup>
Grasa visceral y subcutánea			
Índice VAT/SAT			
Tamaño de adipocitos (Microscopia luz)	Cuantitativa continua	Medición de adipocitos por microscopia de luz en láminas teñidas con azul de toluidina.	mm <sup>2</sup>
MDA	Cuantitativa continua	Subproducto derivado del metabolismo de los lípidos (grasas) en el cuerpo.	nM/mL
ACAA2	Cuantitativa continua	Enzima que participa en la síntesis de ácidos grasos.	µg/mL
Óxido nítrico	Cuantitativa continua	Marcador indirecto de daño endotelial cuya disfunción indica disminución en la vasodilatación.	uM/L
TNFa	Cuantitativa continua	Proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación	pg/mL
Adiponectina,	Cuantitativa continua	Hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos	pg/mL
sICAM-1	Cuantitativa continua	Glucoproteínas localizada en la superficie de la mayoría de las células, mediante la adhesión celular célula a célula o la adhesión de la célula con la matriz extracelular.	pg/mL
CD34	Cuantitativa continua	Glucoproteína transmembranal que se expresa selectivamente en las células endoteliales, microscopia de luz.	No. de vasos (+)
CD45	Cuantitativa continua	Proteína tirosina fosfatasa que se encuentra presente en todos los leucocitos, con una mayor expresión en los linfocitos con inmunofluorescencia.	No. de células inmuno (+)
CD68	Cuantitativa continua	Glicoproteína expresada en la membrana plasmática de los macrófagos, obtenida con inmunofluorescencia.	No. de células inmuno (+)
Vasodilatación reactiva (FMD)	Cuantitativa continua	Medición ultrasonográfica de arteria humeral y porcentaje de vasodilatación post-isquemia.*	%
Grosor de la íntima media carotídea	Cuantitativa continua	Medición ultrasonográfica de grosor carotideo y su cambio posterior a evento quirúrgico *	mm
MHO (Paciente con Obesidad Metabólicamente Sano)	Cualitativa nominal	Paciente obeso sin factores cardiovasculares de riesgo, sin criterios ATP III para síndrome metabólico.	Si/No
MUO (Paciente con Obesidad Metabólicamente Enfermo)	Cualitativa nominal	Paciente obeso con factores cardiovasculares de riesgo, con criterios ATP III para síndrome metabólico	Si/No

(\*) Cambio significativo del RCV postquirúrgico con reducción del 10% en CIMT o bien un aumento del doble o más en el FMD respecto al valor basal.

### 9.12 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Los pacientes se escogieron en apego a los criterios del Servicio de Cirugía Bariátrica, sin modificar los procedimientos de rutina que se realizan en este servicio.

Previo a la intervención quirúrgica, se midió la grasa subcutánea y visceral de forma no invasiva mediante tomografía computada (**Figura 7**).

<b>Medición tomográfica de grasa subcutánea y visceral</b>		
<b>Grasa subcutánea:</b>	<p>Se midió el grosor del tejido adiposo, en el abdominal sitio más grueso, a nivel de la cicatriz umbilical, con referencias desde la piel hasta la capa muscular, ya sea en medición vertical (anteroposterior) o en medición lateral.</p>	
<b>Grasa visceral:</b>	<p>Se midió el grosor del tejido adiposo, a nivel de la cicatriz umbilical; desde la capa muscular (medición vertical o ant-post) hasta la primera estructura visceral.</p>	

**Figura 7.** Medición tomográfica de tejido visceral subcutáneo y visceral para la determinación de la distribución de grasa abdominal y posterior cálculo del índice VAT/SAT.

Antes de someterse a cirugía se determinaron las características antropométricas y de laboratorio lo que definió el fenotipo metabólico de acuerdo a los criterios del NCEP-ATP III para síndrome metabólico [98].

Durante el acto quirúrgico, se tomó una muestra de 1-2 cm cúbicos de tejido adiposo visceral y subcutáneo, en todos los grupos. Después de la cirugía se estudiaron las características de cada perfil metabólico para lo cual se analizaron las siguientes

variables: a) tejido adiposo (visceral y subcutáneo) donde se determinó el grado de diferenciación e hipertrofia de adipocitos a través de microscopia de luz y tinción con rojo oleoso y angiogénesis con CD 34 por el método de inmunohistoquímica; así como marcadores de inflamación (adiponectina, TNF-  $\alpha$ , sICAM-1 (a través de ensayo inmunomagnético y ELISA, CD45, para linfocitos y de CD68 para macrófagos (con inmunfluorescencia), estrés oxidativo (medición indirecta de óxido nítrico a través del método de Greiss, así como medición del malonildialdehído, MDA (lipoperoxidación) y acetil-coenzima A aciltransferasa, ACAA2 (ensayo inmunomagnético).

Finalmente, en todos los grupos se determinaron las variables de seguimiento relacionadas a la modificación posquirúrgica del riesgo cardiovascular; mediante:

- 1) Determinación de aterogénesis subclínica (CIMT). Se colocó el transductor Doppler en el cuello y se localizó la arteria carótida común, posteriormente se determinó del grosor de la media íntima vascular a 1 cm de la bifurcación carotidea.
- 2) Prueba de vasodilatación reactiva (FMD). Se realizó al medir con ultrasonido Doppler el grosor de la arteria humeral en el pliegue de ambos brazos, posteriormente se tomó la tensión arterial y el manguito del esfigmomanómetro se insufla 20 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica durante 5 minutos y nuevamente se midió el grosor de la arteria humeral.

La determinación de estas variables de modificación RCV se determinó en forma basal y nuevamente a los 9 meses posteriores a la cirugía bariátrica, en todos los grupos.

## **10. Consideraciones Bioéticas y de Bioseguridad**

Este estudio fue aprobado por el comité de Bioética del C.M.N. 20 de Noviembre con el número de registro **96.202.1.3.2./1259/2013 y 207-010-27-15**. El proyecto se consideró con un riesgo mayor al mínimo de acuerdo al **Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud en su Artículo 17**. A todos los pacientes se les dio una carta de consentimiento bajo información, la cual fue firmada previamente a la inclusión al protocolo de investigación. Todos los datos se manejaron de manera estrictamente confidencial. En ningún momento se interfirió con la realización del procedimiento quirúrgico. La toma de la muestra del tejido adiposo se llevó a cabo considerando todos los aspectos de Ética y Bioseguridad. Las muestras biológicas obtenidas se etiquetaron, y almacenaron durante un periodo máximo de 1 año. Su análisis y determinaciones se realizaron de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. Posteriormente se trataron y se eliminaron en bolsas apropiadas para su disposición. **Para cumplir con lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infeciosos.**



## 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó la distribución normal de los datos con la prueba de Shapiro-Wilks. Todas las variables continuas se expresaron como medianas, así como en rangos intercuartilares (IQR,  $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ); los datos cualitativos se expresaron como n(%). Se utilizó U-Mann Whitney o T de student a una cola, de acuerdo al caso. Finalmente, se realizó modelaje de regresión logística multivariada para explorar el efecto potencial de factores confusores o interacciones. No se incluyeron en el análisis a los datos faltantes. Se utilizaron para el análisis a los programas PRISM (v. 6.0) y SPSS (v. 20). Se consideró estadísticamente significativa si  $p \leq 0.05$ .

## 12. RESULTADOS

Se incluyó a un total de 43 pacientes, los cuales cumplieron los criterios de selección. Se eliminaron a dos pacientes debido que retiraron su consentimiento informado y a otro debido a complicaciones quirúrgicas tardías. Así que, la población final estudiada fue de 40 pacientes con obesidad, candidatos a cirugía metabólica, con una edad promedio de 44.5 años, de las cuales 75% fueron mujeres. El IMC de la población fue de 46.4 kg/m<sup>2</sup>, con una alta prevalencia de HAS, DM2 y con un fenotipo MUO. Las características clínico-demográficas se muestran en el **Cuadro 4**. Las cirugías bariátricas realizadas fueron manga gástrica (n=14, 35%) o bypass gástrico en Y de Roux (RYGB, n=26, 65%). El perfil bioquímico de la población de estudio se caracterizó principalmente por resistencia a la insulina y un incremento en el riesgo cardiometabólico caracterizado por concentraciones plasmáticas elevadas de insulina, Hb<sub>A1c</sub> y LDL-c.

<b>Cuadro 4. Datos Clínico-Demográficos (n=40)</b>	
Edad (años)	44 (39, 53)
Mujeres	30 (75)
Peso (kg)	123.5 (110.8, 140.0)
Estatura (cm)	163.0 (158.3, 170.0)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	44.9 (40.6, 50.9)
PA (cm)	133.0 (122.0, 144.0)
Comorbilidades	
HAS	18 (45.0)
HAS + t2DM	6 (15.0)
HAS + Dislip + t2DM	4 (10.0)
Dislip	2 (5.0)
t2DM	1 (2.5)
Ninguna	9 (22.5)
Fenotipo Metabólico	
OMS	14 (35.0)
OMR	26 (65.0)
Glucosa en Ayuno (mg/dL)	100.0 (94.0, 112.5)
Triglicéridos (mg/dL)	119.0 (84.0, 159.0)
Colesterol Total (mg/dL)	176.0 (143.0, 202.0)
HDL-c (mg/dL)	41.5 (34.0, 51.3)
LDL-c (mg/dL)	103.9 (87.5, 131.4)
AST (U/L)	27.5 (21.5, 36.0)
ALT (U/L)	31.0 (22.5, 46.5)
Insulina (mUI/L)	24.7 (19.4, 38.9)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.9 (5.6, 6.4)

Los datos cualitativos se muestran como n(%) y las variables continuas como mediana (IQR, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>). Abreviaturas: IMC, Índice de Masa Corporal; PA, Perimetro Abdominal; HAS, Hipertensión Arterial; t2DM, Diabetes Mellitus tipo 2; Dislip, Dislipidemia; OMS, Obesos Metabólicamente Sanos; OMR, Obesos Metabólicamente Enfermos; HDL-c, Lipoproteína de Colesterol de Alta Densidad; LDL-c, Lipoproteína de Colesterol de baja Densidad; AST, Aspartato AminoTransferasa; ALT, Alanino AminoTransferasa; HbA<sub>1c</sub>, Hemoglobina Glicada.

De acuerdo a las características antropométricas y de laboratorio, se dividió a la población en MUO y MHO. Se muestran sus características clínicas en el **Cuadro 5**, donde destaca que hubo una diferencia estadísticamente significativa en el perímetro abdominal entre ambos grupos, siendo mayor en los pacientes con fenotipo metabólico MHO con 143.0 cm (125.0 - 153.0) y MUO con 126.0 cm (119.0 -133.0),  $p < 0.04$ . También puede observarse que existe una menor prevalencia de comorbilidades en los pacientes con un fenotipo MHO ( $p < 0.01$ ).

<b>Cuadro 5. Características Clínicas de acuerdo al Fenotipo Metabólico</b>			
<b>Característica</b>	<b>MUO</b> n=14	<b>MHO</b> n=26	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	46 (30-53)	43 (41-49)	N.S.
<b>Sexo</b>			N.S.
Masculino	5 (33)	10 (40)	
Femenino	9 (67)	16 (60)	
<b>Peso (kg)</b>	136 (120-163)	124 (112-145)	N.S.
<b>IMC (m/kg<sup>2</sup>)</b>	52 (45-56)	45 (42-50)	N.S.
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	143 (125-153)	126 (119-133)	<b>&lt;0.04</b>
<b>(*) Co-morbilidades</b>			
Hipertensión Arterial Sistémica	6 [43]	<b>12 [46]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Hipertensión Arterial + DM2	2 [14]	<b>1 [4]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Dislipidemia + DM2 + Hipertensión A.	0 [0]	<b>8 [31]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Dislipidemia + DM2	1 [7]	<b>1[4]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Dislipidemia	0[0]	<b>4[15]</b>	<b>&lt;0.01</b>
Ninguna	5 [36]	<b>0 [0]</b>	<b>&lt;0.01</b>

Los datos cualitativos se muestran como n (%) y las variables continuas como mediana (IQR, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>). Abreviaturas: MHO, obeso metabólicamente sano, MUO, obeso metabólicamente enfermo; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2. IMC, Índice de Masa Corporal. (\*) Análisis con X<sup>2</sup>; diferencias de promedios con T-student.

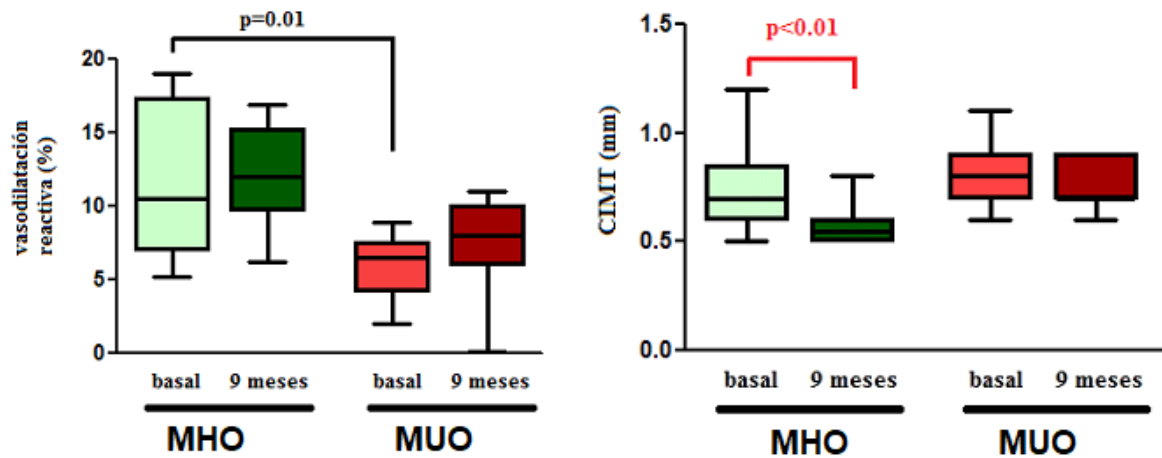
Posteriormente en cada fenotipo metabólico se analizó la distribución del tejido adiposo, el tamaño de adipocitos, estrés oxidante, adipocinas, angiogénesis e infiltración por leucocitos y macrófagos (**Cuadro 6**), donde destaca una diferencia estadísticamente significativa para la distribución de VAT en TAC para MHO con 164.0 cm<sup>2</sup> (151.0 -187.0) y para MUO con 245.0 cm<sup>2</sup> (196.0 -287.0),  $p=0.005$ , así como también para el tamaño de adipocitos, siendo menores en el fenotipo MHO 3565 μm<sup>2</sup> (3225-3703) vs MUO con 4044 μm<sup>2</sup> (3511 - 4219),  $p = 0.04$  así como también en el número de células con CD68+ con un número menor en pacientes MHO 7.0 ( 3.0-9.5) mientras que el fenotipo con MUO presentó 13.0 (10.5-20.2) células CD 68+ con una  $p = 0.005$ .

**Cuadro 6. Disfunción de Tejido Adiposo de acuerdo al Fenotipo Metabólico**

<b>Característica</b>	<b>MHO</b> n=14	<b>MUO</b> n=26	<i>p</i>
<b>DISTRIBUCIÓN (TAC); cm<sup>2</sup></b>			
VAT	164.0 (151.0-187.0)	245.0 (196.0-287.0)	<b>0.005</b>
SAT	830.0 (594.0-879.0)	698.0 (590.0-812.0)	N.S.
VAT/SAT	0.21 (0.16-0.26)	0.35 (0.29-0.40)	<b>0.02</b>
<b>Tamaño adipocitos VAT μm<sup>2</sup></b>			
	3565 (3225-3703)	4044 (3511-4219)	<b>0.04</b>
<b>Estrés oxidante</b>			
MDA (nM/mL)	1.04 (0.99-1.08)	1.01 (0.91-1.09)	NS
ACAA2 (ng/ug prot)	22.3 (16.8-24.0)	22.35 (16.1-24.7)	NS
Ox. Nítrico (uM/L)	21.4 (14.1-28.8)	15.7 (13.6-25.1)	NS
<b>Adipocinas, Inflam y disf end;</b>			
Adiponectina (pg/mL)	170.0 (127.0-227.0)	159.0 (126.0-202.0)	NS
TNFα (pg/mL)	20.0 (10.0-37.2)	24.3 (12.5-38.4)	NS
sICAM-1 (ng/mL)	66.3( 49.1-126.4)	56.0 (24.2-107.5)	NS
<b>Angiogénesis e inflamación</b>			
CD-34 (No. estructuras vasculares)	7.0 (4.0-11.0)	13.5 (4.5-15.7)	NS
CD45 (No. de células [+])	3.0 (1.5-9.5)	3.5 (2.0-6.5)	NS
CD-68 (No. de células [+])	7.0( 3.0-9.5)	13.0 (10.5-20.2)	<b>0.005</b>

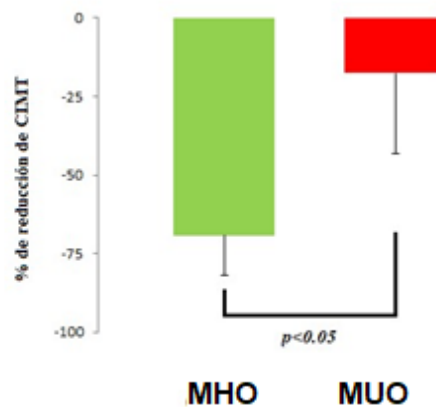
Los datos cualitativos se muestran como n(%) y las variables continuas como mediana (IQR, P25, P75). Abreviaturas: OMS, obeso metabólicamente sano, OMR, obeso metabólicamente enfermo; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2. IMC, Índice de Masa Corporal. (\*) Análisis con X2; diferencias de promedios con T-student a una cola.

También se compararon los cambios en los marcadores de RCV post-cirugía bariátrica para cada fenotipo metabólico (**Figura 8**). Se observa la disminución del RCV representado por CIMT, particularmente en el grupo de los pacientes MHO.

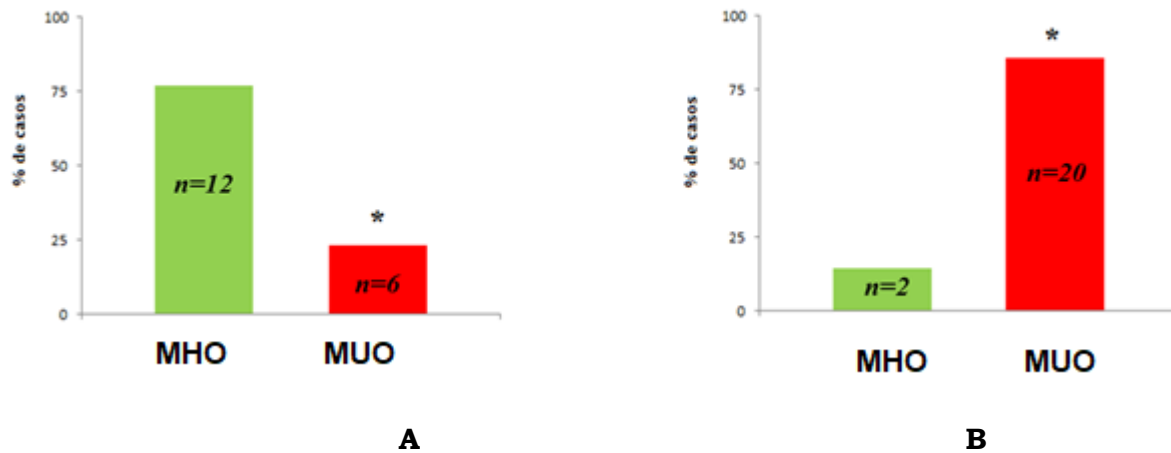


**Figura 8. Fenotipo metabólico y RCV post-cirugía bariátrica.** Gráfico de cajas y bigotes en donde se observa la disminución del RCV representado por el FMD (gráfica izquierda) y CIMT (gráfica derecha) después de 9 meses. Abreviaturas: FMD, vasodilatación reactiva mediada por flujo; CIMT, grosor de la íntima media carotídea, OMS, obeso con fenotipo metabólicamente sano; OMR, obeso con fenotipo metabólico en riesgo. Para su análisis se utilizó T de student a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

En este mismo sentido, el porcentaje de reducción de placa (**Figura 9**) y el número de pacientes que redujo su grado de aterogénesis subclínica (**Figura 10**) fue mayor entre aquellos con un fenotipo MHO, a comparación de aquellos con fenotipo MUO.

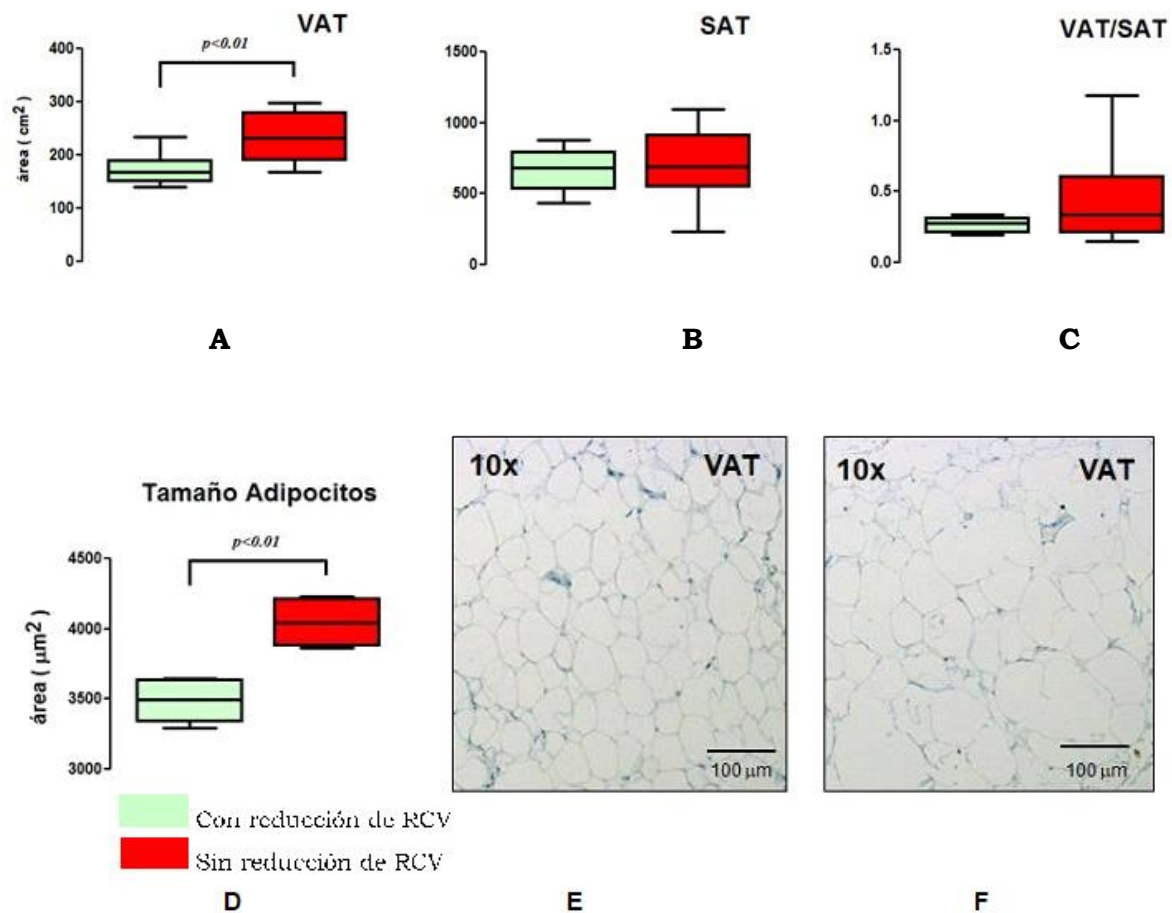


**Figura 9. Fenotipo metabólico y % reducción CIMT post-cirugía bariátrica.** Gráfico de caja y bigotes en donde se observa la disminución de riesgo cardiovascular representado por aterogénesis subclínica por CIMT. Obsérvese un mayor porcentaje de reducción de CIMT en los pacientes con un fenotipo metabólico sano. Abreviaturas: CIMT, grosor de la íntima media carotídea, MHO, obeso con fenotipo metabólicamente sano; MUO, obeso con fenotipo metabólico en riesgo. Para su análisis se utilizó T de student a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .



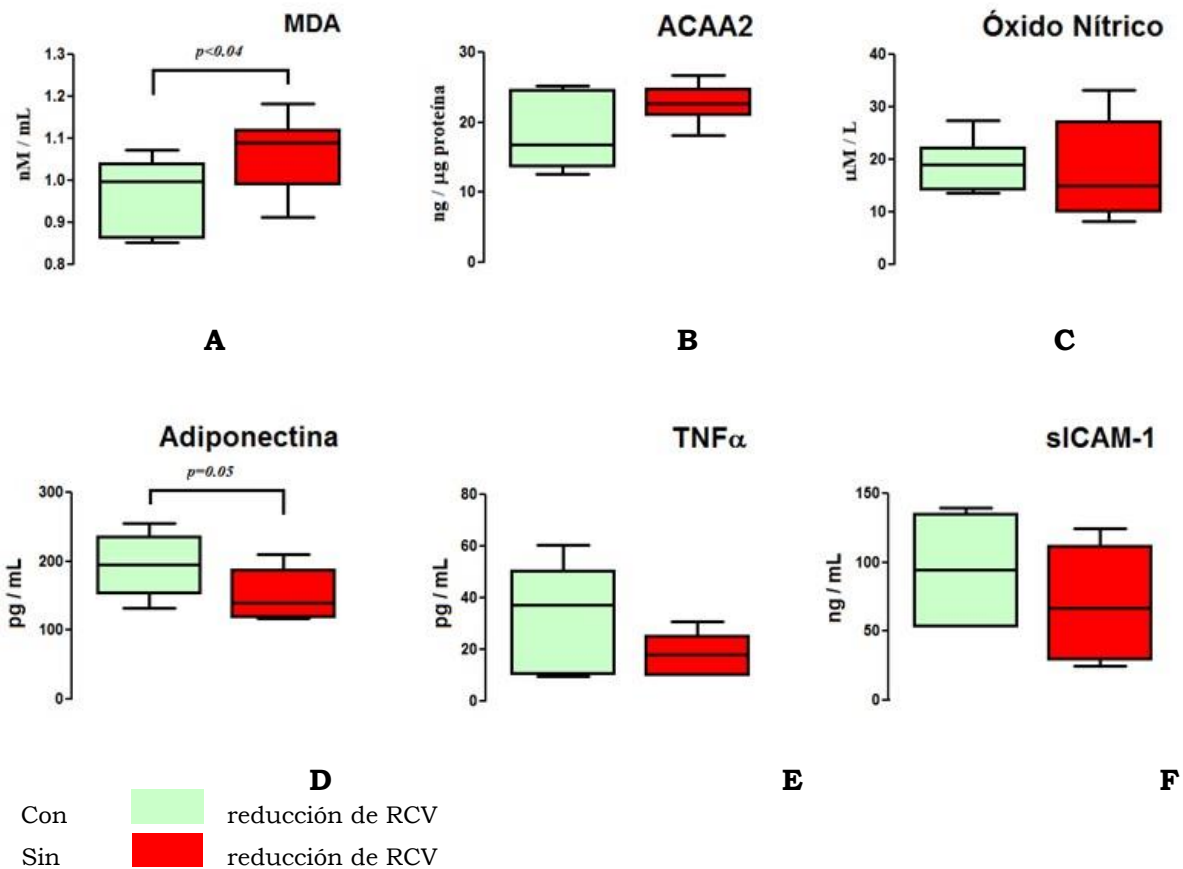
**Figura 10. Fenotipo metabólico y % casos con reducción CIMT post-cirugía bariátrica** Se puede observar en el panel A que la prevalencia en pacientes sin riesgo cardiovascular (con un CIMT menor de <0.648mm) con un fenotipo MHO es menor después de la cirugía bariátrica. Se observa también en el panel B que la prevalencia mayor de pacientes con fenotipo MUO con riesgo cardiovascular (con un CIMT ≥0.68mm). Abreviaturas: CIMT, grosor de la íntima media carotídea, MHO, obeso con fenotipo metabólicamente sano; MUO, obeso con fenotipo metabólico en riesgo. Para su análisis se utilizó  $\chi^2$  a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

En cuanto a la distribución de tejido adiposo de acuerdo a la reducción del RCV, definido por aterogénesis subclínica (CIMT), se observó que la reducción de RCV se relacionó con una menor área de VAT y menor tamaño de adipocitos (**Figura 11**).



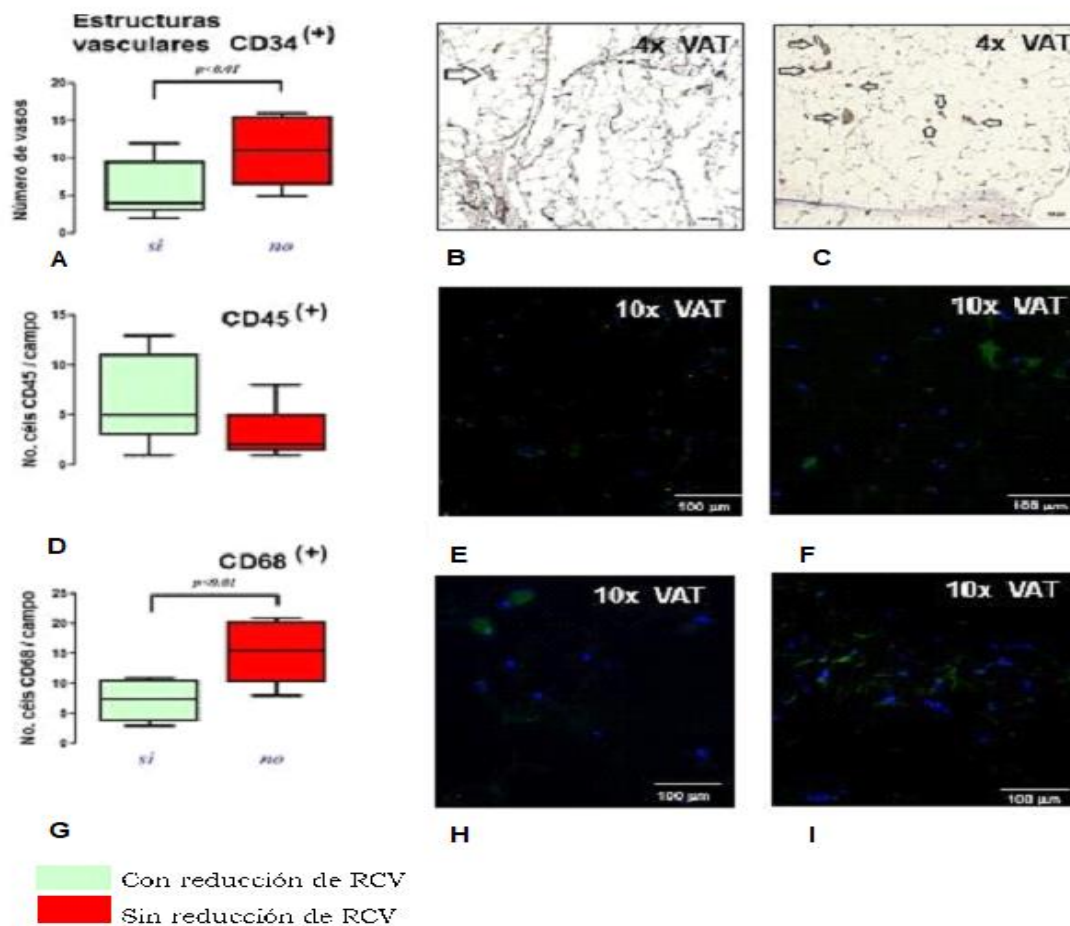
**Figura 11. Adiposidad y modificación de RCV.** Reducción significativa del riesgo cardiovascular por disminución de la aterogénesis subclínica, representado por CIMT, en donde en el panel A se observa una mayor área de VAT en pacientes con un fenotipo MUO, mientras que en el área SAT e índice VAT/SAT no se observó dicho patrón (panel B y C). En el panel D se observa que en el tamaño de adipocitos (microscopia de luz, E y F) existe una diferencia estadísticamente significativa respecto al fenotipo metabólico ya que los pacientes con una reducción en el CIMT tienen adipocitos de menor tamaño en VAT. Abreviaturas: CIMT, Grosor de la íntima media carotídea; SAT, tejido adiposo subcutáneo; VAT, tejido adiposo visceral. Para su análisis se utilizó T de student a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

Respecto a los marcadores de disfunción del tejido adiposo, la reducción de MDA y el incremento de adiponectina se relacionaron con la reducción del RCV postcirugía bariátrica (**Figura 12**); así como el mayor número de estructuras vasculares e infiltración por células inflamatorias tipo macrófagos (**Figura 13**):



**Figura 12. Mediadores de disfunción tejido adiposo y modificación de RCV.** Gráfica de caja y bigote en donde se observa la reducción significativa de CIMT dependiendo de las concentraciones del MDA (A). Sin embargo, esto no ocurre para ACAA2 ni para NO (B y C, respectivamente). En cuanto a las concentraciones de adiponectina (D), podemos observar también se presentó una reducción significativa en el riesgo cardiovascular en la aterogénesis subclínica representado por CIMT. Respecto a TNF a y sICAM (E y F, respectivamente), la reducción del riesgo cardiovascular no se presentó. Abreviaturas: CIMT, Grosor media íntima carotídea; MDA, malondialdehído, ACAA2, acetyl-CoA acetiltransferasa 2. Para su análisis se utilizó T de student a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .





**Figura 13.** En el panel A se observa una menor infiltración de estructuras vasculares (representadas por CD34+, microscopia de luz, B y C, respectivamente) en los pacientes que presentaron una disminución significativa de su riesgo cardiovascular por aterogénesis subclínica representado por la disminución del CIMT. En cuanto a las células inflamatorias, se observa en el panel D que no hubo una disminución significativa del CIMT en los pacientes con un aumento en la infiltración de leucocitos (CD45+, inmunofluorescencia, paneles E y F respectivamente), sin embargo, cuando se analiza infiltración por macrófagos (CD68+, inmunofluorescencia) se observa una reducción significativa en el riesgo cardiovascular, panel G representado por CIMT (panel H e I, respectivamente). Abreviaturas: CIMT, Grosor de la íntima media carotídea; SAT, tejido adiposo subcutáneo; VAT, tejido adiposo visceral. Para su análisis se utilizó T de student a una cola. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

Finalmente, se dividió a la población de acuerdo al grado de modificación del CVR después de 9 meses de la cirugía bariátrica. Esta modificación del CVR se determinó como una reducción del CIMT 10% o bien dos veces el incremento del FMD, como se muestra en el **Cuadro 7**. Se puede observar que la edad más temprana, así como concentraciones bajas de triglicéridos, así como elevación de ALT fueron los factores asociados con una modificación significativa de CIMT y FMD respectivamente.

**Cuadro 7. Población estudiado de acuerdo a su Riesgo Cardiovascular (n=40)**

	Reducción CIMT		Incremento FMD	
	≥10% reducción (n=28)	<10% reducción (n=12)	2-inc. FMD (n=25)	Sin 2-inc. FMD (n=15)
Edad (años)	<b>41.0 (29.7, 45.5)*</b>	48.5 (41.3, 53.2)	42.0 (35.7, 54.2)	47.0 (41.0, 53.0)
Hombres	6.0 (21.4)	4.0 (33.3)	7.0 (28.0)	4.0 (26.7)
Peso (kg)	125.0 (114.5, 136.6)	123.0 (106.0, 144.0)	125.5 (109.0, 142.5)	123.0 (117.0, 140.0)
Estatura (cm)	166.5 (160.0, 176.3)	161.0 (155.5, 168.5)	163.5 (158.5, 170.3)	161.0 (155.5, 169.0)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	43.5 (38.8, 49.3)	45.1 (41.3, 52.4)	44.4 (40.8, 48.1)	47.6 (41.4, 52.2)
PA (cm)	133.0 (124.5, 137.5)	132.5 (122.0, 144.6)	133.0 (121.5, 137.5)	135.0 (124.5, 146.5)
Comorbilidades				
HAS	13 (46.4)	5 (41.7)	10 (40.0)	7 (46.6)
HAS + t2DM	4 (14.3)	2 (16.7)	3 (12.0)	4 (26.6)
HAS + Dislip	3 (10.7)	1 (8.3)	3 (12.0)	1 (6.7)
+ t2DM				
Dislip	1 (3.6)	1 (8.3)	1 (4.0)	1 (6.7)
t2DM	1 (3.6)	0 (0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Ninguna	6 (21.4)	3 (25.0)	8 (32.0)	1 (6.7)
Fenotipo				
Metabólico				
MHO	10 (35.7)	4 (33.3)	10 (40.0)	6 (40.0)
MUO	18 (64.3)	8 (66.7)	15 (60.0)	9 (60.0)
Glucosa	106.5 (94.0-116.3)	99.5 (92.8-109.3)	98.0 (89.0-116.0)	101.0 (94.5-109.0)
(mg/dL)				
Triglicéridos	123.0 (76.8-169.3)	117.0 (85.0-192.0)	<b>112.0 (82.0-145.0)*</b>	158.0 (89.5-231.5)
(mg/dL)				
Colesterol	189.5 (153.3-205.5)	172.5 (138.0-197.5)	172.0 (139.0-197.0)	189.5 (163.5-210.8)
(mg/dL)				
HDL-c (mg/dL)	38.5 (33.8-51.2)	41.5 (33.3-51.9)	42.0 (35.3-52.4)	35.0 (31.7-49.5)
LDL-c (mg/dL)	119.5 (88.1-138.7)	102.5 (86.9-129.2)	104.6 (87.3-132.0)	108.5 (89.7-131.4)
AST (U/L)	25.5 (19.8-32.0)	28.5 (23.0-36.5)	30.0 (23.0-40.0)	26.5 (20.0-29.0)
ALT (U/L)	25.0 (21.5-47.0)	34.5 (24.0-49.0)	<b>42.0 (21.0-61.0)*</b>	26.5 (22.5-39.0)
Insulina	26.4 (13.2-43.6)	24.8 (21.2-39.1)	26.4 (18.4-40.5)	23.9 (18.5-37.4)
(mUI/L)				
Hb <sub>A1c</sub> (%)	5.9 (5.6-6.6)	5.9 (5.6-6.5)	5.9 (5.4-6.5)	5.9 (5.7-6.2)
Riesgo				
Aterogénico				
CIMT			-	-
pre-cirugía	<b>0.9 (0.8, 1.0)*</b>	0.7 (0.6, 0.8)	-	-
post-			-	-
cirugía	<b>0.5 (0.4, 0.7)*</b>	0.8 (0.7, 1.0)		
% de	<b>33.7 (20.9, 64.6)*</b>	-18.3 (-30.3, -6.48)		
reducción				
FMD				
pre-cirugía	-	-	<b>8.0 (4.2, 14.3)*</b>	-3.7 (-17.6, 3.0)
post-	-	-		
cirugía	-	-	<b>34.6 (23.2, 40.0)*</b>	13.7 (4.0, 27.0)
% de			<b>243.6 (112.0, 587.5)*</b>	-207.4 (-1354.0, -60.1)
incremento				

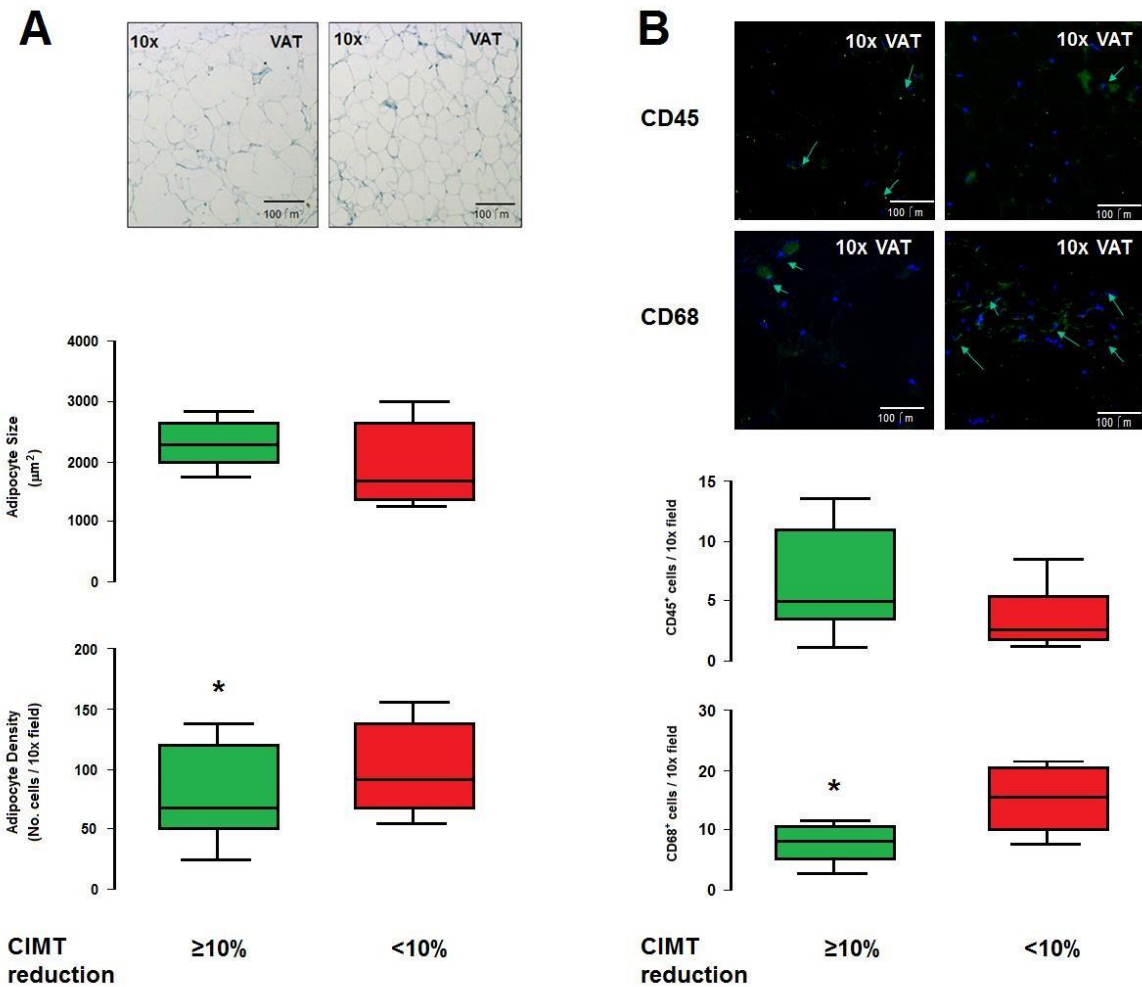
Los datos cualitativos se muestran como n(%) y las variables continuas como mediana (IQR, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>). Abreviaturas: CIMT, Grosor de la Intima Media Carotídea; FMD, Dilatación Mediada por Flujo; IMC, Índice de Masa Corporal; PA, Perimetro Abdominal; HAS, Hipertensión Arterial; t2DM, Diabetes Mellitus tipo 2; Dislip, Dislipidemia; MHO, Obeso Metabólicamente Sano; MUO, Obeso Metabólicamente Enfermo; HDL, Lipoproteína de Alta Densidad; LDL, Lipoproteína de Baja Densidad; AST, Aspartato AminoTransferasa; ALT, Alanino AminoTransferasa; Hb<sub>A1c</sub> Hemoglobina Glicada. (\*) p<0.05, T de student a dos colas.

En estos grupos se compararon los diferentes mediadores de daño vascular. Se encontró que la reducción de CIMT se asoció con una concentración más baja de VEGF-A (6.20 pg/mL [1.22, 19.23] *vs* 1.59 pg/mL [1.01, 2.66];  $p < 0.01$ ), una densidad menor de adipocitos provenientes del VAT (100 cels/campo [70, 130] *vs* 80 cels/campo [50, 120];  $p < 0.05$ ), acompañados de una infiltración más baja de células CD68+ y más alta de MDA (18 cels/campo [10, 21] *vs* 8 cels/campo [6, 10];  $p < 0.05$ , y 313.7 ng/mL [202.5, 458.2] *vs* 405.7 ng/mL [260.3, 668.1];  $p < 0.05$ ), (**Cuadro 8** y **FIGURA 14**). Por otro lado, solo los adipocitos de tamaño menor provenientes del VAT estuvieron relacionados con un FMD más elevado.

**Cuadro 8. Mediadores Pro-inflamatorios, factores pro-oxidantes y modificación del RCV (n=40)**

	Reducción de CIMT		Incremento del FMD	
	<u>≥10% reducción (n=28)</u>	<u>&lt;10% reducción (n=12)</u>	<u>Inc. 2 veces FMD (n=25)</u>	<u>Sin Inc. 2 veces FMD (n=15)</u>
Adiponectina (pg/mL)	25.5 (20.1- 29.1)	27.9 (24.5 - 28.8)	26.6 (22.8 - 28.8)	25.6 (22.4 - 27.1)
Leptina (ng/mL)	37.8 (24.3 - 52.6)	43.0 (34.4 - 56.2)	42.1 (19.9 - 52.6)	41.8 (34.9 - 52.9)
Resistina (ng/mL)	7.2 (6.3 - 8.2)	7.5 (7.0 - 8.1)	7.3 (5.6 - 8.2)	7.5 (6.4 - 8.0)
IL1β (pg/mL)	28.3 (7.3 - 63.5)	31.2 (29.19 - 34.31)	28.7 (24.7- 49.6)	27.4 (7.33 - 35.18)
TNFα (pg/mL)	17.2 (7.3 - 60.7)	24.18 (15.76 - 29.14)	17.9 (4.5 - 30.1)	15.06 (7.33 - 29.16)
VCAM-1 (ng/mL)	0.97 (0.69 - 1.14)	0.83 (0.60 - 1.25)	0.83 (0.60 - 1.10)	0.98 (0.81 - 1.16)
sICAM-1 (ng/mL)	1.14 (0.78 - 1.55)	0.99 (0.73 - 1.28)	1.08 (0.75 - 1.65)	0.90 (0.71 - 1.10)
VEGF-A (pg/mL)	<b>1.59 (1.01 - 2.66)*</b>	6.20 (1.22 - 19.23)	1.69 (0.99 - 4.60)	1.80 (1.25 - 13.09)
Óxido Nítrico (μM/L)	297.6 (205.5 - 313.6)	297.8 (278.3 - 328.2)	303.0 (292.5 - 318.0)	273.3 (204.6 - 327.6)
MDA (nM/mL)	<b>405.7 (260.3 - 668.1)*</b>	313.7 (202.5 - 458.2)	397.4 (208.3 - 642.9)	391.0 (260.3 - 497.2)
AdipS VAT (μm <sup>2</sup> ×10 <sup>-3</sup> )	2.1 (1.9 - 2.5)	1.6 (1.3 - 2.5)	<b>1.8 (1.4 - 2.2)*</b>	2.4 (1.9 - 2.7)
AdipTA VAT (cm <sup>2</sup> )	193.1 (153.7- 254.9)	162.1 (130.6 - 229.0)	170.4 (135.8 - 264.0)	195.7 (148.8 - 260.2)

Los datos cualitativos se muestran como n(%) y las variables continuas como mediana (IQR, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>). Se consideró estadísticamente significativo si  $p \leq 0.05$ . Abreviaturas: IL-1β, Interleucina 1β; TNF α, Factor de Necrosis Tumoral α; VCAM-1, Molécula Vasculare de Adhesión Celular -1; sICAM-1, Molécula Soluble de Adhesión Intercelular-1; VEGF-A, Factor de Vasculare de Crecimiento Endotelial -A; MDA, Malonidialdehído; AdipS, Tamaño de adipocitos; VAT, Tejido Visceral Adipocitario; AdipTA, Area Tisular Adipocitaria. (\*)  $p < 0.05$ , T-test a dos colas.

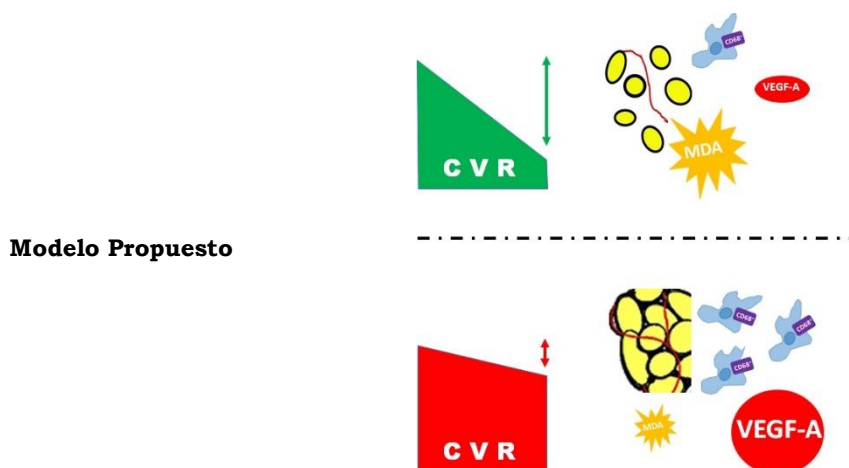


**Figura 14. Tamaño de adipocitos, densidad e infiltrado inflamatorio en tejido adipocitario.** La figura A compara la morfología típica adipocitaria en el VAT (azul de toluidina, microscopia de luz); así como el tamaño de la superficie celular y su densidad (gráfico de bigotes, panel inferior), entre casos quienes presentaron una reducción o no del 10% en el CIMT. **B.** Identificación por inmunofluorescencia de CD45+ y CD68+ que infiltran el VAT, y gráfico de bigotes, panel inferior, que compara la reducción del 10% de CIMT. Se utilizó U de Mann Whitney y prueba T no pareada a dos colas, dependiendo del caso. (\*)=  $p < 0.05$ . Abreviaturas: VAT, Tejido Adiposo Visceral; CIMT, Grosor de la Media Íntima Carotidea.

Un análisis de modelaje estadístico permitió evidenciar posibles interacciones entre los valores más bajos de leptina, el tamaño de los adipocitos del VAT y/o VCAM-1 mostraron una asociación independiente y significativa con la reducción del CIMT; mientras que la interacción entre la leptina, el tamaño de los adipocitos y /o VCAM-1 no mostró una tendencia significativa en la modificación del FMD (**Cuadro 9**).

**Cuadro 9. Asociaciones de acuerdo a la reducción del CIMT e incremento en el FMD**

	10% reducción del CIMT		Incremento de 2x de FMD	
	OR (CI95%)	p	OR (CI95%)	p
<b>Leptina</b>	4.5 (0.7 - 28.1)	0.11	0.30 (0.05 - 1.5)	0.15
<b>Leptina + Tamaño de Adipocito</b>	<b>22.6 (1.3 - 381.2)</b>	<b>0.03</b>	0.28 (0.04 - 2.2)	0.23
<b>Leptina + Tamaño de Adipocito + VCAM-1</b>	<b>23.7 (1.1 - 499.4)</b>	<b>0.04</b>	0.106 (0.01 - 1.64)	0.10
<b>* Modelo 2 Ajustado</b>	<b>33.2 (1.2 - 862.6)</b>	<b>0.03</b>	0.061 (0.01 - 2.83)	0.15



**(\*) Ajustado de acuerdo al sexo y tipo de cirugía. El panel inferior propone un modelo adipo-vascular dinámico** para explicar los efectos de la Cirugía Metabólica sobre el riesgo Cardiovascular, basados en la interacción entre el tamaño de los adipocitos, infiltración local de células CD68+ y de los factores solubles vasculares y mediadores de estrés oxidante durante la reducción del Riesgo Cardiovascular.

### 13. DISCUSIÓN

El número de pacientes analizados en este estudio fue de 40. Dicho cálculo se estimó para una prevalencia de reducción del RCV del 35% de acuerdo a estudios previos [14,15,19], lo que resulta razonable de acuerdo al número de pacientes candidatos a cirugía bariátrica tratados en un año y que cumplen con los criterios de selección. Si bien existen otros estudios con un mayor número de pacientes estudiados y que son sometidos a cirugía bariátrica [17] con una n=96, son pocos los que llegan a superar los 20 pacientes, tal y como lo analiza Mousumi Bose y Julio Texeira [15] al describir el papel de las incretinas en los pacientes con DM2. Respecto a la mayor prevalencia del

sexo femenino en nuestros resultados, la proporción respecto a los hombres es muy similar a la de Nguyen NT, Varela E, Sabio A, et al [17] en donde se observó una prevalencia del 72% de pacientes con sexo femenino y una edad promedio de 43 años, mientras que nosotros obtuvimos una proporción de mujeres de un 75%, con una edad promedio de 44.5 años, por lo que validan de manera externa nuestros resultados respecto al tamaño, la edad y la prevalencia del sexo. De acuerdo a un meta-análisis sobre tendencias en cirugía bariátrica [5], se observan resultados similares respecto a la edad y el IMC. Sin embargo, en cuanto a la prevalencia del tipo de cirugía esta cambia ya que en nuestro estudio se observan únicamente dos tipos de cirugía, manga gástrica (35%) y bypass gástrico en Y de Roux (65%), mientras que en esta misma serie reportada en 2007 no se observa una tendencia clara sobre el tipo de cirugía practicada. Hay que recordar que esto está influenciado por la experiencia del equipo quirúrgico, el lugar en donde se realiza el procedimiento, así como el momento histórico en el cual se llevan a cabo los procedimientos. Podemos tener en mente la primer cirugía metabólica realizada en el 1896, cuando se llevó a cabo una ooforectomía bilateral para revertir de manera temporal las metástasis por cáncer de mama [Boyd, 1897] y posteriormente trasladarnos a 1962/1963 en donde se observó que en las cirugías para tratar úlceras gástricas implicaban la realización de incisiones en el estómago y nervio vago y posteriormente se realizaba una anastomosis con derivación parcial ileal, se observó una reducción en las concentraciones de colesterol (Buchwald, 1964), lo que originó el programa POSCH (estudio enfocado en el control quirúrgico de las hiperlipidemias), en donde se confirmaban los resultados, pero que iban acompañados de diversas alteraciones en la absorción de los micro y macronutrientes, lo que obligó a modificar las técnicas hasta la manera en la cual hoy las conocemos (Buchwald, 1990).

Por otra parte, es de esperarse que el perfil bioquímico de la población estudiada esté alterado, dada las características clínico-demográficas de la muestra. Para poder clasificar el fenotipo de los pacientes se tomaron en cuenta los criterios de NCEP-ATP III para síndrome metabólico, resultando un 35% de pacientes MHO y 65% MUO, lo cual es ligeramente diferente respecto a lo reportado por otros autores (Lavie, 2018) en donde existe una prevalencia del 12 al 17% de pacientes con fenotipo MHO, sin embargo, en otra serie inglesa Caleyachetty et al, mencionan que hasta 2 de cada 3 pacientes son de este fenotipo. Esta diferencia puede explicarse debido a que los criterios de clasificación aún no han sido estandarizados, ya que no todos toman en cuenta al síndrome metabólico como criterio definitorio. De esta manera, propongo estandarizar los criterios para MHO de la siguiente manera:

Todos:

1. IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
2. Perímetro abdominal  $>94$  cm en hombres y  $> 88$  cm en mujeres

SOLO uno de los siguientes parámetros:

1. Concentración de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
2. Concentración de colesterol de alta densidad  $\leq 40$  mg/dL
3. Concentración sérica de glucosa en ayuno  $\geq 100$  mg/dL
4. Presión arterial elevada (TAS  $\geq 130$  mmHg o TAD  $\geq 85$  mmHg)

5. En caso de estar bajo tratamiento para cualquiera de los 4 casos anteriores y que se encuentre bajo un control adecuado, se considerará como MHO.

Una vez definidos los criterios para clasificar a los pacientes de acuerdo al fenotipo en MHO o MUO, los resultados arrojan que el perímetro abdominal es mayor en los MHO con 143.0 cm (125.0 - 153.0) mientras que los MUO tuvieron 126.0 cm (119.0 - 133.0),  $p < 0.04$ , lo cual, como se dijo previamente, no tiene traducción clínica alguna en términos que se asocien a un cambio en el RCV, ya que lo probablemente influya es la manera en la cual este tejido adiposo se almacene en alguno de los dos compartimentos (visceral o subcutáneo). Respecto a los resultados sobre comorbilidades, es de esperarse que debido a la manera en la cual se clasificó a los pacientes haya una mayor prevalencia en los MUO. Una vez que analizamos la disfunción del tejido adiposo de acuerdo al fenotipo metabólico podemos observar que los pacientes con fenotipo MHO en la TAC presentan una distribución de la grasa visceral diferente, observándose cambios estadísticamente significativos (VAT MHO 164.0 cm<sup>2</sup> [151.0 -187.0] *vs.* VAT MUO 245.0 cm<sup>2</sup> [196.0-287.0],  $p=0.005$ ), en donde podemos observar una menor área de tejido graso en los pacientes con fenotipo MHO. La concepción previa con lo cual se consideraba al tejido adiposo como un simple almacén de energía ha ido cambiando, de tal manera que actualmente se le considera un órgano metabólicamente activo, que también interactúa con el sistema inflamatorio y la pared vascular [25]. Respecto al tamaño de adipocitos en VAT, podemos observar que son más pequeños en el fenotipo MHO (adipocitos VAT MHO 3565  $\mu\text{m}$  [3225-3703] *vs.* adipocitos VAT MUO 4044  $\mu\text{m}$  [3511 -4219],  $p=0.04$ , y **Figura 11**). La explicación a esto podría deberse a que, según estudios recientes, existen intrincadas interacciones entre los adipocitos, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina (RAS), que participan en el estado dismetabólico asociado a la obesidad [24,100]. Por tanto, se cree que el tejido adiposo juega un papel importante en el desarrollo de hipertensión y otras complicaciones relacionadas con la resistencia a la insulina. Sin embargo, debe señalarse que los diferentes depósitos de grasa tienen características metabólicas distintas, lo que lleva a diferencias individuales en el impacto de la obesidad sobre el riesgo cardiometabólico [24]. Por su ubicación peculiar, el aumento en el depósito de grasa visceral tiene fácil acceso al hígado a través de la circulación portal, donde podría influir en el metabolismo y promover la resistencia a la insulina. Se ha sugerido que el estado hiperlipolítico del depósito adiposo visceral conduce al suministro de grandes cantidades de ácido graso libre no esterificado (FFA) al hígado. Según la hipótesis de drenaje de FFA, la entrega de FFA al hígado contribuiría a la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) enriquecidas con triglicéridos (TG) [100]. Después de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol, que promueve el

intercambio de TG de VLDL a LDL y el transporte inverso de ésteres de colesterol a VLDL, las partículas de LDL enriquecidas con TG se producen en grandes cantidades. Por la acción de la lipasa hepática, las LDL enriquecidas con TG se vuelven más pequeñas y densas. Sin embargo, cabe señalar que, aunque los modelos animales experimentales apoyan la hipótesis del portal FFA, este tema no está resuelto en humanos. Por ejemplo, aunque se ha informado una correlación entre los niveles de AGL portal y la grasa visceral, la evidencia indica que la mayoría de los AGL administrados al hígado provienen de la circulación sistémica [100]. Por lo tanto, otros factores además de los AGL podrían explicar la relación de la obesidad visceral con los TG hepáticos alterados. En este sentido, la liberación de sustancias proinflamatorias por los grandes adipocitos intraabdominales, combinada con una secreción reducida de una citoquina importante, la adiponectina, también podría contribuir a alterar el metabolismo de las lipoproteínas hepáticas, lo que podría explicar las diferencias entre ambos fenotipos. También pudimos observar que hubo una mayor infiltración de células CD-68[+] en los pacientes con fenotipo MUO, el cual es un marcador presente en los macrófagos (No. de células CD68 [+] MHO 7.0 [3.0-9.5] *vs* MUO 13.0 [10.5-20.2],  $p=0.005$ ). Este fenómeno puede explicarse ya que la acumulación excesiva de grasa en pacientes obesos conduce a cambios significativos en la cantidad y función de células inmunes en el tejido adiposo [101]. La cantidad de macrófagos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos T y los linfocitos B aumentan y, a la inversa, la cantidad de eosinófilos y algunas subpoblaciones de linfocitos T disminuyen en los pacientes obesos. Estos cambios están asociados con el desarrollo de inflamación local y sistémica [102]. La obesidad está asociada con cantidades elevadas de macrófagos en tejido adiposo [101]. Más del 90% de todos los macrófagos en el tejido adiposo se localizan cerca de los adipocitos apoptóticos, los cuales están mutuamente interconectados y crean sincitios, que atrapan los radicales libres de las gotitas de lípidos de los adipocitos. Por lo general, forman células multinucleadas que representan un rasgo morfológico característico de la inflamación crónica [103], rasgo distintivo de los pacientes con fenotipo MUO.

Como se mencionó previamente, el riesgo cardiovascular en este estudio estuvo representado por la dilatación vascular posterior a la isquemia (FMD) así como por el marcador de aterogénesis subclínica (CIMT). Ambos fenotipos tuvieron disminución del RCV pero en proporciones diferentes. Como se puede observar en la **Figura 8**, el FMD de los pacientes MHO era mayor desde un principio ( $p=0.01$ ), lo que seguramente traduce una mejor respuesta a la isquemia. Este efecto ya ha sido descrito en un meta-análisis (Lupoli, 2016), en donde se analizan 10 estudios con un total de 314 pacientes. Varios mecanismos pueden estar involucrados en la mejoría de estos parámetros después de la cirugía bariátrica. En detalle, la cirugía bariátrica es eficaz para reducir los principales factores de RCV como la resistencia a la insulina (al disminuir el peso del paciente), DM2 (disminución de la hiperinsulinemia), HAS (disminución de las resistencias vasculares) e hiperlipidemia (disminución del tejido graso visceral) por lo



que la magnitud de esta reducción supera el efecto de la pérdida de peso. Así que, la cirugía bariátrica ejerce una modulación importante sobre el equilibrio hemostático y fibrinolítico pudiendo reducir el estado de hipercoagulabilidad típico de los pacientes con obesidad [104]. El efecto más significativo se da en el CIMT en el grupo de sujetos MHO, ya que se muestra una reducción significativa 9 meses posteriores a la cirugía bariátrica ( $p < 0.01$ ), lo que traduce un efecto constante pero variable de acuerdo al fenotipo. Este efecto podría deberse a los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, los cuales representan un importante predictor de reducción del CIMT tras cirugía bariátrica. Un efecto similar se pudo observar en un estudio de intervención dietética en donde se observó una disminución del CIMT después de 2 años y que fue mediado por la reducción de la presión arterial asociado con la pérdida de peso [105]. La magnitud de dicho cambio se analiza en la **Figura 9**, en donde se observa una reducción de  $\approx 70\%$  en el fenotipo MHO, a diferencia del MUO, el cual también disminuye, pero en menor proporción  $\approx 20\%$  ( $p < 0.05$ ). También podemos observar, siguiendo esta línea de pensamiento, que existe una mayor prevalencia de sujetos que presentaron una respuesta adecuada al tratamiento al tener un CIMT  $< 0.648$  mm, valor ajustado para la población latinoamericana en el grupo MHO (**Figura 10**). Una limitación de este estudio fue que no contamos con la concentración de c-LDL, ya que se ha descrito que a mayor concentración, la disminución del CIMT es menor [104]. En general, nuestros datos sugieren un claro efecto cardioprotector de la cirugía bariátrica a través de sus efectos beneficiosos subclínicos sobre la aterosclerosis y sobre la función endotelial. De hecho, CIMT y FMD son predictores independientes de eventos vasculares futuros [84-94]. En particular, la presencia de aterosclerosis carotídea, evaluada por las mediciones de CIMT pueden indicar que otros vasos también pueden estar afectados por este proceso [84]. Además, el CIMT está asociado con factores de riesgo vascular tradicionales y no tradicionales [87] y se ha encontrado que aumenta desproporcionadamente en pacientes con trastornos metabólicos [83, 84]. El FMD al reflejar la función endotelial, representa otro marcador importante de aterosclerosis temprana [89,90] y predice la extensión y la gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias [92].

Una vez establecido lo anterior, se decidió clasificar a los grupos de acuerdo a la reducción de su riesgo cardiovascular (definido como una reducción de más del 10% del CIMT o bien con un aumento en dos veces la medición basal de su FMD), sin importar el fenotipo metabólico. De esta manera, observamos que ciertos marcadores de estrés oxidante, como las concentraciones de MDA fueron menores en los pacientes que tuvieron una reducción significativa de su riesgo cardiovascular, específicamente en CIMT. Esto puede tener una explicación molecular, ya que se considera que el estrés oxidante juega un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis, DM2, enfermedades neurodegenerativas, e incluso del envejecimiento [106-110]. En el estrés oxidante, representado en nuestro estudio por el MDA, las especies reactivas de oxígeno

se acumulan e inducen oxidación de sustratos orgánicos, incluidos los lípidos y carbohidratos [108-110]. Los productos secundarios del resto carbonil como el MDA, el glioxal (GOX) y el metilglioxal se forman durante la oxidación de los radicales libres. El MDA se forma preferentemente a partir de lípidos insaturados, mientras que la oxidación de glucosa y otros carbohidratos conduce a la formación de GOX, un homólogo de MDA [108-110]. La acumulación de estos compuestos de dicarbonilo puede ser peligroso porque sus grupos aldehído pueden reaccionar con grupos amino libres de biopolímeros que producen enlaces cruzados inter e intra moleculares de tipo base de Schiff [106-107]. Estos procesos pueden afectar las funciones biológicas de los complejos supramoleculares. Los productos de tipo base de Schiff también se forman con la interacción de aldehídos con fosfolípidos que contienen grupos amino como la fosfatidiletanolamina, la cual forma parte de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las membranas biológicas [108, 109]. El MDA y el GOX se acumulan de manera activa durante la aterosclerosis que acompaña a la dislipidemia [106, 107]. Podemos realizar el efecto traslacional que esto implica, ya que como se dijo previamente, la reducción del CIMT no es tan notorio cuando existen niveles elevados de c-LDC en sangre, lo que probablemente sea ocasionado por el estrés oxidante que genera el MDA y el GOX. Respecto a las adipocinas, específicamente a los niveles de adiponectina, observamos que los pacientes que tuvieron una reducción de su riesgo cardiovascular representado por CIMT tuvieron una concentración más alta de esta. Este efecto, ya se había observado previamente en un estudio clínico controlado llamado Sujetos Obesos Suecos (*Swedish Obese Subjects, SOS*), publicado en el 2014 en donde participaron 3299 pacientes, la mitad de ellos sometidos a cirugía bariátrica y a los cuales se les dio seguimiento durante 2 años [114]. Se sabe que la adiponectina tiene efectos anti-inflamatorios, sensibilizantes a la insulina y ateroprotectores en los roedores [115]. A pesar de que las concentraciones de adiponectina tienen concentraciones reducidas en la obesidad, su papel en los humanos es mucho más compleja [116]. Existe una asociación inversa entre las concentraciones de adiponectina y el riesgo de DM2 [117], sin embargo, su asociación con los eventos cardiovasculares aún parecen ser controversiales [118-119]. La relación inversa entre la adiponectina y el riesgo cardiovascular podría ser biológicamente plausible ya que la adiponectina ha demostrado la disminución de la expresión de las moléculas de adhesión en las moléculas endoteliales, reduciendo así la unión de monocitos, activando la óxido nítrico sintasa, estimulando la migración de células endoteliales, su diferenciación y supervivencia, y, finalmente, disminuyendo la formación de lesiones ateroscleróticas [115]. Los datos divergentes encontrados en la literatura respecto a que si la adiponectina es cardioprotectora probablemente se deban a las diferencias en las definiciones de los resultados, lo que puede incluir a la mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio e ictus. De la misma manera que el estudio SOS, el cual encontró que las concentraciones basales de adiponectina y sus cambios posteriores a 2 años se asociaron de manera

inversa con el riesgo de desarrollar DM2 e infarto del miocardio, nosotros observamos que los niveles más altos de adiponectina estuvieron asociados a una mejoría del RCV evaluado 9 meses después (**Figura 12**). Respecto a las estructuras vasculares, encontramos que los pacientes que presentaron una disminución significativa en su riesgo cardiovascular y expresado en este caso nuevamente por el CIMT, observamos hubo un menor número de vasos (CD34 +), a diferencia de los que no presentaron una reducción significativa del RCV. Recientemente se publicó un estudio [116] en el cual se reporta que existen algunos factores angiogénicos circulantes que se encuentran elevados respecto a sujetos sanos, previo a la intervención quirúrgica, como lo son angiopoyetina 2 (ANG 2) ( $p < .05$ ), factor estimulante de crecimiento de las colonias de los granulocitos (G-CSF) ( $p < .05$ ), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) ( $p < .01$ ), molécula de adhesión plaquetaria a la célula del endotelio (PECAM-1) ( $p < .01$ ), y el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) ( $p < .05$ ). Este estudio concluyó que la cirugía bariátrica induce un cambio en los niveles circulantes de los marcadores de angiogénesis en pacientes obesos, el cual depende de la cantidad de pérdida de peso. Existe otro estudio en donde solo se evaluó la presencia de CD34 en el tejido adiposo (ambos compartimentos). Hasta el momento nuestro estudio es el único que evalúa la presencia de este marcador como factor predictor de disminución de RCV en CIMT. Nuevamente observamos que los pacientes que tuvieron una disminución significativa de su RCV fueron aquellos que tuvieron una menor infiltración de CD68+, marcador presente en los macrófagos. Este fenómeno puede explicarse tal y como se describió previamente en cuanto a que la acumulación excesiva de grasa en pacientes obesos conduce a cambios significativos en la cantidad y función de células inmunes en el tejido adiposo [101]. La cantidad de macrófagos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos T y los linfocitos B aumentan y, a la inversa, la cantidad de eosinófilos y algunas subpoblaciones de linfocitos T disminuyen en los pacientes obesos. Estos cambios están asociados con el desarrollo de inflamación local y sistémica [102]. Debido a lo anterior, nuestros resultados sugieren que la densidad vascular en el tejido adiposo y el VEGF-A son esenciales para predecir la reducción del RCV después de la cirugía bariátrica. En este contexto, el patrón vascular intrínseco y el metabolismo graso pueden influir en el RCV por diferentes mecanismos: 1) la inflamación es una respuesta biológica de los tejidos vascularizados, que se considera un factor fisiopatológico clave de riesgo cardiometabólico en la población con obesidad [26]; mientras que en estudios experimentales se ha demostrado una estrecha relación entre la vascularización y el tejido adiposo [27]; 2) estudios recientes han informado que la expresión de VEGF en el tejido adiposo o el patrón de vascularización están relacionados con la disfunción del tejido adiposo observada en la obesidad y la resistencia a la insulina [28-30]; 3) las características de vascularización pueden estar relacionadas con la infiltración grasa de las células inflamatorias, lo que lleva a la liberación de mediadores proinflamatorios [31,33]; particularmente, de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 pueden estimular la

producción hepática de proteína C reactiva; 4) Los ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo pueden alcanzar la circulación portal debido a un alto recambio de lípidos, lo que conduce a una síntesis estimulada de VLDL, aumento de la gluconeogénesis y reducción del aclaramiento de insulina [10, 33].

Tomados en conjunto, nuestros resultados sugieren un modelo mecanicista donde el tejido adiposo, el patrón vascular intrínseco y los factores angiogénicos interactúan activamente durante la modificación del RCV después de la cirugía bariátrica (Cuadro 9, panel inferior), que se apoya en los resultados del análisis del modelo de regresión realizado (Cuadro 9, Panel superior). Asimismo, aquí se propone un papel potencial de factores tales como biomarcadores de RCV útiles entre la población con obesidad, y se apoya en metaanálisis ya publicados [34, 35].

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utiliza un enfoque traslacional / longitudinal para estudiar la obesidad en la población mexicana. Sin embargo, conviene tener en cuenta algunas limitaciones, como 1) el tamaño de muestra limitado y la heterogeneidad de los sujetos en cuanto al fenotipo de riesgo metabólico, ya que el grupo de estudio estuvo constituido predominantemente por pacientes con fenotipo MUO. Además, 2) habría sido deseable una comparación del patrón vascular entre el tejido adiposo subcutáneo y visceral.

## **14. CONCLUSIONES**

La modificación del RCV se observó en ambos fenotipos metabólicos, sin embargo, los pacientes con fenotipo MHO tuvieron una disminución significativamente mayor comparados con los pacientes MUO. Existieron diversos factores que influyeron en dicha modificación, sin embargo, específicamente en el CIMT, esta disminución se asoció a una menor área de VAT, así como un con menor tamaño de adipocitos, menor estrés oxidativo (MDA) y mayor concentración de adiponectina, y un menor número de vasos (CD 34 +) y macrófagos (CD68+) infiltrados en VAT. Los biomarcadores de adiposidad como el tamaño de los adipocitos, el patrón de vascularización del tejido adiposo, la leptina plasmática y el VEGF-A pueden predecir la reducción del RCV después de la cirugía bariátrica.

El CIMT mostró reducción significativa 9 meses posteriores a la bariátrica en ambos fenotipos metabólicos, sin embargo, en el fenotipo MHO se asoció a una mayor reducción, así como también mostró una mayor prevalencia en el grupo con un CIMT <0.68 cm. La prevalencia de comorbilidades sigue siendo mayor en los pacientes que tienen un fenotipo MUO.

## 15. REFERENCIAS

1. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Migrenne S, Fioramonti X, Pillot B, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell metab.* 2008;8:201 211.
2. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after roux-en-y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2007;30:1709 1716.
3. Ye Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-y gastric bypass. *Ann surg.* 2007;246:780 785.
4. Guidelines for reporting results in bariatric surgery: standards committee, American Society for Bariatric Surgery. *Obes surg.* 1997;7:521 522.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007; 142:621 32.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen, Pories W, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724 1737.
7. Buchwald H. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg.* 2005;200:593 604.
8. Hess DS; 2004 Abs Consensus Conference. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:329 333.
9. Leibson CL, Williamson DF, Melton LJ, Palumbo PJ, Smith SA, et al. Temporal trends in bmi among adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1584.
10. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, et al; Swedish obese subjects study scientific group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351:2683 2693.
11. Schernthaner G, Morton JM. Bariatric surgery in patients with morbidobesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(suppl 2):s297 s302.
12. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-y gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2010;33:1438 1442.
13. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2479 2485.
14. Bose M, Olivan B, Teixeira J, Pi-Sunyer Fx, Laferrere B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? *Obes Surg.* 2009;19:217 229.

15. Brolin RE, Kenler HA, Wilson AC, Kuo PT, Cody RP. Serum lipids after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes*. 1990;14: 939 950.
16. Brolin RE, Bradley LJ, Wilson AC, Cody RP. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:464 469.
17. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-y gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2006;203:24 29.
18. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000;10: 428 435.
19. Gleysteen JJ, Barboriak JJ, Sasse EA. Sustained coronary-risk-factor reduction after gastric bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:774 778.
20. Gleysteen JJ. Results of surgery: long-term effects on hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(suppl):591s 593s.
21. Cowan GS jr, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg*. 1998; 22: 987 992.
22. Dixon JB, OBrien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obes Res*. 2002;10:903 910.
23. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, Endler G, Dunky A, et al. Improvement of insulin resistance and early atherosclerosis in patients after gastric banding. *Obes Res*. 2004;12:284 291.
24. Despres JP, Poirier P, Bergeron J, Tremblay A, Lemieux I, Alméras N. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2008;10(suppl b):b24 b33.
25. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009;53:577 584.
26. Aigner F, Patsch Jr. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:659 662.
27. Kopp HO, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 1042 1047.
28. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, Dunky A, Rosen HR, Wolf H, et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:355 361.
29. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta jr, Fernandez-Escalante C, Garcia-Unzueta MT, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:316 322.

30. Zagorski SM, Papa NN, Chung MH. The effect of weight loss after gastric bypass on creactive protein levels. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1:81 85.
31. Kopp HP, Krzyzanowska K, Mohlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes* . 2005;29:766 771.
32. Holdstock C, Lind L, Engstrom BE, Sundbom M, Larsson A, Karlsson FA. CRP reduction following gastric bypass surgery is most pronounced in insulin-sensitive subjects. *Int J Obes*. 2005;29:1275 1280.
33. Serra A, Granada ML, Romero R, Bayes B, Canton A, Bonet J, Rull M, et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr*. 2006;25:400 408.
34. Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Krzyzanowska K, Satler M, et al. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte chemoattractant- protein-1 in morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16:709 715.
35. Vilarrasa N, Vendrell J, Sanchez-Santos R, Broch M, Megia A, et al. Effect of weight loss induced by gastric bypass on proinflammatory interleukin-18, soluble tumour necrosis factor- $\alpha$  receptors, c-reactive protein and adiponectin in morbidly obese patients. *Clin Endocrinol*. 2007;67:679 686.
36. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:483 490.
37. Iannelli A, Anty R, Piche T, Dahman M, Gual P, Tran A, Gugenheim J. Impact of laparoscopic roux-en-y gastric bypass on metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance in super versus morbidly obese women. *Obes Surg*. 2009;19:577 582.
38. Agrawal V, Krause KR, Chengelis DL, Zalesin KC, et al. Relation between degree of weight loss after bariatric surgery and reduction in albuminuria and c-reactive protein. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:20 26.
39. Klein S, Wadden T, Sugerman HA. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology*. 2002;123:882 932.
40. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, et al. Non-alcoholic steatohepatitis clinical research network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41: 1313 1321
41. Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1993;92:91 98.
42. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest*. 1983;72:1737 1747.
43. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest*. 1995;95: 158 166.

44. Shoelson SE, Goldfine AB. Getting away from glucose: fanning the flames of obesity-induced inflammation. *Nat Med.* 2009;15:373-374.
45. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery.* 2004;135:48-58.
46. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:1564-1572.
47. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million americans. *JAMA.* 1978;240:1607-1610.
48. Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension.* 2000;36:531-537.
49. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and -resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res.* 2001;24:371-376.
50. Harte AL, McTernan PG, McTernan CL, Crocker J, Starcynski j, et al. Insulin increases angiotensinogen expression in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:462-467.
51. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:807-825.
52. Andronico G, Cottone S, Mangano MT, Ferraro-Mortellaro R, Baiardi G, et al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:239-242.
53. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension.* 2004;43: 518-524.134.
54. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension.* 2004;43:358-363.
55. Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH, Dreslinski GR, Dunn FG et al. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med.* 1983;98:315-319.
56. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med.* 1981;304:930-933.
57. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an american academy of sleep medicine task force. *Sleep.* 1999;22:667-689.
58. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer Fx, Eckel rh; American Heart Association; Obesity Committee Of The Council On Nutrition, Physical Activity, And Metabolism. Obesity And Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, And Effect Of Weight Loss:



An Update Of The 1997 American Heart Association Scientific Statement On Obesity And Heart Disease From The Obesity Committee Of The Council On Nutrition, Physical Activity, And Metabolism. *Circulation*. 2006;113: 898 918.

59. Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70:921 924.

60. Alpert MA, Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N. Management of obesity cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:225 230.

61. Messerli FH. Cardiopathy of obesity: a not-so-victorian disease. *N Engl J Med*. 1986;314:378 380.

62. Ku CS, Lin SL, Wang DJ, Chang SK, Lee WJ. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol*. 1994;73:613 615.

63. Ashrafian H, Le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008;118:2091 2102.

64. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153:907 917.

65. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:536 543.

66. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and antiinflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40:442 445.

67. Vela D, Buja LM, Madjid M, Burke A, Naghavi M, et al. The role of periadventitial fat in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:481 487.

68. Baker Ar, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5:1.

69. Macmahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass: a randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1986;314: 334 339.

70. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mulekar M, et al. Effect of weight loss on left ventricular diastolic filling in morbid obesity. *Am J Cardiol*. 1995; 76:1198 1201.

71. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE et al. Factors influencing left ventricular systolic function in nonhypertensive morbidly obese patients, and effect of weight loss induced by gastroplasty. *Am J Cardiol*. 1993;71:733 737.

72. McCloskey CA, Ramani GV, Mathier MA, Schauer PR, Eid GM, et al. Bariatric surgery improves cardiac function in morbidly obese patients with severe cardiomyopathy. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:503 507.

73. Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail*. 2008;14:198.

74. Provost E, Madhloum N, Panis L, De Boever P, and Nawrot T. Carotid IntimaMedia Thickness, a Marker of Subclinical Atherosclerosis, and Particulate Air Pollution Exposure: the MetaAnalytical Evidence. *PLoS One*. 2015; 10(5).
75. Diomedi M, Scacciatelli D, Misaggi G, Balestrini S, Balucani C, Sallustio F, et al. Increased Common Carotid Artery Wall Thickness Is Associated with Rapid Progression of Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Neuroimaging* 2014;24:473-478.
76. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid Intimamedia Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jan 20; 129(2): 215-226.
77. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.
78. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intimamedia thickness by Bmode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007;28:2094-101.
79. Shanthi Mendis; Pekka Puska; Bo Norrving; World Health Organization (2011). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. pp. 3-18. ISBN 978-92-4156437-3.
80. Park H, Youn T, Kim H, Kim Y, Sohn D, Oh B, Park Y and Cho G. Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* (2013) 27, 7-12; doi:10.1038/jhh.2011.115; published online 12 January 2012.
81. Paul J, Shaw K, Dasgupta S, and Kanti GM. Measurement of intima media thickness of carotid artery by Bmode ultrasound in healthy people of India and Bangladesh, and relation of age and sex with carotid artery intima media thickness: An observational study. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012 Apr-Jun; 3(2): 128-131.
82. Ingino CA, Kura ML, Machado RA, Pulido JM, Archer MM, C. Herro A, Vila JF, Rodriguez GA, Lylyk K P. Usefulness of the Presence and Type of Carotid Plaque to Predict Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *Rev Argent Cardiol* 2011; 79:139147.
83. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
84. Castellon X and Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 573580.
85. Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et-al.. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations *J Am Coll Cardiol*. 26 (1995), pp. 1235-1241.
86. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*., 44 (2004), pp. 2137-2141

87. Leung DY, Leung M. Non-invasive/invasive imaging: significance and assessment of coronary microvascular dysfunction. *Heart*, 97 (2011), pp. 587-595
88. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al.. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 340 (1992), pp. 1111-1115.
89. Anderson EA, Mark AL.. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 79 (1989), pp. 93-100
90. Laclaustra M, Frangi AF, Garcia D, Boisrobert L, Frangi AG, Pascual I. Detailed exploration of the endothelium: parameterization of flow-mediated dilation through principal component analysis. *Physiol Meas.* , 28 (2007), pp. 301-320
91. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJP, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 31 (2010), pp. 2854-2861
92. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE.. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.*, 4 (2008), pp. 647-652.
93. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg*. 2013 Mar;23(3):414-23.
94. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg*. 2000 Jun;10(3):233-9.
95. The impact of bariatric surgery on the resolution of obstructive sleep apnoea. Sillo TO, Lloyd-Owen S, White E, Abolghasemi-Malekabi K, Lock-Pullan P, Ali M, Perry A, Robinson SJ, Wadley MS. *BMC Res Notes*. 2018 Jun 14;11(1):385
96. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:626.
97. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. (2012) 366:1577-85.
98. 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 Dec 17;106(25):3143-421.
99. Weiner RA. Indikation und Prinzipien der metabolischen Chirurgie [Indications and principles of metabolic surgery]. *Chirurg*. 2010 Apr;81(4):379-94.
100. Mauriege P, Despres JP, Moorjani S, Prud'homme D, Lamarche B, Bouchard C, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ. Abdominal and femoral adipose tissue lipolysis and cardiovascular disease risk factors in men. *Eur J Clin Invest*. 1993; 23: 729-740.
101. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-84.

102. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med* 2013;19:487- 500.
103. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46:2347-55.
104. Lupoli R, Milone M, Di Minno A, Maietta P, Ambrosino P, Musella M et al. Haemostatic and fibrinolytic changes in obese subjects undergoing bariatric surgery: the effect of different surgical procedures. *Blood Transfus* 2015; 13: 442–447.
105. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010; 121: 1200–1208.
106. Lankin VZ, Tikhaze AK (2003) Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: Tomasi A, 84 *Mol Cell Biochem* (2014) 396:79–85 123
107. Ozben T, Skulachev VP (eds) Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects, vol 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam, pp 218–231.
108. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI et al (2007) Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry (Mosc.)* 72(10):1081–1090.
109. Steinberg D, Witztum JL (2010) Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:2311–2316.
110. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG et al (2010) Aldehydedependent modification of low density lipoproteins. In: Rathbound JE (ed) *Handbook of lipoprotein research*. NOVA Sci. Publish., Inc., New York, pp 85–107.
111. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Nedosugova LV (2011) The influence of glucose on free radical peroxidation of low density lipoproteins in vitro and in vivo. *Biochem (Mosc.) Suppl Ser B* 5:284–292.
112. Donato H (1981) Lipid peroxidation, crosslinking reactions, and aging. In: Sohal RS (ed) *Age pigments*. Elsevier, Amsterdam, pp 63–81.
113. Lankin VZ (2003) The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds) Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects, vol 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam, pp 8–23.
114. Herder C, Peltonen M, Svensson PA, Carstensen M, Jacobson P, Roden M, Sjöström L, Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care*. 2014 May;37(5):1401-9. doi: 10.2337/dc13-1362. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24574342.
115. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97

116. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia: cause or consequence of human “insulin resistance”? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1544–1554.
117. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for “reverse epidemiology”. *Horm Metab Res* 2007;39:1–2.
118. Sattar N, Nelson SM. Adiponectin, diabetes, and coronary heart disease in older persons: unraveling the paradox. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3299–3301.
119. Savopoulos C, Michalakis K, Apostolopoulou M, Miras A, Hatzitolios A. Adipokines and stroke: a review of the literature. *Maturitas* 2011;70:322–327

## 16. ANEXOS

### 15.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (pacientes cirugía bariátrica)

Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente yo: \_\_\_\_\_, (la siguiente información será confidencial) con número de expediente \_\_\_\_\_, con \_\_\_\_\_ domicilio en \_\_\_\_\_, e-mail \_\_\_\_\_ (si procede) \_\_\_\_\_, autorizo mi participación en el proyecto de investigación titula : P a b c a c b c mayor beneficio cardiovascular de la cirugía bariátrica. El objetivo de este estudio es estudiar la asociación entre beneficio cardiovascular del paciente obeso postcirugía bariátrica con algunos procesos metabólicos que ocurren en la grasa corporal.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder algunas preguntas de naturaleza clínico-demográfica, un examen cardiovascular que incluye medición de índice tobillo-brazo (se hace tomando la presión en brazo y pierna), un estudio de tomografía y un ultrasonido de cuello (análisis de grosor de la media íntima carotídea), además de una muestra de sangre. Mi participación también incluye que durante la cirugía anti-obesidad para la que estoy programado (y que se realizará aunque yo no participe en este proyecto), los investigadores obtengan 1-2 cm<sup>3</sup> de grasa subcutánea, 1-2 cm<sup>3</sup> de grasa pre-peritoneal (visceral) y una muestra de 1 cm<sup>3</sup> de tejido hepático, que no afectará el curso de mi cirugía. Cuando me den de alta del hospital también acepto acudir a evaluaciones trimestrales hasta un periodo de 9 meses después de la cirugía, donde se determinará:

- 1) Escalas pronósticas de mortalidad cardiovascular. Por los Drs. Moises Ortíz y Juan Suárez Cuenca, basados en cálculo de probabilidad con variables como edad, genero, co- b a , c. a ca a F a a SCORE. L a : D I a c C ca, CMN 20 N b , ISSSTE.
- 2) Determinación de marcadores séricos de disfunción endotelial e índice tobillo/brazo. Se determinarán por el Dr. Juan Suárez Cuenca e investigadores asociados, con una muestra de mi sangre se utilizará kits de ELISA comercialmente disponibles y determinación directa presión sistólica en tobillo y brazo, con ayuda de Doppler scan tipo Doptone, respectivamente. Lugar: Laboratorio de Investigación Biomédica y División de Investigación

C ca, CMN 20 N b , ISSSTE.

3) Determinación de aterogénesis subclínica (grosor de la media íntima de carótida). En el Departamento de Imagenología, con la Dra. Julita Orozco y el Dr. Mario Valero. Se colocará el transductor Doppler en el cuello y se localizará la arteria carótida común, entonces se determinará del grosor de la media íntima vascular a 1 cm de la bifurcación carotídea. Se hará la determinación por dos observadores para estimar la correlación inter-observador.

L a : D a a I aa, CMN 20 N b , ISSSTE.

Los beneficios potenciales derivados del presente estudio son evaluar la utilidad de los procesos que ocurren en la grasa para predecir el beneficio cardiovascular después de una cirugía anti-obesidad, así como un diagnóstico más preciso (histología) del estado de salud actual de mi hígado. Ambas evaluaciones tienen repercusiones potenciales en el pronóstico de mi enfermedad. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio. Entiendo que son mínimos y se refieren a molestias durante la toma de muestra de sangre para los análisis o durante la realización de ultrasonido de cuello, sangrado mínimo y controlable durante la cirugía y toma de biopsias, con un riesgo similar a la de cualquier cirugía abdominal. También entiendo que conservo mi derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica.

El investigador principal **Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca o Dr. Moisés Ortíz Fernández**, se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Así mismo, el investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir lo anterior, la base de datos que creará el investigador se utilizará mi número de folio (no aparecerá mi nombre), para identificarme y de esta forma conservar mi anonimato. Datos del investigador principal a los cuales puede comunicarse en caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio: **Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca o Dr. Moisés Ortíz Fernández**, Teléfono de contacto 52005003 Ext. 14634. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito

J , M c D.F.; D I a c B ca, 2 c D . Ca Sa L 502, a A . C acán, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03100. Alternativamente, también podría contactar al **Dr. Abel Archundia García**, quién es el Presidente del Comité de Ética de la Institución, con domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, México D.F.; División de Investigación Clínica y Cirugía, Calle San Lorenzo 502, esquina Av. Coyoacán, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03229. Teléfono 52005003 Ext. 14629.

\_\_\_\_\_  
PACIENTE

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (pacientes cirugía abdominal no bariátrica)**

**Fecha:** \_\_\_\_\_

Por medio de la presente yo: \_\_\_\_\_, (la siguiente información será confidencial) con número de expediente \_\_\_\_\_, con domicilio \_\_\_\_\_ en \_\_\_\_\_, e-mail \_\_\_\_\_ (si

\_\_\_\_\_ procede)

\_\_\_\_\_, a a c a c a c a c a c a c b , ecibirán a c a b a , c a c a : P a b c a c beso con mayor beneficio cardiovascular de la cirugía bariátrica. El objetivo de este estudio es estudiar la asociación entre beneficio cardiovascular del paciente obeso post-cirugía bariátrica con algunos procesos metabólicos que normalmente ocurren en la grasa corporal.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder algunas preguntas de naturaleza clínico-demográfica, un examen cardiovascular que incluye medición de índice tobillo-brazo (se hace tomando la presión en brazo y pierna), un estudio de tomografía y un ultrasonido de cuello (análisis de grosor de la media íntima carotídea), además de una muestra de sangre. Mi participación también incluye que durante la cirugía abdominal para la que estoy programado (y que se realizará aunque yo no participe en este proyecto), los investigadores obtengan 1-2 cm<sup>3</sup> de grasa subcutánea, 1-2 cm<sup>3</sup> de grasa pre-peritoneal (visceral) y una muestra de 1 cm<sup>3</sup> de tejido hepático, que no afectará el curso de mi cirugía. Cuando me den de alta del hospital también acepto acudir a evaluaciones trimestrales hasta un periodo de 9 meses después de la cirugía, donde se determinará:

- 1) Escalas pronósticas de mortalidad cardiovascular. Por los Drs. Moises Ortíz y Juan Suárez Cuenca, basados en cálculo de probabilidad con variables como edad, genero, co- b a , c a c a F a a SCORE. L a : D I a c C ca, CMN 20 N b , ISSSTE.
- 2) Determinación de marcadores séricos de disfunción endotelial e índice tobillo/brazo. Se determinarán por el Dr. Juan Suárez Cuenca e investigadores asociados, con una muestra de mi sangre se utilizará kits de ELISA comercialmente disponibles y determinación directa presión sistólica en tobillo y brazo, con ayuda de Doppler scan tipo Doptone, respectivamente. Lugar: Laboratorio de Investigación Biomédica y División de Investigación Clínica, CMN 20 N b , ISSSTE.
- 3) Determinación de aterogénesis subclínica (grosor de la media íntima de carótida). En el Departamento de Imagenología, con la Dra. Julita Orozco y el Dr. Mario Valero. Se colocará el transductor Doppler en el cuello y se localizará la arteria carótida común, entonces se determinará del grosor de la media íntima vascular a 1 cm de la bifurcación carotidea. Se hará la determinación por dos observadores para estimar la correlación inter-observador. L a : D a a I aa, CMN 20 N b , ISSSTE.

Los beneficios potenciales derivados del presente estudio son conocer la utilidad de los procesos que ocurren en la grasa para predecir el beneficio cardiovascular en pacientes con grados severos de obesidad, así como un diagnóstico más preciso (histología) del estado de salud actual de mi hígado. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio. Entiendo que son mínimos y se refieren a molestias durante la toma de muestra de sangre para los análisis o durante la realización de ultrasonido de cuello, sangrado mínimo y controlable durante la cirugía y toma de biopsias, con un riesgo similar a la de cualquier cirugía abdominal. También entiendo que conservo mi derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal **Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca o Dr. Moisés Ortíz Fernández**, se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Así mismo, el investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir lo anterior, la base de datos que creará el investigador se utilizará mi número de folio (no aparecerá mi nombre), para identificarme y de esta forma conservar mi anonimato. Datos del investigador principal a los cuales puede comunicarse en caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio: **Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca o Dr. Moisés Ortíz Fernández**, Teléfono de contacto 52005003 Ext. 14634. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, México D.F.; División I a c B ca, 2 c D . Ca Sa L 502, a A . C ac . C . D Va , D ac Benito Juárez, C.P. 03100. Alternativamente, también podría contactar al **Dr. Abel Archundia García**, quién es el Presidente del Comité de Ética de la Institución, con domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, México D.F.; División de Investigación Clínica y Cirugía, Calle San Lorenzo 502, esquina Av. Coyoacán, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03229. Teléfono 52005003 Ext. 14629.

**PACIENTE**

**TESTIGO**

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

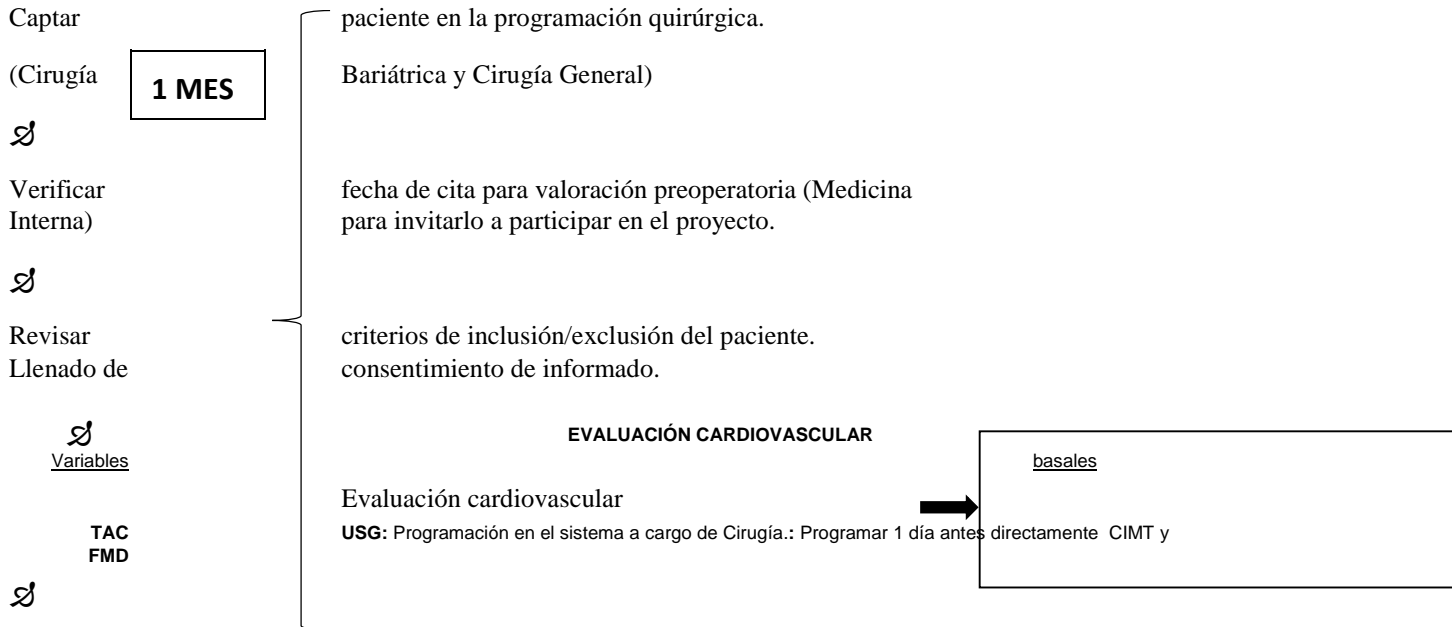
**TESTIGO**

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

**TESTIGO**

Nombre:  
Parentesco:  
Domicilio:

## 15.2 FLUJOGRAMA DE EVALUACIONES



Día de la Cirugía:

- Verificar toma de muestra de tejido adiposo y cuña hepática.
- **AISLAMIENTO ADIPOCITOS y ensayos in vitro**

Llevar 12 tubos:(3 Muestra para congelar, 3 Paraformaldehído 4%, 3 Formaldehído, 3 Medio de cultivo)

✓

Programar consulta de seguimiento post-cirugía a los 9 meses:

**EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR** Programar para TAC, determinación USG Grosor Carotídeo y FMD.



### 15.3 Caracterización del perfil metabólico y riesgo cardiovascular en pacientes obesos post-cirugía bariátrica.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Hombre o Mujer mayor de 18 años.
2. Obeso a b a (IMC  $40 / ^2$ )
3. Candidato a cirugía Bariátrica o Cirugía no Bariátrica:  
Peso máximo 200 kg.   
Perímetro abdominal <160 cm.
4. Firma de aceptación de su participación, mediante consentimiento informado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Medicación con efecto potencial en tejido graso o riesgo cardiovascular en el último mes.
2. Infecciones graves en el último mes.
3. Condiciones inestables clínicamente.
4. Peso > 200 kg.
5. Perímetro abdominal >160 cm.