



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

EFFECTO DE UN TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO PARA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LOS PROCESOS
NEUROPSICOLÓGICOS EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD

T E S I S DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DRA. EMMA ADRIANA CHÁVEZ MANZANERA

TUTOR
DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Comité Tutorial

Dr. Carlos G. Cantú Brito
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

Dra. Martha Kaufer Horwitz
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

Dra. Maura J. Ramírez Flores
Facultad de Psicología
Universidad Nacional
Autónoma de México

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2022



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.

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Efecto de un tratamiento multidisciplinario para pérdida de peso sobre los procesos neuropsicológicos en individuos con obesidad”

Alumno de Doctorado en Ciencias Médicas
Emma Adriana Chávez Manzanera
Aspirante al Grado Académico

Tutor
Dr. Erwin Chiquete Anaya
Doctorado en Biología Molecular en Medicina
Departamento de Neurología¹

Comité Tutorial

Dr. Carlos Cantú Brito
Doctorado en Ciencias Médicas
Jefe del Departamento de Neurología¹

Dra. Martha Kaufer Horwitz
Doctorado en Ciencias de la Salud
Clínica de Obesidad¹

Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores
Doctorado en Psicología
Responsable de la residencia en Neuropsicología Clínica²

Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas¹
Responsable de la entidad y/o campo disciplinario

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

² Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Alejandro

Porque eres mi motor en la vida, el que me inspira a crecer día a día y querer ser mejor persona.

A Carlos David

Porque siempre me has apoyado en mi formación académica, laboral y personal, gracias por ser mi compañero de vida.

A mi madre y hermanos

Por darme apoyo, fuerza y sabiduría en conseguir mis metas en la vida, por todo el amor incondicional que me han dado durante toda mi vida.

A mi tutor y cotutores

Por la paciencia, dedicación y empeño que me ofrecieron para lograr mis objetivos académicos.

ÍNDICE

1.	Resumen.....	9
2.	Antecedentes.....	11
2.1.	Deterioro cognitivo y obesidad.....	11
2.2.	Obesidad, adipocinas y neuroinflamación.....	13
2.3.	Resistencia a la insulina y cognición.....	16
2.4.	Funcionamiento ejecutivo	17
2.5.	Deterioro cognitivo y respuesta a tratamiento dietético.....	18
3.	Planteamiento del problema	20
4.	Justificación.....	20
5.	Hipótesis	21
6.	Objetivos	21
7.	Metodología	22
7.1.	Diseño del estudio	22
7.2.	Selección de los individuos.....	22
7.3.	Criterios de inclusión y exclusión	23

7.4	Descripción de la maniobra	24
7.4.1	Fases del estudio	24
7.4.2.	Primera etapa “Fase de reclutamiento y tamizaje”	24
7.4.3	Segunda etapa “Fase de pérdida de peso”	24
7.4.4	Evaluación basal y a los seis meses de seguimiento	25
7.4.5	Visita de la 2 a las 6 del programa PAPO	27
7.4.6	Frecuencia de las mediciones	29
7.4.7	Exámenes de laboratorio y gabinete	30
7.4.8	Duración de cada fase del estudio	30
7.4.9	Terapias concomitantes permitidas	30
7.5	Definición de la variable desenlace	30
7.6	Criterios de falla y éxito	31
7.7	Tamaño de la muestra	32
7.8.	Métodos de recolección de la información	33
7.8.1	Descripción de los dominios cognitivos de acuerdo con el DSM-V	33
8.	Descripción de las variables	34

8.1	Variables dependientes e independientes	34
8.2	Variables confusoras	36
9.	Análisis estadístico	37
10.	Riesgos y beneficios del estudio	38
11.	Consideraciones éticas.....	38
12.	Resultados	39
13.	Discusión.....	54
14.	Conclusiones	59
15.	Referencias	60
16.	Anexos	68

FIGURAS

Figura 1. Mapa conceptual: relación de obesidad y cognición	Página 19
Figura 2. Diseño del estudio	Página 22
Figura 3. Diagrama de flujo de selección de los individuos del estudio	Página 39
Figura 4. Porcentaje de pérdida de peso al finalizar el programa PAPO	Página 45
Figura 5. Correlaciones de la pérdida de peso y el desempeño cognitivo	Página 52

TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las mediciones	Página 29
Tabla 2. Instrumentos de evaluación neurocognitiva	Página 33
Tabla 3. Descripción de las variables dependientes	Página 34
Tabla 4. Descripción de las variables independientes	Página 35
Tabla 5. Descripción de las variables confusoras	Página 36
Tabla 6. Características sociodemográficas de la población	Página 40
Tabla 7. Características basales antropométricas y bioquímicas de la población	Página 41
Tabla 8. Características clínicas de la población	Página 42
Tabla 9. Características neurocognitivas de la población	Página 44
Tabla 10. Comparación antes y después de los parámetros antropométricos, bioquímicos y psicopatología en los individuos que finalizaron el PAPO	Página 46
Tabla 11. Comparación antes y después de los desenlaces neurocognitivos en los individuos que finalizaron el programa de pérdida de peso	Página 48
Tabla 12. Comparación antes y después del desempeño cognitivo estratificado en las mujeres y hombres que finalizaron el programa de pérdida de peso	Página 49
Tabla 13. Asociación del desempeño cognitivo basal con el éxito en la pérdida de peso a los seis meses de seguimiento	Página 50
Tabla 14. Correlaciones entre el delta del peso perdido con el delta de las puntuaciones de las pruebas cognitivas en grupo con obesidad estratificado de acuerdo con el éxito en la pérdida de peso a los seis meses de seguimiento	Página 53

ABREVIATURAS

APP	Proteína Precursora De Amiloide
BANFE	Batería Neuropsicológica De Funciones Ejecutivas
BHE	Barrera Hematoencefálica
βA	Proteína Beta Amiloide
C-HDL	Lipoproteína De Alta Densidad
C-LDL	Lipoproteína De Baja Densidad
CP	Corteza Prefrontal
DPP4	Enzima Dipeptidil Peptidasa-4
EA	Enfermedad De Alzheimer
ENE-A	Evaluación Neuropsicológica Estándar Para Adultos
EOSS	Sistema de Estratificación De Obesidad De Edmonton
FE	Funciones Ejecutivas
GLP-1	Péptido Parecido Al Glucagón-1
GLUT4	Proteína Transportadora De Glucosa-4
HAD	Escala De Ansiedad Y Depresión Hospitalaria
IL	Interleucinas
IMC	Índice De Masa Corporal
INCMNSZ	Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán
IPAQ	Cuestionario Internacional De Actividad Física
JAK-STAT3	Janus Kinase – Signal Transducer Activator Transcription
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MoCA	Evaluación Cognitiva De Montreal
NGF	Factor De Crecimiento Nervioso O Neurotrofina
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OA	Obesidad Abdominal
OMS	Organización Mundial De La Salud
PAI-1	Inhibidor Del Activador Del Plasminógeno
PAPO	Programa De Atención Al Paciente Con Obesidad
PCR	Proteína C Reactiva
RI	Resistencia A La Insulina
SOCS	Supresor Of Cytokine Signaling
SNC	Sistema Nervioso Central
Stop-BANG	Escala De Evaluación Síndrome De Apnea Obstructiva Del Sueño
TAB	Tejido Adiposo Blanco
TAS-20	Escala De Alexitimia De Toronto-20 Reactivos
TMT-B	Trail Making Test Parte B
TNF	Factor De Necrosis Tumoral
t-PA	Activador Del Plasminógeno

RESUMEN

Efecto de un tratamiento multidisciplinario para pérdida de peso sobre los procesos neuropsicológicos en individuos con obesidad

Marco teórico: Existe evidencia acumulada de la relación que guarda la obesidad con la declinación cognitiva en la senectud. En forma particular, tener sobrepeso u obesidad a lo largo del curso de la vida incrementa el riesgo de desarrollo de demencia de 1.3 a 3.0 veces en comparación con personas delgadas. La adiposopatía se considera uno de los principales mecanismos causales, donde participan factores como la resistencia a la insulina y a la leptina, liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno que producen neuroinflamación, depósitos prematuros de β -amiloide y vasculopatía cerebral. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la pérdida de peso en adultos con obesidad sobre la cognición global y el funcionamiento ejecutivo (FE) después de haber recibido un programa multidisciplinario intensivo para pérdida de peso.

Metodología: En este estudio longitudinal se evaluaron 81 pacientes con obesidad (IMC ≥ 30) quienes cursaron un programa de pérdida de peso multidisciplinario con una duración de 6 meses. Se evaluaron factores sociodemográficos, antropométricos, comorbilidades metabólicas y psicopatología antes y después de recibir el programa de pérdida de peso. La evaluación del desempeño cognitivo global, FE, atención y memoria fue a través de la prueba de tamizaje de deterioro cognitivo leve MoCA (Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés), la batería BANFE (Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas de lóbulos frontales), la batería ENE-A (Evaluación Neuropsicológica Estándar para Adultos) y TMT-B (Trail Making Test part B, por sus siglas en inglés). Se determinó a los seis meses de seguimiento si la pérdida de peso correlacionaba con el incremento en el puntaje cognitivo.

Resultados: La mediana de edad fue de 40 años (RIC 31.5–47), 61% eran mujeres, la mediana de IMC 41.4 (RIC 36.7–45.9). La mayoría de los pacientes tenían comorbilidades

metabólicas (80%) y psicopatología (55.4%). En la evaluación basal, los pacientes tenían puntajes normales en cognición global, FE, atención y memoria de acuerdo con el punto de corte de la batería aplicada. Al finalizar los 6 meses de seguimiento del programa, los pacientes tuvieron un incremento significativo de los puntajes en cognición global ($p=0.0024$), FE y lóbulos frontales ($p=0.0024$), FE auto percibido ($p=0.0024$) y memoria a largo plazo ($p=0.002$). La pérdida de peso presentó una correlación negativa con la velocidad de procesamiento del TMT-B ($r=0.258$, $p=0.026$). En el análisis de regresión logística solo los años de escolaridad predijeron el puntaje del MoCA a los 6 meses de seguimiento. Al comparar el desempeño cognitivo por sexo, en la evaluación basal, las mujeres tuvieron menor rendimiento en el FE autopercebido en comparación con los hombres, pero a la vez, experimentaron un mayor incremento en el puntaje a los 6 meses de seguimiento en cognición global ($p<0.05$), FE-lóbulos frontales ($p <0.001$) y funciones ejecutivas calientes ($p<0.0001$). En cambio, los hombres solo presentaron mejoría en flexibilidad cognitiva ($p=0.01$) y en el puntaje total de la batería BANFE-2 ($p=0.04$). La pérdida de peso en las mujeres presentó una correlación negativa con la corteza prefrontal anterior ($r=0.312$, $p=0.044$), memoria a largo plazo ($r=0.374$, $p=0.001$) y velocidad de procesamiento ($r=0.279$, $p=0.028$).

Conclusiones: Este estudio sugiere que los pacientes con obesidad presentan mejorías en el desempeño cognitivo a los seis meses de seguimiento. La pérdida de peso correlacionó con la mejoría en flexibilidad cognitiva; no obstante, no se encontraron correlaciones significativas en otras tareas cognitivas. La mejoría en el desempeño cognitivo probablemente pudo ser secundario a la intervención multidisciplinaria que recibieron los pacientes; por lo que se requieren futuros estudios para determinar si los pacientes que logran una pérdida de peso $\geq 5\%$ tienen mejoría en la cognición debida principalmente a la pérdida de peso.

ANTECEDENTES

Deterioro Cognitivo y Obesidad

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) >30 ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que, en el año 2016, más de 1.9 billones de personas en el mundo tenían sobrepeso u obesidad, de éstas, 650 millones personas tenían obesidad.¹ Actualmente se reconoce a la obesidad como una de las principales causas de muerte en el mundo, aproximadamente 2.8 millones de personas cada año.¹ La obesidad está asociada con una amplia gama de comorbilidades, tales como, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico, osteoartritis, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, cáncer y otras.²⁻³ En años recientes se ha prestado atención en la relación que la obesidad guarda con el deterioro cognitivo y el desarrollo de demencia. Esta asociación se reportó por primera vez en el año 2003 por Gustafson y cols., que evaluaron el riesgo de desarrollo de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer en una cohorte prospectiva con un seguimiento a 18 años de individuos mayores a 70 años con sobrepeso (IMC ≥ 25), encontrándose que por cada unidad de IMC por arriba de 25 aumentaba significativamente el riesgo de demencia en un 36%, particularmente enfermedad de Alzheimer, independientemente de otras condiciones comórbidas.⁴

En la cohorte Kaiser de California de 10,276 hombres y mujeres con un seguimiento a 27 años, se evaluó la asociación de obesidad de inicio en la adultez (40 a 45 años) y el riesgo de desarrollo de demencia en etapas tardías de la vida. Se encontró que los individuos con obesidad tenían un incremento en el riesgo del 74% de desarrollar demencia (HR 1.74, IC95%, 1.34 a 2.26) y los individuos con sobrepeso tuvieron un riesgo del 35% (HR 1.35, IC95% 1.14 a 1.60) comparado con individuos delgados.⁵ Whitmer y cols., dieron seguimiento a los miembros de esta misma cohorte durante 36 años, encontrando una incidencia general de demencia del 15.9%. En el análisis se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por variables confusoras como son la edad, el sexo, la escolaridad y el estado civil y se estratificó en 5 grupos: grupo control con IMC normal sin obesidad abdominal (OA), grupo con IMC normal y OA, grupo con sobrepeso sin OA y el grupo con sobrepeso y OA; encontrándose un HR de 1.89 (IC95%, 0.98 a 3.81) en el grupo IMC normal con OA, un HR 1.82 (IC95%, 1.57 a 2.12) en el grupo con sobrepeso sin OA un HR de 2.34 (IC95%, 1.82 a 3.02)

en el grupo con sobrepeso y OA, y por último, en el grupo con obesidad por IMC y OA el HR fue de 3.6 (IC95%, 2.85 a 4.55) en comparación con el grupo control.⁶

Sin embargo, en otras cohortes de seguimiento se encontró una relación inversa entre el desarrollo de demencia y la obesidad de inicio tardío (en la senectud). En el proyecto Kame, un estudio de cohorte en población japonesa, se dio seguimiento a 10 años a individuos con un promedio de edad de 71.8 años, los cuales estaban libres de enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia vascular; encontrándose que a mayor IMC basal tuvieron menor riesgo de desarrollar EA (HR 0.56, IC95% 0.33–0.97), también se vio un efecto protector en las personas que tenían un menor grado de disminución de IMC en etapas tardías de la vida (HR 0.37, IC95% 0.14 –0.98).⁷ Barrett y cols., evaluaron una cohorte de adultos mayores con cognición intacta con seguimiento a 20 años y compararon los cambios en el peso en aquellos individuos que desarrollaron EA con aquellos que permanecieron con cognición intacta, encontrando que la pérdida de peso posterior a la visita basal antecedió el desarrollo de demencia aproximadamente de 6 a 10 años antes del debut clínico.⁸ Otros autores han encontrado que por cada unidad de disminución de IMC/año, partiendo de un IMC basal promedio de 27.4, hay un riesgo de 35% de desarrollar Alzheimer comparado contra individuos que no presentaron cambios en el IMC.⁹⁻¹⁰ La disminución del peso corporal en adultos mayores pudiera ser un reflejo indirecto de la alteración en los procesos de neurodegeneración e interrupción de los mecanismos de retroalimentación homeostática en etapas tardías secundario a disfunción hipotalámica, región cerebral crítica en la regulación del peso corporal y metabolismo, lo cual se ha visto afectado comúnmente en EA y demencias relacionadas.¹¹⁻¹²

En una revisión sistemática se evaluaron diferentes dominios cognitivos en adultos de 18 a 65 años con obesidad, con el fin de investigar si la obesidad representaba un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones cognitivas. Se encontró que la obesidad afecta principalmente el dominio de funciones ejecutivas (memoria visoespacial, control inhibitorio y toma de decisiones); sin embargo, se detectaron numerosas limitaciones metodológicas, como estudios con muestras pequeñas, diseños transversales y diferentes criterios de selección, concluyendo que en la actualidad no existe evidencia suficiente que indique una asociación causal entre obesidad y bajo desempeño cognitivo.¹³ Además existen múltiples variables metabólicas, tales como hipertensión arterial sistémica,¹⁴ hipertrigliceridemia¹⁵ y diabetes mellitus¹⁶⁻¹⁷ que se han asociado cada una en forma independiente con dichos resultados.

Obesidad, adipocinas y neuroinflamación

El tejido adiposo blanco (TAB) es un tejido complejo compuesto por una capa de estroma y una capa de adipocitos maduros. El tejido estromal consiste en células madre que derivan a adipocitos o preadipocitos, fibroblastos, vasos sanguíneos y, células nerviosas. El TAB tiene la característica de auto renovarse y la capacidad de diferenciación a lo largo de varias líneas celulares hacia adipocitos, osteoblastos, miocitos, condrocitos, células endoteliales, cardiomiocitos, células parecidas a las neuronas, lo que lo convierte en el órgano con mayor actividad metabólica. Este órgano endocrino secreta más de 300 factores bioactivos que en conjunto se denominan adipocinas. Las adipocinas tienen diferentes funciones en el organismo (balance energético, regulación de la sensibilidad a la insulina, la tensión arterial, sistema inmunológico, sistema hematopoyético, entre otros); junto a este tejido, se suman a la capacidad secretora del tejido adiposo los macrófagos y las células endoteliales.¹⁸

También el TAB secreta gran cantidad de citocinas proinflamatorias “adipocitocinas” (proteína acarreadora de ácidos grasos, resistina, visfatina, adiposina, IL-6, proteína quimio atrayente de monocitos, macrófagos tipo 1 (MCP-1), leptina y citocinas antiinflamatorias: IL-10, factor de complemento 1q/TNF, omentina, macrófagos tipo 2 y adiponectina. No obstante, en la obesidad se encuentra alterada esta homeostasis, con una inclinación de la balanza a un estado pro inflamatorio, secundario a un estrés generado en el adipocito que inicialmente actúa como un sistema de almacenamiento del excedente de energía en forma de triglicéridos, al saturarse este sistema y al no poder compensar con hiperplasia compensatoria, se desarrolla una hipertrofia del adipocito lo que genera estrés del retículo endoplásmico, daño mitocondrial, liberación de especies reactivas de oxígeno, liberación adipocinas inflamatorias, quimiotaxis de células inflamatorias, factores derivados de endotelio, alteración en la cascada de coagulación y en las vías de señalización de la insulina.¹⁹

Adipocinas con rol neuroprotector

La leptina es una hormona de 16 kDa descubierta en 1994,² la cual se correlaciona positivamente con el IMC,²¹⁻²² es secretada por el tejido adiposo, hipotálamo, corteza cerebral y cerebelo,²³ ésta se encarga de generar una respuesta anorexigénica en el hipotálamo. A pesar de que en la obesidad las concentraciones de leptina se encuentran elevadas, no existe una respuesta anorexigénica eficaz; esta resistencia central a la leptina es secundaria al proceso inflamatorio que altera su paso

a través de la barrera hematoencefálica. Otro mecanismo que altera la acción de la leptina es la constante activación del receptor JAK-STAT3, esto causa aumento de la proteína SOCS, encargada de disminuir la expresión del receptor de leptina a nivel de membrana, por consecuencia una supresión en la señalización del receptor.²⁴ A nivel central, la leptina no sólo interviene en la vía anorexigénica, esto se demuestra mediante la amplia distribución de sus receptores en donde ejerce mecanismos que implican la neurogénesis, crecimiento axonal, sinaptogénesis y mejoría en la morfología dendrítica, todas ellas importantes en el establecimiento de vías neuronales entre hipotálamo, hipocampo y algunas vías corticales.²⁵ La leptina mejora la secreción presináptica de los neurotransmisores y la sensibilidad postsináptica en las neuronas del hipocampo, lo cual se traduce en mejoría en la relación del aprendizaje espacial, memoria y cognición.²⁶ Además, tiene un papel en la respuesta inmune;²⁷ este efecto se ejerce mediante receptores de leptina expresados en células inmunitarias, como en células T²⁸ y neutrófilos²⁹ modulando su actividad secretora, así como su capacidad de inducir quimiotaxis, inhibir apoptosis celular y el estrés oxidativo en la mitocondria.³⁰⁻³¹ En modelos experimentales la leptina tiene un efecto neuroprotector en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, disminuyendo la producción de proteína β amiloide (β A) e incrementando la degradación y depuración del β A; así como, una reducción en la fosforilación de proteínas tau.³²⁻³⁵

La adiponectina es una adipocina con capacidad antiinflamatoria, regula el gasto energético en el sistema nervioso central y actúa en procesos metabólicos como la regulación de la glucosa y el catabolismo de ácidos grasos. Sus concentraciones son menores en personas que tienen obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.³⁶ La adiponectina actúa sobre dos tipos de receptores AdipoR1 y AdipoR2 mediando sus efectos a través de AMPK; estos receptores se expresan en el tejido adiposo, ovarios, endometrio y placenta así como, en la microcirculación cerebral, hipocampo, hipotálamo y tallo cerebral.³⁷⁻³⁹ La administración exógena de adiponectina ha demostrado tener efecto protector en contra de la neurotoxicidad inducida por β A bajo condiciones de estrés oxidativo.⁴⁰ En estudios epidemiológicos, la adiponectina ha demostrado tener un efecto paradójico en los individuos con EA que tienen concentraciones mayores en plasma y líquido cefalorraquídeo en comparación con controles;⁴¹⁻⁴² con una relación inversamente proporcional, a mayores concentraciones de adiponectina menor desempeño cognitivo.⁴³

Entre las teorías que explican este fenómeno es que las personas con demencia y edad avanzada tienen concentraciones mayores de adiponectina debido a la pérdida de peso; y las concentraciones altas de adiponectina pudieran generar un grado de resistencia a la adiponectina en el sistema nervioso central (SNC), al igual que sucede con la leptina y la insulina.⁴⁴⁻⁴⁵ Además, el transporte de adiponectina en su forma de alto peso molecular a través de la barrera hematoencefálica no es posible; siendo solo las partículas más pequeñas las que logran cruzar la barrera. La medición de adiponectina se realiza en fracciones totales, por lo que las concentraciones totales no necesariamente proporcionan una medición fidedigna de la interacción entre la adiponectina y el cerebro.⁴⁶

Otras adipocitocinas

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) producido en el tejido adiposo y en el endotelio vascular es el principal factor responsable de la formación de trombos intravasculares al antagonizar las acciones del activador del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa. El PAI-1 también se produce en el cerebro por medio de células de la microglía y astrocitos y puede regular en el sistema nervioso central la apoptosis, migración de la microglía y la supervivencia de neuronas, axones y dendritas.⁴⁷⁻⁴⁸ El factor de crecimiento nervioso o neurotrofina (NGF) es secretado en el tejido adiposo y, al igual que la leptina, es directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo y al perímetro de cintura.⁴⁹ El NGF cruza la barrera hematoencefálica y está relacionado con la supervivencia neuronal, la diferenciación neuronal, el crecimiento de fibras nerviosas y el tropismo. In vitro el NGF inhibe el proceso amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide (APP).⁵⁰ Los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen concentraciones disminuidas de NGF en suero en comparación con controles;⁵¹ en contraste, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) de NGF son mayores en pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con controles sanos.⁵²

Adipocinas inflamatorias

Estudios en roedores también han demostrado que la IL-6 se puede producir en las células de la microglía, astrocitos y células endoteliales de la microcirculación cerebral. El hipocampo es particularmente vulnerable a los efectos adversos de la IL-6, la cual afecta funciones cerebrales, tales como plasticidad sináptica y neurogénesis.⁵³ Estudios en adultos de mediana edad (30 a 54 años), tienen altas concentraciones de IL-6 que están asociadas con una disminución del volumen de sustancia gris en el hipocampo.⁵⁴

Existen otras adipocinas y hormonas que están relacionadas con la cognición y obesidad, ya sea que tengan un papel nocivo o neuroprotector. Por ejemplo, el incremento en la expresión y concentración de MCP-1,⁵⁵ Interleucina-1 (IL-1), proteína C reactiva (PCR)⁵⁶ y la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4),⁵⁷ están asociadas a deterioro cognitivo, así como la disminución de hormonas neuroprotectoras tales como el péptido parecido al glucagón-1 (GLP-1)⁵⁸⁻⁵⁹ e irisina.⁶⁰

Resistencia a la insulina y cognición

La resistencia a la insulina (RI) es un evento primario de causa heterogénea; se define como la disminución de la actividad hipoglucemiante de la insulina a nivel tisular, esta definición varía con respecto a la literatura,⁶¹ sin embargo puede ser clínica y/o bioquímica, también se usa para abarcar patologías con componente metabólico, como diabetes mellitus (DM2), síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica y enfermedad cardiovascular,⁶²⁻⁶³ esto conlleva a una secreción elevada de insulina en forma compensatoria para tratar de mantener la euglucemia.⁶¹ La resistencia a la insulina se genera cuando se altera la señalización del receptor de insulina tanto a nivel del ligando como en las vías intracelulares, las cuales incluyen proteínas, enzimas y factores de transcripción. Son múltiples los mecanismos que intervienen en el desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad; por nombrar algunos está la lipotoxicidad, glucotoxicidad, aumento en citocinas inflamatorias, especies reactivas de oxígeno y productos de glucosilación avanzada.⁶⁴ La resistencia a la insulina también se presenta a nivel del SNC; la insulina en forma fisiológica cruza la barrera hematoencefálica (BHE) de manera regulada y saturable; el transporte es dependiente de concentraciones normales de glucosa. Cuando hay un estado de hiperinsulinemia plasmática crónica, el transporte de insulina en el sistema nervioso central se satura, y, no incrementa en paralelo las concentraciones plasmáticas de insulina.⁶⁵

Los receptores de insulina están localizados en varias áreas cerebrales, principalmente en el gyrus dentado del hipocampo y corteza. En estudios en modelos murinos y en pacientes con EA, la administración de insulina en forma directa o administración intranasal genera un incremento en la memoria.⁶⁶⁻⁶⁷ El efecto benéfico ejercido por la insulina en el cerebro es probablemente a través de la captación y metabolismo de la glucosa en las neuronas. También la insulina regula la producción de acetilcolina, la recaptura de norepinefrina y la expresión de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en las membranas sinápticas.⁶⁸

En estados de resistencia a la insulina a nivel central, existe una disminución de la translocación de proteína transportadora de glucosa-4 (GLUT4) en el hipocampo resultando en una reducción en la actividad metabólica y plasticidad de las neuronas del hipocampo,⁶⁹⁻⁷⁰ así como una disminución en la respuesta anorexigénica de la insulina en el hipotálamo y disminución en la respuesta térmica del área preóptica del hipotálamo, encargada de la activación del tejido adiposo pardo.⁷¹ Estudios longitudinales han identificado un riesgo incrementado de deterioro cognitivo y demencia en pacientes con DM2⁷² y en individuos con resistencia a la insulina sin DM2;⁷³ en ambos casos el riesgo aumentado se observa independientemente de otros factores de riesgo vascular.

Actualmente se reconoce que hay un subgrupo de individuos con obesidad con menor grado de enfermedades cardiometabólicas relacionadas con el exceso de peso y que se han clasificado como obesos “metabólicamente sanos” y cuyo fenotipo tiene una prevalencia que fluctúa de acuerdo con los diferentes estudios de 15 a 30%.⁷⁴⁻⁷⁷ La “teoría de la expansibilidad del tejido adiposo” se ha considerado como un mecanismo compensador del excedente de lípidos en forma de triglicéridos en el tejido adiposo blanco, con un incremento compensatorio a expensas de hiperplasia del adipocito, permaneciendo un adipocito sano y sensible a la insulina. En cambio, cuando existe hipertrofia compensatoria del adipocito, esto podría ser un marcador de falla del adipocito, lo que da como resultado resistencia a la insulina secundaria a la liberación de ácidos grasos libres a otros tejidos como el páncreas, corazón, músculo e hígado generando lipotoxicidad, secundaria a disminución de la oxidación de estos ácidos grasos, liberación de adipocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno.⁷⁸

Funcionamiento ejecutivo

Las funciones ejecutivas (FE) forman parte de un conjunto de mecanismos neuropsicológicos encargados de la regulación de la conducta y la adaptación del organismo ante cambios internos o externos. Las FE son procesos cognitivos superiores o de alto orden que regulan la conducta y el comportamiento dirigido a metas, incluyendo el control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, toma de decisiones, planeación y automonitoreo.⁷⁹ La alteración de las FE podrían afectar la modulación de la conducta alimentaria y el mantenimiento de la obesidad por sí misma, haciendo estas alteraciones un círculo vicioso.⁸⁰ Por este motivo, las FE son esenciales para las

actividades de la vida diaria así como para el desarrollo cognitivo, social y psicológico de los individuos.⁷⁹

Deterioro cognitivo y respuesta a tratamiento dietético

Una de las áreas representativas de la memoria y el aprendizaje es el hipocampo, este es una de las estructuras más sensibles al ambiente externo, en ella se lleva a cabo un fenómeno denominado neurogénesis del hipocampo, la cual es esencial para la regulación cognitiva y emocional durante la edad adulta. Esta área se encuentra expuesta a nutrimentos y factores inflamatorios debido al contacto estrecho con los vasos sanguíneos locales. En estudios en animales y humanos se ha encontrado que las modificaciones en la dieta (restricción energética, ayuno intermitente, suplementos con polifenoles, dieta rica en ácidos grasos polinsaturados) y el ejercicio influyen de manera positiva sobre el aprendizaje, memoria y función cognitiva, es decir sobre el hipocampo.⁸¹ Estudios de intervención a 1 año han reportado que la pérdida de peso intencionada en pacientes con obesidad y deterioro cognitivo leve se asocia a mejoría cognitiva; esto se demostró en un ensayo clínico aleatorizado en 80 pacientes mayores de 60 años con IMC de 35.5 ± 4.4 con deterioro cognitivo leve; 40 pacientes fueron asignados a cuidado médico convencional y a 40 pacientes se les dio asesoramiento nutricional. El grupo que tuvo pérdida de peso intencionada (disminución de IMC 1.7 ± 1.8) presentó mejoría significativa en las funciones cognitivas (memoria, función ejecutiva, cognición global y lenguaje).⁸²

En otro estudio se evaluó la prevalencia de deterioro cognitivo leve en una muestra de 171 pacientes adultos con obesidad mórbida IMC 44.91 ± 6.70 , edad 43 ± 11.2 años, encontrándose que más de la mitad de los pacientes tenían criterios de deterioro cognitivo leve (53%), incluso en pacientes jóvenes y adultos de mediana edad. Dentro del subconjunto de pacientes que fueron sometidos a cirugía bariátrica (88 individuos), la prevalencia de deterioro cognitivo leve disminuyó a los 12 meses posterior a la cirugía en un 48.9% (53.4% a 27.3%).⁸³ Marques y cols., evaluaron el efecto de la cirugía bariátrica en 17 mujeres con edad promedio de 40.5 años e IMC 51.1, sobre la función cognitiva y metabolismo cerebral en forma basal y a los 6 meses posterior a la cirugía bariátrica, y se comparó con un grupo control de mujeres delgadas, pareadas por edad y escolaridad. En la evaluación basal las mujeres con obesidad tenían mayor metabolismo cerebral, especialmente en la circunvolución cingular posterior en comparación con el grupo control ($p=0.04$). A las 24 semanas posteriores a la

cirugía bariátrica, el metabolismo cerebral se igualó en ambos grupos; las mujeres después de la cirugía bariátrica tuvieron mejoría en la función ejecutiva vinculada a la flexibilidad cognitiva, concluyendo en este estudio que el deterioro cognitivo es reversible con la pérdida de peso.⁸⁴

Veronese y cols., realizaron una revisión sistémica y metaanálisis de 13 estudios longitudinales y 7 ensayos clínicos, encontrando que la pérdida de peso por medio de dieta, dieta con ejercicio o cirugía bariátrica genera un impacto positivo en el desempeño cognitivo, principalmente en el dominio de FE, seguido de atención y memoria.⁸⁵

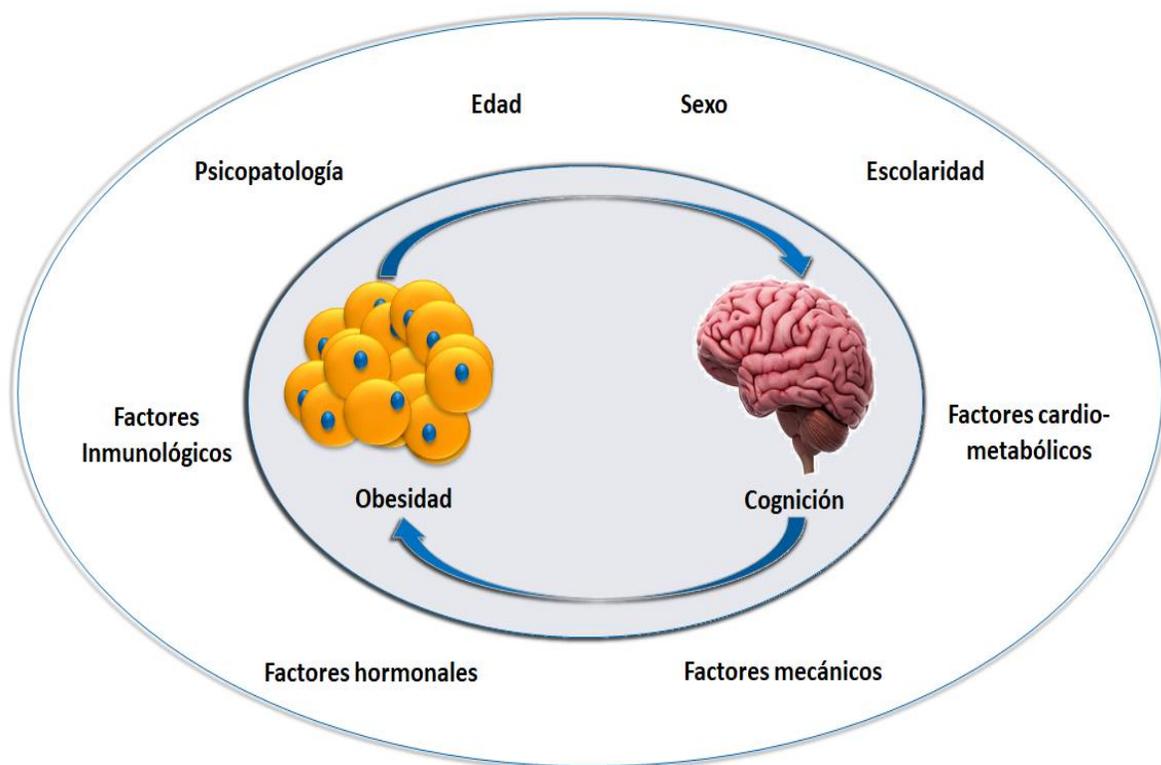


Figura 1. Mapa conceptual. Relación entre obesidad y cognición.

El efecto de la obesidad sobre el desempeño cognitivo es de índole multifactorial, derivado directamente de la adiposopatía e indirectamente de mecanismos y comorbilidades secundarias o empeoradas por la obesidad. A su vez el desempeño cognitivo juega un rol importante en el desarrollo y / o mantenimiento de la obesidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe evidencia acumulada de la relación que guarda la obesidad y el riesgo de declinación cognitiva. En forma particular, tener sobrepeso u obesidad a lo largo de la vida incrementa el riesgo de 1.3 a 3.0 veces el desarrollo de demencia en comparación con personas delgadas. Sin embargo, existen controversias si la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo. Debido a la alta prevalencia de obesidad en México en población económicamente activa y a un cambio en la pirámide poblacional hacia el envejecimiento, se proyecta en nuestro país un alto costo en la atención en los próximos años y eventualmente la alta posibilidad de generar incapacidad y morbi-mortalidad. Por lo anterior, este estudio tuvo como objetivo evaluar la cognición global y las funciones ejecutivas en adultos jóvenes y de mediana edad con obesidad antes y después de recibir un programa multidisciplinario para pérdida de peso, y determinar si la pérdida de peso correlacionaba con un incremento en el desempeño cognitivo en aquellos pacientes que completaron el programa.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro conocimiento, no existen estudios en población mexicana que evalúen la asociación entre obesidad y desempeño cognitivo en adultos jóvenes y de edad media. Es importante determinar esta asociación debido a la alta prevalencia de obesidad en nuestra población, ya que la mayoría de las personas que viven con obesidad se encuentran entre la edad de 40 a 49 años en los varones y 50 a 59 años en las mujeres. Por lo anterior, es de gran relevancia evaluar el desempeño cognitivo en individuos jóvenes con obesidad, antes y después de haber participado en un programa integral para pérdida de peso, con la finalidad de identificar si la intervención en el estilo de vida pudiera tener un beneficio cognitivo. La comprensión de la relación entre la obesidad, la conducta alimentaria y la cognición podría aumentar la especificidad de los tratamientos para el manejo de la obesidad, a través de la personalización de las intervenciones. La obtención de una nueva estrategia integrada al tratamiento habitual del paciente con obesidad, como es la evaluación neurocognitiva, podría ayudar al equipo multidisciplinario a conocer el nivel de habilidad del paciente de entender las indicaciones que se le dan, la toma de decisiones y la resolución de problemas; así como, fomentar estrategias de ayuda en las áreas que resultaron más afectadas durante la evaluación neurocognitiva, principalmente en las áreas de funcionamiento ejecutivo, memoria, atención, emociones y conducta, para obtener mejores resultados en la pérdida de peso a largo plazo.

HIPÓTESIS

La magnitud de la pérdida de peso en pacientes con obesidad sometidos a un programa multidisciplinario para pérdida de peso se correlaciona positivamente con la magnitud de la mejoría en el desempeño en las funciones ejecutivas y cognición global a los 6 meses de seguimiento.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la correlación de la pérdida de peso con el cambio en el desempeño en las funciones ejecutivas y cognición global a los 6 meses de seguimiento de un programa multidisciplinario para pérdida de peso.

Objetivos secundarios

- Comparar el desempeño cognitivo en funciones ejecutivas y cognición global antes y después de recibir el programa multidisciplinario para pérdida de peso.
- Comparar el desempeño cognitivo en aquellos individuos que tuvieron éxito en la pérdida de peso a los 6 meses (pérdida $\geq 5\%$) con aquellos no exitosos (pérdida $< 5\%$).
- Determinar si el desempeño cognitivo basal en funciones ejecutivas y cognición global se asocia con mayor éxito en la pérdida de peso.
- Evaluar los dominios de atención y memoria antes y después de recibir el programa multidisciplinario para pérdida de peso.

METODOLOGÍA

Diseño general

Estudio longitudinal, observacional, no aleatorizado.

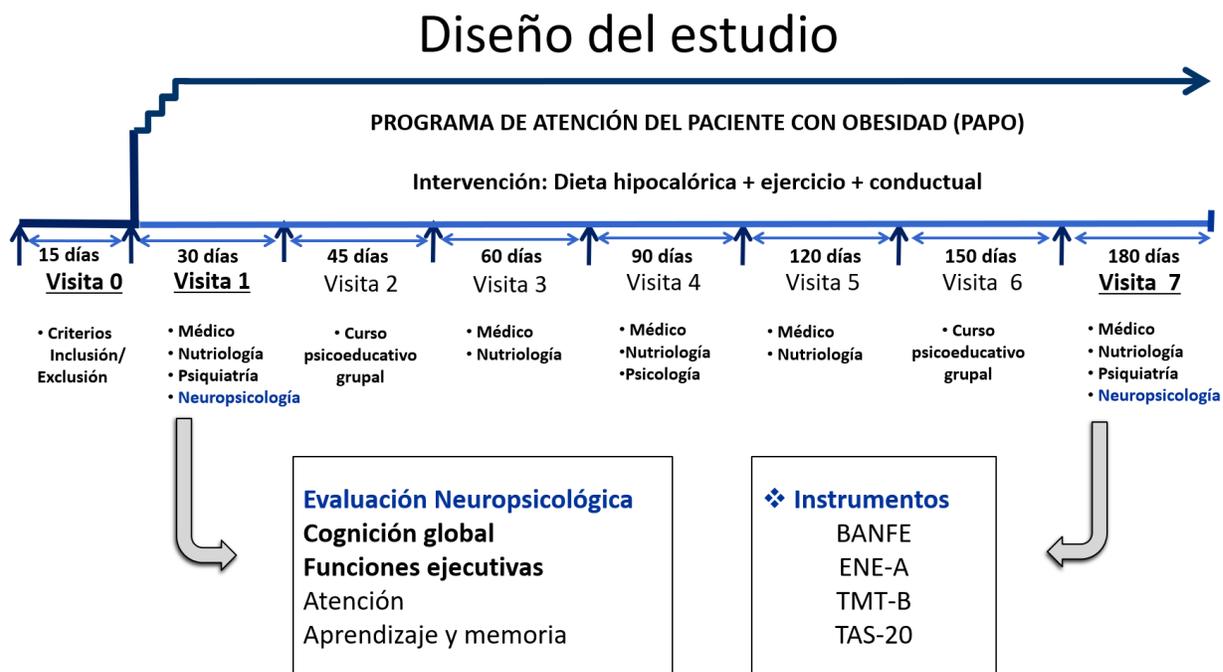


Figura 2. Diseño del estudio. Programa de atención multidisciplinario para pérdida de peso en personas con obesidad.

Abreviaturas: Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE), Evaluación Neuropsicológica Estándar para Adultos (ENE-A), Trail Making Test parte B (TMT-B), Escala de Alexitimia de Toronto-20 reactivos (TAS-20).

Selección de los individuos

Los pacientes fueron seleccionados de la preconsulta de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes de ingreso reciente a la Clínica de Obesidad del INCMNSZ, con diagnóstico de obesidad (IMC ≥ 30).
- Edad entre 18 a 55 años.
- Sexo femenino o masculino.
- Escolaridad mínima de primaria completa.
- Pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Función renal anormal, con creatinina >1.3 mg/dL.
- Alteración en las pruebas de función hepática (ALT, AST arriba de 3 veces el valor normal).
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Cualquier historia de consumo de drogas.
- Embarazo.
- Historia previa de daño neurológico (hipoxia neonatal, retraso mental, traumatismo craneoencefálico, neuroinfección, epilepsia, tumores cerebrales, secuelas de evento vascular cerebral, dislexia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad).
- Alteraciones psiquiátricas inestables o no controladas: psicóticas (esquizofrenia), trastorno límite de la personalidad, depresión grave con ideación suicida y trastorno obsesivo compulsivo.
- Tratamiento con medicamentos neuro-psiquiátricos que pudieran alterar las pruebas de neurocognición: topiramato, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO e inhibidores de la recaptura de serotonina, noradrenalina o dopamina.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no completaron la batería de pruebas neuropsicológicas en la visita basal y a los seis meses de seguimiento.

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA

Fases del estudio

Primera etapa “Fase de reclutamiento y tamizaje” (visita 0)

Segunda etapa “Fase de pérdida de peso” (visita 1 a la 7)

a) Primera etapa “fase de reclutamiento y tamizaje” (visita 0):

Se invitó a participar en el proyecto de investigación a todo individuo potencialmente candidato a cursar el Programa de Atención al Paciente con Obesidad (**PAPO**) si cumplía con los criterios de selección. Una vez que el paciente otorgaba su consentimiento informado por escrito, se procedió a la realización de evaluación de la composición corporal y se programaron estudios en sangre con ayuno de 8 a 12 horas incluyendo glucosa, perfil de lípidos, hormona estimulante de tiroides (TSH), creatinina, ALT y AST para evaluar criterios de exclusión. Posteriormente se daba cita para iniciar el programa PAPO, el cual es un programa multidisciplinario intensivo para pérdida de peso, con citas de seguimiento mensual y con una duración de 6 meses (ver figura 2). Se informó a los participantes las condiciones óptimas para presentarse a la visita basal y a los 6 meses para la realización de pruebas neurocognitivas: descanso de 6 a 8 horas la noche previa, abstenerse de tomar café y mantener un buen estado de hidratación.

b) Segunda etapa “fase de pérdida de peso”:

Durante el programa PAPO, los pacientes con obesidad tuvieron 7 visitas de seguimiento. Todas las intervenciones descritas a continuación forman parte del programa asistencial de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INCMNSZ, con excepción de la evaluación neurocognitiva.

Evaluación basal (V1) y seis meses de seguimiento (V7) del PAPO:

Nutriología

- Se tomaron medidas antropométricas (talla, peso, perímetro de cintura, perímetro de cuello).
- Se evaluó composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica para medición de masa grasa y masa libre de grasa (ambas en kg y porcentaje).
- Se evaluó la cantidad de energía consumida en la dieta mediante un registro de alimentos de 3 días (anexo 9). Se estandarizó la dieta de los pacientes de acuerdo con lo recomendado en el programa **Look AHEAD** el cual fue diseñado para pérdida de peso en pacientes con obesidad, de la siguiente manera: 1200-1500 kcal/día para aquellos con peso corporal igual o menor de 114 kg y 1500 a 1800 kcal/día para aquellos con peso mayor 114 kg.⁸⁷
- Se estableció un porcentaje meta de pérdida de peso del 5 al 10% a los 6 meses de seguimiento.
- Se les explicó a los participantes cómo llenar el automonitoreo de alimentos para realizarlo en su hogar (dos días entre semana y uno de fin de semana), registrándose cantidad, tipo de alimentos, si come solo o en compañía, horarios de comidas, si se sintió satisfecho, o si quedó con hambre y emociones relacionadas con los alimentos).

Médica

Se realizaron las siguientes acciones:

- Historia clínica.
- Exploración física completa.
- Evaluación general del estado de salud.
- Evaluación de los exámenes de laboratorio solicitados para V1 y V7.
- Evaluación del Sistema de Estratificación de Obesidad de Edmonton, EOSS⁸⁸
 - Médicas
 - Funcionales
 - Salud mental
- Plan de tratamiento médico en caso de encontrarse alguna entidad patológica asociada con la obesidad (prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apnea del sueño, hipertensión arterial sistémica, enfermedad ácido-péptica, osteoartritis, síndrome de ovario poliquístico, dislipidemia, esteatosis hepática, enfermedad cardiovascular y otras). Durante las consultas se

evaluó la respuesta a tratamiento médico y se utilizaron las metas de control metabólico de acuerdo con los lineamientos de la ADA 2018.⁸⁹

- Prescripción de ejercicio: se inició un plan de actividad física de 50 minutos a la semana (5 sesiones a la semana con una duración de 10 minutos), con un esquema progresivo de actividad física, llegando a una meta final a los 6 meses de 150 minutos de intensidad moderada a la semana. En caso de haber limitaciones debido a condiciones de salud o limitación funcional, los participantes debían ser tan activos como sus habilidades y condiciones lo permitieran, a este grupo de pacientes se le indicó un plan de ejercicio de ligas y ejercicios en silla.⁸⁷
- Aplicación del cuestionario de nivel socioeconómico (anexo 4).
- Aplicación de la escala de STOP-Bang para tamizaje de apnea del sueño (anexo 5).
- Aplicación de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria “HAD” (anexo 6).
- Aplicación del cuestionario internacional de actividad física “IPAQ corto” (anexo 7).
- Aplicación del cuestionario de tres factores de la alimentación “I3FA” (anexo 8).

Psiquiatría

- Se realizó historia clínica psiquiátrica (anexo 10): Evaluación de antecedentes heredofamiliares y personales patológicos de ansiedad, depresión, suicidio, esquizofrenia, trastorno bipolar, retraso mental, convulsiones, consumo de alcohol, drogas, problemas en el desarrollo, enfermedades neurodegenerativas, trastorno de la conducta alimentaria, tratamientos psicológicos y psiquiátricos, según el DSM-V 5ª edición⁹⁰.
- Se indicó tratamiento farmacológico en caso de encontrarse alguna psicopatológica y se envió a psicoterapia.

Psicología

- Evaluación de la etapa de cambio.
- Entrevista motivacional.
- Evaluación del grado de conciencia de enfermedad, qué tanto el paciente reconoce la causa de su obesidad y sus consecuencias.
- Explorar el nivel de metas y expectativas que tenía el paciente.
- Evaluación de barreras para el cambio y apego a tratamiento médico-nutricio.

Neuropsicología

- Entrevista estructurada.
- Aplicación de una serie de baterías de pruebas neurocognitivas. La duración de la aplicación de las pruebas fue de 2.5 a 3 horas aproximadamente. Se proporcionó a los participantes una colación y una botella de agua de 250 mL para mantener un adecuado estado de hidratación durante las pruebas. Además, durante la evaluación se les permitió un descanso en caso necesario.
 - Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) pruebas de tamizaje de deterioro cognitivo (anexo 12).
 - Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE-2). Esta batería incluye la prueba de torre de Hanoi y cartas de Wisconsin las cuales evalúan el dominio de funciones ejecutivas (anexo 13).
 - Evaluación Neuropsicológica Estándar para Adultos (ENE-A). Esta batería incluye las pruebas Neuropsi, prueba de orientación temporal de Benton-Galveston, escala de memoria Wechsler III, prueba de fuego adaptada de la tarea de apuesta de Iowa Gambling Task, figura compleja de Rey las cuales evalúan los dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas (anexo 14).
 - Trail Making Test parte B (TMT-B). Esta batería evalúa habilidades motoras, visuo-espaciales, atención y velocidad de procesamiento (anexo 15).
 - Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20). Esta batería evalúa emociones y el comportamiento (anexo 16).

La aplicación de las pruebas neuropsicológicas fue realizada por 4 psicólogos estandarizados y capacitados, los cuales fueron supervisados por la coordinadora del Laboratorio de Neuropsicología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Visita de la 2 a la 6 del PAPO

Durante el PAPO, los pacientes tuvieron seguimiento médico y nutricional cada mes, que incluía lo siguiente:

Nutriología

- Toma de medidas antropométricas (estatura, peso, perímetro de cintura, perímetro de cuello).

- Medición de la composición corporal a través de bioimpedancia eléctrica para medición de masa grasa y masa libre de grasa (ambas en kg y porcentaje).
- Se entregó una lista de equivalentes de alimentos, se explicaron las formas de preparación de alimentos, hábitos de alimentación, lectura de etiquetas y se fomentó el automonitoreo de peso semanal (el mismo día de la semana, a la misma hora, sin zapatos, con ropa ligera, y en la misma báscula).
- Revisión de las conductas, hábitos de alimentación y barreras para pérdida de peso.
- Se evaluó la cantidad de energía consumida en la dieta dos días entre semana y uno de fin de semana, mediante un registro de alimentos de 3 días.
- Se establecieron nuevas metas para continuar con el descenso de peso y lograr el mantenimiento de peso a largo plazo.

Médica

- Revisión de signos vitales, exploración física e interrogatorio.
- Control de comorbilidades: Se evaluó respuesta a tratamiento médico y se hicieron ajustes de tratamiento farmacológico si fuera necesario.
- Se preguntó sobre dudas y barreras para el inicio, modificación o mantenimiento de conductas adquiridas.
- Se otorgaron estrategias de autocuidado y empoderamiento del paciente.
- Se resumieron con el paciente los logros obtenidos, las barreras, y el plan a seguir a largo plazo.
- Una vez terminadas las siete visitas del programa se citó a los pacientes al programa mensual de mantenimiento de peso perdido (PAPO extendido) o a la consulta de cirugía bariátrica.

Cursos psicoeducativos grupales (visita 2 y visita 6)

- Se revisaron aspectos sociales, familiares, económicos, médicos, funcionales y psicológicos, sobre las causas y consecuencias de la obesidad, así como la necesidad de recibir un tratamiento integral y multidisciplinario. Estos cursos fueron impartidos por nutriólogo, médico y psicológico.

Frecuencia de las mediciones

El estudio consistió en ocho visitas durante el periodo de seguimiento.

Tabla 1. Frecuencia de las mediciones

	Visita 0	Visita 1 (basal) Inicio del PAPO	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7 (6 meses) Fin del PAPO
Consentimiento informado	Si							
Criterios de selección	Si							
Historia clínica		Si						
Antropometría	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Signos vitales	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Transaminasas	Si	Si						Si
Creatinina	Si	Si						Si
TSH	Si	Si						
Glucosa		Si						Si
Perfil de lípidos		Si						Si
Hb glucosilada (HbA1c)		Si						Si
Recordatorio de 24 h		Si						Si
Diario de alimentos		Si						Si
Cuestionario IPAQ		Si						Si
Cuestionario HAD		Si						Si
Evaluación Cognitiva		Si						Si
Evaluación Psiquiátrica		Si						Si

Abreviaturas: PAPO (Programa de Atención al Paciente con Obesidad), IPAQ (Cuestionario Internacional de Actividad Física), HAD (Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria).

Exámenes de laboratorio y gabinete

Exámenes de laboratorio: mediciones con ayuno de 8 a 12 horas de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, creatinina, pruebas de función hepática, TSH, HbA1c.

Duración de las evaluaciones del estudio

- El tiempo aproximado de la visita inicial (visita 1) y la evaluación a los 6 meses (visita 7) fue de 5 a 6 horas (2 a 3 horas para pruebas neuropsicológicas y 2 a 3 horas para consultas con el equipo multidisciplinario).
- El tiempo aproximado de las visitas de seguimiento (visita 3, 4, 5 y 6) fue de 1.5 a 2 horas.
- El tiempo aproximado de los cursos psicoeducativos (visita 2 y 6) fue de 3 horas.

Terapias concomitantes permitidas

Se permitió al paciente recibir tratamiento psicológico en forma externa en caso de encontrarse patología psiquiátrica. Debido a la alta comorbilidad psiquiátrica relacionada con la obesidad, también se permitió recibir tratamiento farmacológico para enfermedades psiquiátricas que lo ameritaran; para evitar confusión en la interpretación de los resultados se hizo el análisis ajustado a la presencia de psicopatología.

Definición de las variables de desenlace

La evaluación del funcionamiento ejecutivo y otros dominios cognitivos fue de acuerdo con la clasificación del DSM-V.⁹⁰

- **Cognición global**
- **Funciones ejecutivas**
 - Planificación
 - Toma de decisiones
 - Memoria de trabajo
 - Flexibilidad cognitiva
 - Control inhibitorio
 - Metacognición

Evaluación de otros dominios cognitivos (objetivos secundarios)

- **Atención**
- **Aprendizaje y memoria**

La alteración en algún dominio cognitivo fue documentada a través de una batería de pruebas neuropsicológicas estandarizadas. Todos los valores crudos de los resultados de las evaluaciones neurocognitivas fueron convertidos en valores normalizados y se comparó con una base de datos de 450 mexicanos, estandarizada por edad y escolaridad, a través de la tabla de conversión de puntajes avalada por el Centro de Asistencia, Docencia e Investigación Psiconeurocognitiva Aidyne (anexo 11).

En la prueba BANFE-2 se consideró un rendimiento normal en el funcionamiento ejecutivo un puntaje de 80 a 115. También se estratificó de acuerdo con el grado de desempeño de la prueba en cuatro niveles: afección grave (≤ 69 puntos), afección leve a moderada (70 a 84 puntos), normal (85 a 115 puntos) y, superior (≥ 116 puntos). La auto percepción de las funciones ejecutivas calientes fueron medidas con la batería BANFE neuropsicológico en los siguientes rubros, autoconciencia (<3 puntos), intereses y motivaciones (<3 puntos), control conductual (<4 puntos), tolerancia a la frustración (<3 puntos), estado de ánimo (<3 puntos), funcionamiento ejecutivo (<4 puntos) y puntuación total (<13 puntos); en esta batería a menor puntuación, mejor es el desempeño en el funcionamiento ejecutivo. Las FE también fueron evaluadas a través de los criterios del DSM-V en los siguientes subdominios Planificación, Toma de decisiones, Memoria de trabajo, Flexibilidad cognitiva, Control inhibitorio y Metacognición, para este tipo de evaluación no existe un punto de corte de normalidad, no obstante, se puede determinar que, a mayor puntuación, mayor es el desempeño cognitivo (tabla 2).

Criterios de falla y éxito

- La pérdida de peso fue estratificada como exitosa o no exitosa, y se determinó según el porcentaje de peso perdido a los 6 meses de seguimiento: en exitosa (pérdida de peso $\geq 5\%$) y no exitosa (pérdida de peso menor al 5%).

Tamaño de la muestra

Se utilizó correlación de Pearson para evaluar la relación de la pérdida de peso con el desempeño cognitivo en funciones ejecutivas y cognición global. La cual fue medida con la delta de los valores normalizados de las pruebas cognitivas y la delta del peso perdido. Se consideró una correlación de Pearson de por lo menos del 30% ($r=0.300$), con un alfa de 0.05 a dos colas y un poder de 0.8.

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(1.96 + 0.84)}{0.31} \right]^2 + 3 = \mathbf{84 \text{ pacientes}}$$

Se consideró un 20% de pérdidas al seguimiento.

EL TOTAL

n=101 participantes

Métodos de recolección de la información

Tabla 2. Descripción de los dominios cognitivos estratificados de acuerdo con el DSM-V	
Dominio	Prueba neuropsicológica
FUNCIONES EJECUTIVAS	
Planificación	BANFE-2: laberintos planeación, torre de Hanoi 3 discos total de movimientos, torre de Hanoi 4 discos total de movimientos.
Toma de decisiones	BANFE-2: juego de cartas porcentaje de cartas de riesgo, juego de cartas puntuación total.
Memoria de trabajo	BANFE-2: ordenamiento alfabético 1 número de ensayo, ordenamiento alfabético 2 número de ensayo, ordenamiento alfabético 3 número de ensayo, resta 40-3 aciertos, resta 100-7 aciertos. ENE-A: retención de dígitos en regresión.
<u>Memoria verbal</u>	
<u>Memoria visoespacial</u>	BANFE-2: señalamiento autodirigido aciertos, señalamiento autodirigido perseveraciones, señalamiento autodirigido omisiones, memoria visoespacial nivel máximo, memoria visoespacial perseveraciones, memoria visoespacial errores de orden.
Flexibilidad cognitiva	BANFE-2: clasificación de cartas aciertos, clasificación de cartas perseveraciones, clasificación de cartas perseveraciones diferidas. TMT-B: número de errores perseverativos.
Control inhibitorio	BANFE-2: Stroop a errores tipo Stroop, Stroop A puntuación total, Stroop B errores tipo Stroop, Stroop B puntuación total, laberintos atravesar. ENE-A: Stroop aciertos interferencia
Metacognición	BANFE-2: metamemoria errores negativos, metamemoria errores positivos.
ATENCIÓN	
Atención continua o sostenida	BANFE-2: suma consecutiva, clasificación de cartas errores de mantenimiento.
Atención selectiva	ENE-A: detección visual aciertos. ENE-A: series sucesivas
Velocidad de procesamiento	BANFE-2: señalamiento autodirigido tiempo, resta 40-3 tiempo, resta 100-7 tiempo, suma consecutiva tiempo, laberintos tiempo, clasificación de cartas tiempo, torre de Hanoi 3 discos tiempo, torre de Hanoi 4 discos tiempo, refranes tiempo, Stroop A tiempo, Stroop B tiempo. TMT-B: tiempo. ENE-A: Stroop tiempo interferencia.
APRENDIZAJE Y MEMORIA	
Memoria inmediata	ENE-A: memoria inmediata verbal, retención de dígitos en progresión.
Memoria a muy largo plazo	ENE-A: memoria verbal espontánea total, memoria verbal claves total, memoria verbal de reconocimiento total, evocación de la figura de Rey-Osterreith.
Memoria semántica	BANFE-2: clasificación semántica total de categorías, clasificación semántica promedio animales total, clasificación semántica puntuación total.
RECONOCIMIENTO SOCIAL	
Reconocimiento de emociones	Escala de alexitimia TAS-20.

Descripción de las variables

Tabla 3. Variables dependientes

Formatos	Definición	Escala de medición
Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE-2). Validado en mexicanos (Flores, Ostrosky y Lozano, 2012) ⁹¹	Prueba estandarizada en población mexicana, tiene puntuaciones normalizadas con una media de 100 y una desviación estándar de 15, permite clasificar la ejecución de una persona en: normal alto, normal, alteraciones leves a moderadas y severo. Esta batería contiene 14 subpruebas: laberintos, señalamiento autodirigido, ordenamiento alfabético de palabras, restas consecutivas, sumas consecutivas, clasificación de cartas, generación de clasificaciones semánticas, efecto Stroop, fluidez verbal de acciones, juego de cartas, selección de refranes, Torre de Hanoi, metamemoria y memoria de trabajo visuo-espacial. Proporciona los totales de las áreas: orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior (anexo 12).	Puntaje normalizado ≥116 normal alto 85-115 normal 70-84 alteración leve-moderada ≤69 alteración grave
Evaluación Neuro-psicológica Estándar para Pacientes Adultos Hospitalizados ENE-A. Validado en mexicanos (Matute et al., 2016). ⁹²	Batería de tamizaje la cual evalúa los procesos de orientación, atención, memoria verbal y auditiva, funciones motoras, praxias, inhibición, lenguaje (lectura y escritura). Se obtiene una puntuación natural y en percentiles (anexo 13).	Puntaje normalizado
Prueba de atención distribuida. Trail Making Test "B" (Reitan & Wolfson 1995) ⁹³	La prueba en su versión "B" evalúa la flexibilidad mental, memoria de trabajo, motricidad fina, velocidad de procesamiento y la atención dividida. Se tienen en cuenta el tiempo y los aciertos (anexo 14).	Puntaje en segundos 75 a 273 segundos
Evaluación cognitiva Montreal (MoCA) Versión Alterna Mexicana 7.2 (adaptado Ledesma L., et al. 2014) ⁹⁴	La Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) fue diseñada como un instrumento de escaneo rápido para alteraciones cognitivas leves. Evalúa diferentes dominios cognitivos: atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visoconstructivas, pensamiento conceptual, cálculo y orientación. El tiempo para administrar MoCA es de aproximadamente 10 minutos (anexo 15).	Puntaje: ≥ 26 normal 18- 25 deterioro leve 10-17 deterioro moderado <10 deterioro grave
Escala de Alexitimia de Toronto (TAS 20), Bagby 1994 (versión mexicana adaptado Moral 2008) ⁹⁵	Evalúa la dificultad para identificar sentimientos, dificultad para expresar sentimientos y pensamiento externamente orientado. La escala consta de 20 reactivos y tres factores en escala Likert (anexo 16)	Puntaje Ausencia 0-49 Posible 50-59 Presencia ≥60
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) (Zigmond 1983) ⁹⁷ Validación en mexicanos (López Alvarenga 2002) ⁹⁸	La escala consta de 14 preguntas, siete evalúan ansiedad y las otras siete evalúan depresión. Punto de corte para ansiedad ≥8 puntos (sensibilidad de 0.84; especificidad 0.84) y depresión ≥7 puntos (sensibilidad 0.84, especificidad 0.87), (anexo 6).	sí/no
Instrumento de tres factores de la alimentación (I3FA) (Stunkard 1985) ⁹⁶	Auto aplicable y consta de 51 reactivos. Evalúa 3 factores de alimentación: restricción cognitiva (punto de corte de 14), desinhibición (punto de corte de 12), hambre (punto de corte de 11), (anexo 8).	Puntaje

VARIABLES

Tabla 4. Variables independientes

Variables continuas	Definición de variable	Escala de medición
Nivel socioeconómico (Cuestionario AMAI 8X7).	Norma desarrollada por la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión (AMAI), basada en el desarrollo de un modelo estadístico que permite clasificar a los hogares de una manera objetiva y cuantificable de acuerdo su nivel socioeconómico. Se clasifica en: AB (muy alto), C+ (alto), C (medio alto), C- (medio), D+ (medio bajo), D (bajo) y E (muy bajo), (anexo 4).	puntaje
Presión arterial sistólica	Es la presión en que se comienza a escuchar el primer ruido relacionado con el latido cardiaco corresponde a la presión sistólica.	mm/Hg
Presión arterial diastólica	Es la presión en la que se deja de escuchar el último latido cardiaco corresponde a la presión diastólica.	mm/Hg
Perímetro de cintura	Medida en centímetros del punto medio entre la cresta iliaca y el arco subcostal, a nivel de línea media axilar anterior, al final de una espiración normal mediante una cinta métrica ajustada milimétricamente.	cm
Perímetro de cuello	Con el individuo en bipedestación y posición erecta, con la cabeza posicionada en el plano horizontal de Frankfurt. La cinta métrica es colocada en el punto medio de la altura del cuello. En los hombres la medida es debajo de la prominencia laríngea.	cm
Peso corporal	Medido en kilogramos mediante equipo de bioimpedancia eléctrica, modelo mBCA 514, capacidad máxima de 300kg (marca SECA).	Kg
Estatura	Altura de una persona, medida de los pies al vértice de la cabeza. Medición con estadímetro electrónico, con altura máxima 210 cm. (marca SECA)	cm
Índice de masa corporal	Calculado con la fórmula peso en kilogramos/(estatura en metros) ² .	Kg/m ²
Masa grasa	Medida a través de bioimpedancia eléctrica equipo mBCA, modelo 514, (marca SECA).	Kg y porcentaje
Masa libre de grasa	Medida a través de bioimpedancia eléctrica equipo mBCA, modelo 514, (marca SECA).	Kg y porcentaje
Glucosa	Determinación de glucosa por el método de hexocinasa.	mg/dL
c-HDL	Medición por colorimetría enzimática mediante la enzima colesterol esterasa y colesterol oxidasa.	mg/dL
Triglicéridos	Medición por el método enzimático colorimétrico (GPO/PAP) con la glicerolfosfato-oxidasa y la 4-aminofenazona.	mg/dL
Colesterol total y LDL	Medición por medio de colorimetría enzimática.	mg/dL
Tirotropina (TSH)	Medición a través de ensayo multi-nivel synchron de Beckman Coulter.	mIU/L
Creatinina	Medición a través de ensayo multi-nivel synchron de Beckman Coulter.	mg/dL
Alanina y Aspartato aminotransferasa	Medición a través de ensayo multi-nivel synchron de Beckman Coulter.	U/L
Variables categóricas		
Historia familiar de demencia	Familiares en 1er y 2º grado con demencia, obtenido a través de la historia clínica.	si/no
Tabaquismo	De acuerdo con la clasificación de la OMS 2006: Sin consumo de tabaco Fumador leve: <5 cigarros al día Fumador moderado: Fuma promedio 6-15 cigarros al día Consumo intenso de tabaco: Fuma más de 16 cigarros al día	Ausente Leve Moderado Intenso
Alcohol	De acuerdo con los institutos nacionales EU, 1995 Sin consumo de alcohol Consumo leve: 1 bebida al día en mujeres, 2 bebidas al día en hombres.	Ausente

	Consumo moderado: 2 bebidas por ocasión en mujeres y 3 bebidas por ocasión en hombres.	Leve
	Consumo intenso: 3 bebidas por ocasión en mujeres y 4 bebidas por ocasión en hombres.	Moderado
	Consumo excesivo: Mujeres - 4 o más bebidas por ocasión en la semana y Hombres - 5 o más bebidas por ocasión en la semana .	Intenso
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Definido como glucosa de ayuno de 8 horas mayor a 126 mg/dl, glucosa a las 2 horas posterior a la ingesta de 75 gramos mayor o igual a 200 mg/dl.	Excesivo
Prediabetes (preDM)	Definido como glucosa de ayuno de 8 horas mayor o igual a 100 y menor 126 mg/dl, glucosa a las 2 horas posterior a la ingesta de 75 gramos mayor o igual a 140 y menor a 200 mg/dl	sí/no
Criterios armonizados de síndrome metabólico (Alberti K 2009) ⁹⁹	Presencia de <u>3 o más de los siguientes criterios:</u> -Perímetro de cintura hombres ≥ 90 cm y mujeres ≥ 80 cm -Triglicéridos ≥ 150 mg/dl -Glucosa ≥ 100 mg/dl -C-HDL hombres ≤ 40 mg/dl y mujeres ≤ 50 mg/dl -Presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg y diastólica ≥ 85 mm Hg	sí/no
Síndrome de Apnea obstructiva del sueño (SAOS). Escala STOP-Bang, Chung 2008 ¹⁰⁰ Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ corto). Validado en México (Medina, 2003) ¹⁰¹	Escala STOP-Bang evalúa los siguientes 8 criterios: ronca fuerte, fatiga, apneas, hipertensión arterial sistémica, IMC ≥ 35 kg/m ² , edad mayor a 50 años, sexo masculino, perímetro de cuello mayor a: H 43 cm y M 41 cm. Sospecha clínica de SAOS: Bajo de 0 a 2 criterios, intermedio de 3 a 4 criterios y alto de 5 a 8 criterios (anexo 5). Cuestionario que mide actividad física, es validado en varios países y en estudios poblacionales, en adultos de 18 a 65 años. Evalúa la actividad física en diferentes intensidades y el comportamiento sedentario. La escala de evaluación es en METs-min-semana (anexo 7).	Sospecha: baja/intermedia/alta Actividad Ligera: 3.3 METs Moderada: 4 METs Vigorosa: 8 METs
Entrevista psiquiátrica	Interrogatorio de trastorno depresivo mayor, trastorno por atracón, trastornos de ansiedad y comer emocional de acuerdo con el DSMV.	sí/no

VARIABLES CONFUSORAS

Tabla 5. Variables confusoras

Variable	Definición de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento actual. Calculado de la fecha de nacimiento hasta la fecha de la primera visita.	Años
Sexo	Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer	masculino/ femenino
Escolaridad	Estudios básicos: primaria y secundaria Estudios medio-superior: preparatoria y carrera técnica Estudios superiores: licenciatura, especialidad, maestría y doctorado	Ordinal (Grado de estudios realizados)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron expresadas en promedios y desviación estándar o medianas con rango intercuartílico dependiendo de la distribución, las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. Se analizó el tipo de distribución de las variables continuas mediante Z de Kolmogorov-Smirnov.

Para la prueba de la hipótesis central, se efectuó el análisis de correlación con el estadístico de Spearman para determinar si la pérdida de peso en kilogramos se correlacionaba directamente con el cambio en el puntaje normalizado del funcionamiento ejecutivo.

Se realizó comparación antes y después con T pareada para las siguientes variables continuas: concentración de glucosa, colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos, así como la comparación de los valores normalizados de los dominios cognitivos (cognición global, funciones ejecutivas, memoria, atención); y, prueba de McNemar para variables categóricas: comorbilidades médicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico, SAOS), psicopatología (trastorno de ansiedad, trastorno de depresión). Se realizó análisis estratificado por sexo debido a las diferencias en hombres y mujeres en variables antropométricas, bioquímicas y comorbilidades metabólicas. También se comparó el desempeño cognitivo final de los participantes, estratificado de acuerdo con el porcentaje de peso perdido, en pérdida de peso no exitosa (ganancia de peso $\geq 0.1\%$, pérdida de peso $< 5\%$) vs pérdida de peso exitosa (pérdida peso $\geq 5\%$), así como, estratificado por el desempeño cognitivo basal (desempeño normal vs alterado).

Se realizó un modelo de regresión logística multivariado para evaluar el efecto de la pérdida de peso e identificar los factores basales asociados al desempeño cognitivo (1er modelo no ajustado, 2do modelo ajustado a variables confusoras como edad, sexo, escolaridad, y el 3er modelo: variables previas más trastorno de ansiedad o depresión, presencia de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y apnea del sueño). Los datos fueron analizados con el programa Statistical Package for Social Science software version 22.0 (SPSS Inc. Chicago. IL). Los análisis fueron hechos a dos colas y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se realizó ajuste de Bonferroni para múltiples pruebas y así elegir un nuevo nivel de alfa más estricto para poder limitar la posibilidad de detectar variables con asociaciones espurias.

RIESGOS DURANTE LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Molestias posibles resultantes del estudio

Los riesgos asociados en la toma de sangre son escasos o mínimos, incluyendo durante la realización de la batería de pruebas neuropsicológicas el individuo llegó a presentar fatiga o cansancio.

Procedimientos por seguir para resolver los riesgos en caso de que se presenten

Cuando el participante mencionó presentar fatiga durante las pruebas, se le dio un tiempo de descanso a lo largo de la evaluación o se agendó una nueva cita dentro de esa misma semana para finalizar las pruebas neurocognitivas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo cumplió con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores revisiones hasta 2013 (7ª revisión). La Junta de Comité de Ética y Comité de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, aprobó este estudio (protocolo N° DIA 2233-17/20-1).

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, por duplicado y en presencia de 2 testigos.

RESULTADOS

Durante el periodo de mayo del 2017 a septiembre del 2020, se evaluaron 498 individuos, de los cuales 397 fueron excluidos (125 individuos no desearon participar y 272 no cumplieron con los criterios de inclusión), participando un total de 101 individuos, de los cuales 81 completaron el programa de pérdida de peso y las evaluaciones cognitivas.

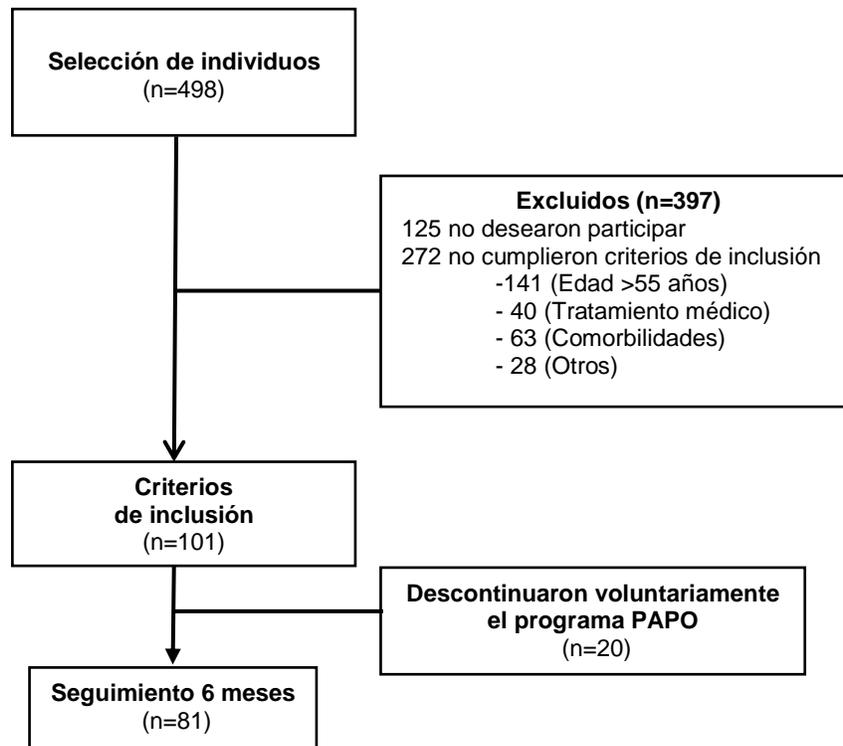


Figura 3. Diagrama de flujo de selección de los individuos del estudio.

Abreviaturas. PAPO=Programa de Atención al Paciente con Obesidad

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Características sociodemográficas

La población se caracterizó por una mediana de edad de 40.0 años (RIC: 31.5–47), con predominio del sexo femenino (55%). El nivel socioeconómico predominantemente fue la clase media (63.4%), con respecto a la escolaridad el 14.9% de los individuos tenían estudios básicos, el 29.7% estudios

medio superior y el 55.4% estudios superiores; con una mediana de escolaridad de 16 años (RIC 12–17). Los participantes tenían un bajo índice de consumo de tabaco (23%), el cual era principalmente consumo leve (menor a 5 cigarros/día). El 54.5% negaron consumo de alcohol, 10% con consumo leve y el 36% tenían consumo de moderado a intenso. La mayoría de los participantes refirieron tener actividad física leve (41%) o moderada (25%), y solo el 34% actividad vigorosa. Al comparar las características sociodemográficas por sexo, solo se encontró diferencias en el consumo de alcohol, siendo mayor el consumo de éste en el sexo masculino ($p=0.015$). La mayoría de los hombres tuvieron un consumo de alcohol de moderado a intenso en comparación con las mujeres que clasificaron de leve a moderado (tabla 6).

Tabla 6. Características sociodemográficas basales				
	Muestra total (N = 81)	Mujer (N = 45)	Hombre (N = 36)	Valor p
Edad – años (RIC)	40.0 (31.5–47)	40 (31.7-46.2)	40.0 (31.0-47.0)	0.99
Nivel de Escolaridad – no. (%)				
Básico	15 (14.9)	10 (16.1)	5 (12.8)	0.99
Medio	30 (29.7)	20 (32.3)	10 (25.6)	
Superior	56 (55.4)	32 (51.6)	24 (61.5)	
Escolaridad – años (RIC)	16 (12–17)	15.0 (12.0-17.0)	16.0 (12.0-17.0)	0.99
Nivel socioeconómico – n (%)				
Bajo	16 (15.8)	9 (14.5)	7 (19.9)	0.99
Medio	64 (63.4)	40 (64.5)	24 (61.5)	
Alto	21 (20.8)	13 (21.0)	8 (20.5)	
Consumo de tabaco -no. (%)				
Ausente	78 (77.2)	52 (83.9)	26 (66.7)	0.99
Leve	18 (17.8)	9 (14.5)	9 (23.1)	
Moderado	3 (3.0)	1 (1.5)	2 (5.1)	
Grave	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	
Consumo de alcohol – no. (%)				
Ausente	55 (54.5)	41 (66.1)	14 (35.9)	0.015
Leve	10 (9.9)	6 (9.70)	4 (10.3)	
Moderado	23 (22.8)	13 (21.0)	10 (25.6)	
Intenso	13 (12.9)	2 (3.2)	11 (28.2)	
Actividad física – no. (%)				
Actividad leve	42 (41.6)	26 (41.9)	16 (41.0)	0.99
Actividad moderada	25 (24.8)	18 (29.0)	7(17.9)	
Actividad vigorosa	34 (33.7)	18 (29.0)	16 (41.0)	

Los valores están representados en medianas y rangos intercuartílicos (RIC).
Valor de p con ajuste de Bonferroni.

Características antropométricas y bioquímicas

La mediana de peso en mujeres fue de 118.5 kg (RIC 93.8–116) e índice de masa corporal 42.0 kg/m² (RIC 36.4–44.9) y la mediana de peso en hombres fue de 135.4 kg (RIC 109.8–151) e índice de masa corporal 42.3 (RIC 36.8–44.5). Los hombres presentaron mayor peso corporal, perímetro de cintura, perímetro de cuello, masa muscular, tensión arterial sistólica, creatinina y ALT en comparación con las mujeres ($p < 0.05$); sin embargo, el IMC no difirió entre hombres y mujeres ($p = 0.334$). Por el contrario, las mujeres tuvieron mayores porcentajes de grasa corporal y concentración de colesterol HDL ($p = 0.0017$) (tabla 7).

Tabla 7. Características antropométricas y bioquímicas basales

	Mujer (N = 62)	Hombre (N = 39)	Valor p†
Peso – Kg	108.5 (93.8–116.0)	135.4 (109.8–151.1)	0.0017
Índice de masa corporal – kg/m ²	42.0 (36.4–44.9)	42.3 (36.8–49.5)	0.334
Perímetro de cintura – cm	115.9 (108.1–124.6)	129.5 (115.1–143.9)	0.0017
Perímetro de cuello – cm	39.3 (37.0–43.0)	46.0 (43.5–48.3)	0.0017
Masa grasa – %	50.5 (47.1–54.0)	42.3 (38.8–46.6)	0.0017
Masa libre de grasa – %	49.4 (45.6–52.7)	57.8 (53.3–61.3)	0.0017
Tensión arterial sistólica – mmHg	120.0 (110.0–130.0)	130.0 (120.0–140.0)	0.017
Tensión arterial diastólica – mmHg	80.0 (80.0–85.5)	89.0 (80.0–95.0)	0.068
Saturación de oxígeno – %	95.0 (93.0–97.0)	94.0 (93.0–95.0)	0.34
Glucosa de ayuno – mg/dl	91.0 (83.5–103.5)	100.5 (83.5–114.7)	0.99
Colesterol total – mg/dl	143.0 (111.0–206.5)	150.5 (130.7–267.2)	0.99
Triglicéridos – mg/dl	108.5 (97.0–129.2)	151.0 (133.0–276.0)	0.99
Colesterol HDL – mg/dl	44.0 (37.5–49.0)	34.0 (32.0–40.0)	0.0017
Colesterol LDL – mg/dl	108.0 (97.0–129.2)	111.5 (87.2–135.0)	0.99
Creatinina – mg/dl	0.70 (0.61–0.78)	0.88 (0.80–0.98)	0.0017
Alanino aminotransferasa – U/l	22.5 (15.6–33.5)	33.3 (24.5–45.0)	0.017
Aspartato transaminasa – U/l	21.0 (16.0–27.2)	23.0 (18.0–33.0)	0.99
TSH – mIU/l	2.76 (1.69–3.80)	2.29 (1.54–3.43)	0.99

Colesterol HDL=Lipoproteína de Alta Densidad, Colesterol LDL= Lipoproteína de Baja

Densidad, por sus siglas en inglés, TSH= tirotrópina. Valor de p con ajuste de Bonferroni.

Comorbilidades médicas y psicopatología

La prevalencia de enfermedades metabólicas en la visita basal fue la siguiente: 81% síndrome metabólico, 49% hipertensión arterial, 73% trastornos de la glucosa, hipoalfalipoproteinemia 79%, hipertrigliceridemia 52%, hipercolesterolemia 36%. La probabilidad intermedia para síndrome de apnea obstructiva del sueño fue del 40% de los individuos seguido de una muy alta probabilidad en un 34%. Se encontraron diferencias de acuerdo con el sexo, siendo los hombres el grupo con mayor riesgo de comorbilidades médicas en comparación con las mujeres: síndrome metabólico $p=0.045$, hipertensión arterial $p=0.015$ y síndrome de apnea del sueño, $p=0.0015$. Dentro de la evaluación psiquiátrica el 28% de los individuos tuvieron por lo menos un diagnóstico psicopatológico, siendo el trastorno de ansiedad (38%) el más frecuente, seguido del trastorno por atracón (24%) (tabla 8).

Tabla 8. Características clínicas basales

	Muestra total (N = 81)	Mujer (N = 45)	Hombre (N = 36)	Valor p
Comorbilidades médicas – no. (%)				
Historia familiar de demencia	15 (14.9)	7 (11.3)	8 (20.5)	0.99
Síndrome metabólico	81 (80.2)	44 (71.0)	37 (94.9)	0.045
Hipertensión arterial sistémica	49 (48.5)	22 (35.5)	27 (69.2)	0.015
Prediabetes	44 (43.6)	30 (48.4)	14 (35.9)	0.99
Diabetes	29 (28.7)	12 (19.4)	17 (43.6)	0.195
Dislipidemia	96 (95.0)	59 (95.2)	37 (94.9)	1.00
Hipertrigliceridemia	52 (52.0)	27 (44.3)	25 (64.1)	0.99
Hipoalfalipoproteinemia	80 (79.2)	51 (82.3)	29 (74.4)	0.99
Hipercolesterolemia	36.0 (35.6)	21 (33.9)	15 (38.5)	0.99
^a Escala Stop BANG para apnea del sueño – no (%)				
Probabilidad intermedia	41 (40.6)	27 (43.5)	14 (35.9)	0.0015
Probabilidad alta	35 (34.7)	13 (21.0)	22 (56.4)	
Entrevista psiquiátrica – no (%)				
-Sin Diagnóstico Psiquiátrico	45 (44.6)	26 (41.9)	19 (48.7)	0.99
Trastorno Depresivo Mayor	19 (18.8)	9 (20.0)	3 (8.30)	0.99
Trastorno de Ansiedad	38 (37.6)	17 (37.8)	14 (38.9)	1.0
Trastorno por Atracón	25 (24.8)	9 (20.0)	11 (30.6)	0.99
Síndrome del Comedor Nocturno	12 (11.9)	8 (12.9)	4 (10.3)	0.99
^bHAD puntaje – mediana (RIC)				
Ansiedad	7.0 (5.0-11.0)	8.0 (3.0-11.7)	7.0 (5.0-10.2)	0.99
Depresión	7.0 (4.0-10.0)	5.5 (3.0-9.0)	7.0 (4.2-8.0)	0.99
Alexitimia – no (%)				
Posible – n (%)	17 (16.8)	12 (19.4)	5 (12.8)	0.99
Presencia – n (%)	21 (20.8)	14 (22.6)	7 (17.9)	

^aStop BANG= Escala que evalúa síndrome de apnea obstructiva del sueño. ^bHAD=Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Valor de p con ajuste de Bonferroni.

Evaluación neurocognitiva

Cuestionario MOCA y BANFE-2-Lóbulos frontales

La mediana del puntaje en la prueba de tamizaje de deterioro cognitivo (MoCA) fue de 26.0 (RIC 23–28) siendo el límite inferior del punto de corte establecido para normalidad de la prueba (≥ 26 puntos). En la batería neurocognitiva (BANFE-2) la cual evalúa el puntaje y el grado de desempeño del funcionamiento ejecutivo de acuerdo con la localización de las funciones de los lóbulos frontales; los individuos clasificaron en la prueba BANFE-2 dentro de un desempeño normal (80–115 puntos), con los siguientes puntajes: corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) mediana de 100 (RIC 86.5–110), corteza prefrontal anterior (CPFA) mediana de 101 (RIC 90–111.5), corteza prefrontal orbitomedial (CPFOM) mediana de 97 (RIC 78–109) y en el puntaje total de la batería una mediana de 98.0 (RIC 86.5–110). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los puntajes de la batería BANFE-2 y MoCA estratificando por sexo (tabla 9).

Evaluación de la entrevista de daño frontal del cuestionario BANFE-2

En el cuestionario de autopercepción del funcionamiento ejecutivo, el cual refleja conductas y emociones (funciones ejecutivas calientes). Los individuos calificaron como *funcionales* (<13 puntos). No existieron diferencias en el funcionamiento ejecutivo auto percibido al compararlo por sexo (tabla 9).

Evaluación de dominios cognitivos de acuerdo con los criterios del DSM-V

Se realizó un constructo de puntuaciones normalizadas de las tareas derivadas de la batería BANFE-2 y ENE-A, para el cual no existe un punto de corte único de normalidad. No obstante, se puede determinar que, a mayor puntaje, mayor es el rendimiento cognitivo. En la evaluación basal no existieron diferencias entre hombres y mujeres al hacer el ajuste de Bonferroni en los dominios de funcionamiento ejecutivo, atención y memoria (tabla 9).

Tabla 9. Características neurocognitivas basales

Prueba Neuropsicológica	Valor de referencia	Muestra total (N = 81)	Mujer (N = 45)	Hombre (N = 36)	Valor p
MOCA puntaje – mediana (RIC)	26 a 30	26.0 (23.0-28.0)	26.0 (24.0-28.0)	26.5 (23.0-28.0)	0.99
TMT-B segundos – mediana (RIC)	75 a 273	85.0 (63.0-106.5)	83.0 (56.7-94.5)	91.5 (68.0-125.7)	0.99
BANFE-2 Lóbulos frontales puntaje					
Corteza orbitomedial	80 a 115	97.0 (78.5-106.5)	97.0 (80.5-105.2)	100 (78.8-107.0)	0.99
Corteza dorsolateral	80 a 115	100.0 (90.0-110.0)	99.0 (81.5-110.0)	102.0 (91.2-109.7)	0.99
Corteza prefrontal anterior	80 a 115	101.0 (90.0-115.5)	97.5 (85.5-111.0)	105.0 (95.5-118.0)	0.99
Puntaje total	80 a 115	98.0 (87.0-108.0)	96.0 (83.5-111.0)	101.5 (87.5-107.0)	0.99
Diagnóstico BANFE-2, gravedad					
Alteración grave	≤ 69	6 (7.40)	5 (11.9)	1 (2.80)	0.99
Alteración leve-moderada	70 a 84	12 (14.8)	7 (15.4)	4 (12.1)	1.00
Normal	85 a 115	52 (64.2)	26 (57.1)	27 (73.0)	0.99
Alto rendimiento	≥ 116	11 (12.8)	7 (15.6)	4 (12.169)	1.00
BANFE-Neuropsicológico puntaje					
Autoconciencia	<3	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.99
Intereses y motivaciones	<4	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.99
Conductual	<4	3.0 (1.0-4.5)	3.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-4.0)	0.99
Tolerancia a la frustración	<3	1.0 (0.0-2.0)	2.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.99
Estado de ánimo	<3	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.192
Funcionamiento ejecutivo	<4	2.0 (1.0-3.2)	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	0.888
Puntaje Total	<15	10.0 (5.5-14.5)	11.5 (6.7-16.2)	7.0 (2.0-13.0)	0.576
Funcionamiento ejecutivo puntaje					
Planificación	NA	11.0 (9.30-12.0)	10.6 (9.33-12.0)	11.3 (9.0-12.0)	0.99
Toma de decisiones	NA	10.0 (8.00-12.0)	9.50 (7.50-11.2)	10.5 (8.0-12.0)	0.99
Memoria de trabajo verbal	NA	8.66 (7.66-10.0)	8.75 (7.79-9.91)	8.50 (7.62-10.3)	0.99
Memoria de trabajo visoespacial	NA	9.83 (9.00-11.1)	10.3 (9.00-11.1)	9.70 (8.87-10.8)	0.99
Flexibilidad cognitiva	NA	12.0 (9.66-13.0)	12.0 (8.16-13.3)	11.8 (9.75-12.6)	0.99
Control inhibitorio	NA	9.87 (8.65-10.7)	9.87 (8.87-10.8)	9.87 (8.37-10.7)	0.99
Metacognición	NA	10.0 (8.50-11.5)	9.50 (8.00-11.0)	10.2 (9.50-11.5)	0.192
Atención puntaje					
Atención continua o sostenida	NA	10.3 (9.0-11.0)	10.3 (9.33-11.6)	10.0 (8.33-11.0)	0.99
Atención selectiva	NA	10.0 (8.0-13.0)	10.0 (7.0-12.5)	11.0 (9.0-13.0)	0.99
Velocidad de procesamiento	NA	16.0 (14.6-17.9)	15.4 (14.5-17.4)	16.6 (14.7-18.8)	0.99
Aprendizaje y memoria puntaje					
Memoria inmediata	NA	9.0 (7.12-11.0)	9.0 (7.0-11.0)	8.50 (7.50-11.0)	0.99
Memoria a largo plazo	NA	9.75 (8.0-11.4)	10.0 (8.37-11.6)	9.75 (8.0-11.2)	0.99
Memoria semántica	NA	9.0 (7.66-10.3)	8.66 (7.33-10.0)	9.16 (8.0-11.0)	0.624

BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas. MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal. TMT: Trail Making Test parte B. ENE-A: Evaluación Neuropsicológica Estándar para pacientes hospitalizados. RIC = rango intercuartílico, NA= no aplica (sin punto de corte).

†Prueba U Mann Whitney para variables continuas y prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas o X2. Valor de p con ajuste de Bonferroni.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN AL FINALIZAR EL PROGRAMA

Seguimiento del programa de pérdida de peso (PAPO)

El 80% de los participantes terminaron el programa multidisciplinario para pérdida de peso (mujeres 72% vs hombres 92%, $p=0.020$). El porcentaje de peso perdido fue de -2.67% (RIC 0.39–5.67). Al estratificar a la población según la magnitud de la pérdida de peso, el 29.6% obtuvo una pérdida de peso exitosa (pérdida $\geq 5\%$), el 46.9% alcanzó una pérdida de peso mediana (pérdida $< 5\%$) y el 23.5% obtuvo paradójicamente una ganancia de peso (ganancia $\geq 0.1\%$). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al éxito de pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento (figura 4).

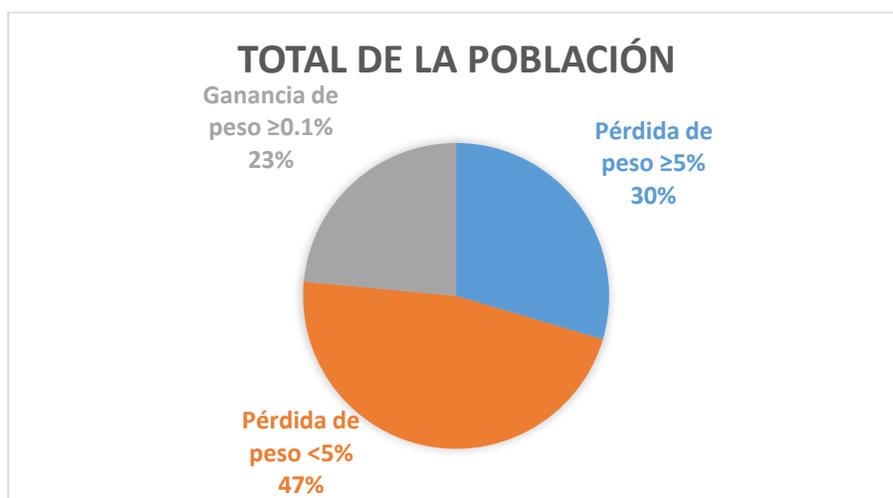


Figura 4. Porcentaje de pérdida de peso al finalizar el programa PAPO

Abreviaturas. PAPO=Programa de Atención al Paciente con Obesidad.

Desenlaces Antropométricos, Bioquímicos y de Salud mental

A los seis meses de seguimiento del programa de pérdida de peso, los pacientes presentaron mejorías estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: peso corporal, IMC, perímetro de cintura y perímetro de cuello. Existieron diferencias particulares en la composición corporal de acuerdo con el sexo, por ejemplo, las mujeres presentaron disminución en el porcentaje de grasa corporal ($p=0.008$); en contraste, los hombres tuvieron un incremento de la masa muscular ($p<0.0001$). También se encontraron diferencias en tensión arterial (TA) y colesterol HDL; por ejemplo, los hombres tuvieron reducciones tanto de TA sistólica ($p=0.013$), TA diastólica ($p=0.002$) e incremento en el c-HDL ($p=0.043$), en cambio, las mujeres solo tuvieron mejoría en la TA diastólica ($p=0.002$). No se encontraron cambios en las concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol LDL ni en hombres ni en mujeres (tabla 10).

En la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD), las mujeres presentaron reducciones en el puntaje de ansiedad ($p=0.031$) y depresión ($p=0.021$) y en la entrevista psiquiátrica se encontró una tendencia a menor presencia de trastorno depresivo mayor ($p=0.070$) a los seis meses de seguimiento. Por otro lado, los hombres solo presentaron reducciones en el puntaje de ansiedad de HAD ($p=0.037$), sin tener mejorías en el puntaje de depresión o en algún diagnóstico de psicopatología evaluado a través de la entrevista psiquiátrica (tabla 10).

Tabla 10. Comparación antes y después de los parámetros antropométricos, bioquímicos y psicopatología en los individuos que finalizaron el programa de pérdida de peso

	Mujeres (n = 45)			Hombres (n = 36)			6 meses
	Antes	Después	p^{\dagger}	Antes	Después	p^{\dagger}	$p^{\dagger\dagger}$
Antropométrico – mediana (RIC)							
Peso – Kg	108.5 (93.8-116.0)	101.9 (89.5-114.6)	<0.0001	135.4 (109.8-151.1)	131.6 (104.0-149.0)	<0.0001	0.0017
Índice masa corporal–kg/m ²	42.0 (36.4-44.9)	40.1 (34.9-45.5)	<0.0001	42.3 (36.8-49.5)	40.8 (34.7-49.1)	<0.0001	0.334
Perímetro de cintura– cm	115.9 (108.1-124.6)	110.0 (103.0-120.0)	<0.0001	129.5 (115.1-143.9)	121.7 (115.8-142.8)	<0.0001	0.017
Perímetro de cuello – cm	39.7 (37.5-43.2)	38.0 (36.0-41.1)	0.001	46.0 (43.5-48.2)	45.0 (42.0-48.3)	0.011	0.0017
Masa grasa - %	50.5 (47.1-54.0)	49.9 (44.6-53.0)	0.008	42.3 (38.8-46.6)	41.2 (38.2-45.2)	0.068	0.0017
Masa libre de grasa - %	49.4 (45.6-52.7)	50.1 (47.0-55.4)	0.122	57.8 (53.3-61.3)	58.4 (53.6-61.0)	<0.0001	0.0017
^a TA sistólica- mmHg	120.0 (110.0-130.0)	120.0 (110.0-120.0)	0.153	130.0 (120.0-140.0)	120.0 (120.0-130.0)	0.013	0.017
^a TA diastólica- mmHg	80.0 (80.0-85.5)	80.0 (70.0-80.0)	0.002	89.0 (80.0-95.0)	80.0 (80.0-85.7)	0.002	0.068
Bioquímico – mediana (RIC)							
Glucosa de ayuno – mg/dL	91.0 (83.5-103.5)	91.0 (85.0-99.7)	0.604	100.5 (83.5-114.7)	95.0 (82.0-110.0)	0.875	0.99
Triglicéridos– mg/dL	143.0 (111.0-206.5)	159.0 (107.5-198.2)	0.569	150.5 (130.7-267.2)	178.0 (136.0-230.0)	0.611	0.99
Colesterol HDL– mg/dL	44.0 (37.5-49.0)	44.0 (39.2-50.7)	0.197	34.0 (32.0-40.7)	36.5 (31.7-43.0)	0.043	0.0017
Colesterol LDL– mg/dL	108.0 (97.0-129.2)	104.0 (91.5-112.0)	0.116	111.5 (87.2-135.0)	108.0 (95.0-136.0)	0.673	0.99
Entrevista psiquiátrica – no. (%)							
Trastorno depresivo	9 (20.0)	3 (6.70)	0.070	3 (8.30)	5 (13.9)	0.500	0.595
Trastorno ansiedad	17 (37.8)	11 (24.4)	0.146	14 (38.9)	12 (33.3)	0.754	0.99
Trastorno atracón	9 (20.0)	5 (11.1)	0.289	11 (30.6)	5 (13.9)	0.109	0.99
Comedor nocturno	5 (11.1)	2 (4.40)	0.375	4 (11.1)	3 (8.30)	1.0	0.99
^bHAD puntaje – mediana (RIC)							
Ansiedad – puntaje	7.4 (3.0-10.7)	5.0 (3.0-7.0)	0.031	7.0 (5.0-10.2)	6.0 (3.0-7.75)	0.037	0.99
Depresión – puntaje	6.20 (3.0-9.0)	4.0 (3.0-6.7)	0.021	7.0 (4.2-8.0)	6.0 (4.0-8.0)	0.175	0.99

^bHAD: Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, ^aTA: tensión arterial, RIC: Rango intercuartílico

[†]Para las variables cuantitativas se utilizó prueba de rango de Wilcoxon de muestras relacionadas y para variables categóricas se utilizó prueba McNemar de muestras relacionadas. ^{††}Prueba de Wilcoxon muestras independientes, valor de p significativo ≤ 0.05

Desenlaces Neurocognitivos

Al finalizar el programa PAPO los participantes tuvieron mejoría en el desempeño de las pruebas cognitivas, encontrándose un incremento en los puntajes en: MoCA ($p=0.0024$), corteza dorsolateral ($p=0.0024$), y puntaje total del BANFE-2 ($p=0.0024$). También se encontró una mejoría a los seis meses de seguimiento en el cuestionario neuropsicológico, con menores puntajes en autoconciencia ($p=0.048$), intereses y motivaciones ($p=0.0024$) y puntaje total de la prueba ($p=0.0024$). No se encontraron diferencias significativas antes y después cuando se estratificó por el grado de desempeño de la prueba BANFE-2 (tabla 11). Al evaluar los subdominios cognitivos, se encontró mejoría en flexibilidad cognitiva ($p=0.024$), atención selectiva ($p=0.007$) y memoria a largo plazo ($p=0.048$) (tabla 11).

Desenlaces cognitivos estratificados por sexo

Al comparar el cambio en el desempeño cognitivo estratificado por sexo, se encontró que la mayoría de las mejorías cognitivas fueron predominantemente en las mujeres. No obstante, no existieron diferencias significativas al comparar el desempeño cognitivo entre hombres y mujeres a los seis meses de seguimiento del programa multidisciplinario.

Mujeres. En la batería BANFE-2 se encontró incremento del puntaje en de la corteza prefrontal anterior ($p=0.035$), corteza dorsolateral ($p=0.001$) y en el puntaje total ($p=0.001$). Siendo más notorias las diferencias en el cuestionario neuropsicológico, donde las mujeres presentaron mejoría en toda la batería, con menor puntaje en autoconciencia ($p=0.005$), intereses y motivaciones ($p=0.001$), conductual ($p<0.0001$), tolerancia a la frustración ($p=0.007$), estado de ánimo ($p=0.028$) y puntaje total ($p<0.0001$). En la evaluación por subdominios cognitivos, también incremento el rendimiento cognitivo con mejores puntajes en memoria de trabajo verbal ($p=0.011$), flexibilidad cognitiva ($p=0.028$), atención selectiva ($p=0.027$), memoria inmediata ($p=0.019$), memoria semántica ($p=0.025$) y, finalmente un incremento en el puntaje de la prueba de MoCA ($p=0.003$) (tabla 12).

Hombres. En la batería BANFE-2 se encontró solamente incremento en el puntaje total ($p=0.024$). No se encontraron cambios significativos en el cuestionario neuropsicológico. En la evaluación por subdominios cognitivos los hombres presentaron mejoría en el puntaje de flexibilidad cognitiva ($p=0.010$) y memoria a largo plazo ($p=0.009$), así como un incremento en el puntaje de la prueba de MoCA ($p=0.048$) (tabla 12).

Tabla 11. Comparación antes y después del desempeño cognitivo en los individuos que finalizaron el programa de pérdida de peso

Prueba Neuropsicológica	Todos los participantes (n =81)		p
	Antes	Después	
MOCA- puntaje - mediana (RIC)	26.0 (23.5-28.0)	27.0 (25.0-28.0)	0.0024
TMT-B- segundos - mediana (RIC)	85.0 (63.0-106.5)	73.0 (58.0-100.0)	0.99
BANFE-2 Lóbulos frontales puntaje – mediana (RIC)			
Corteza orbitomedial	97.0 (78.5-106.5)	100.0 (85.0-112.0)	0.99
Corteza dorsolateral	100 (90.0-109.5)	103.0 (94.0-113.0)	0.0024
Corteza prefrontal anterior	101 (90-115.5)	106.0 (97.0-118.0)	0.168
BANFE-2 total	98.0 (87.0-108.0)	103.0 (92.0-116.0)	0.0024
Diagnóstico BANFE-2 gravedad – no. (%)			
Alteración grave (69 o menos)	6 (7.70)	5(6.40)	1.00
Alteración leve-moderada (70 a 84)	12 (14.8)	13 (16.7)	0.99
Normal (85 a 115)	52 (64.2)	54 (66.7)	0.99
Alto rendimiento (116 o más)	11 (12.8)	9 (10.3)	0.99
BANFE Neuropsicológico puntaje – mediana (RIC)			
Autoconciencia	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.048
Intereses y motivaciones	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-1.7)	0.0024
Conductual	3.0 (1.0-4.5)	2.0 (1.0-3.0)	0.096
Tolerancia a la frustración	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.99
Estado de ánimo	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.99
Funcionamiento ejecutivo	2.0 (1.0-3.2)	2.0 (1.0-3.0)	0.99
Puntaje Total	10.0 (5.5-14.5)	6.0 (3.0-10.0)	0.0024
Funcionamiento Ejecutivo puntaje – mediana (RIC)			
Planificación	11.0 (9.3-12.0)	11.0 (9.91-12.0)	0.99
Toma de decisiones	10.0 (8.0-12.0)	10.2 (8.37-13.0)	0.99
Memoria de trabajo verbal	8.66 (7.6-10.0)	9.16 (8.29-10.5)	0.096
Memoria de trabajo visoespacial	9.83 (9.0-11.0)	9.83 (9.0-10.7)	0.99
Flexibilidad cognitiva	12.0 (9.66-13.0)	12.5 (11.3-14.0)	0.024
Control inhibitorio	9.87 (8.65-10.7)	10.3 (9.50-11.0)	0.99
Metacognición	10.0 (8.5-11.5)	10.5 (9.50-11.0)	0.99
Atención puntaje – mediana (RIC)			
Atención continua o sostenida	9.77 ± 2.02	10.2 ± 1.59	0.99
Atención selectiva	10.3 ± 2.95	11.3 ± 2.70	0.168
Velocidad de procesamiento	16.2 ± 2.52	16.2 ± 2.43	0.99
Aprendizaje y memoria puntaje – mediana (RIC)			
Memoria inmediata	9.07 ± 2.37	9.98 ± 9.86	0.096
Memoria a largo plazo	9.86 ± 10.6	10.6 ± 9.05	0.048
Memoria semántica	9.05 ± 1.76	9.32 ± 2.09	0.99

BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas. MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal. TMT: Trail Making Test parte B. †Para las variables cuantitativas se utilizó prueba de rango de Wilcoxon de muestras relacionadas y para variables categóricas se utilizó prueba Mc Nemar de muestras relacionadas. ††Prueba de Wilcoxon muestras independientes. Valor de p con ajuste de Bonferroni.

Tabla 12. Comparación antes y después del desempeño cognitivo estratificado en las mujeres y hombres que finalizaron el programa de pérdida de peso

Prueba Neuropsicológica	Mujeres (n = 45)			Hombres (n = 36)			6 m
	Antes	Después	p [†]	Antes	Después	p [†]	
MOCA puntaje – mediana (RIC)	26.0 (24.0-28.0)	27.0 (25.28.0)	0.003	26.5 (23.0-28.0)	27.0 (24.7-28.0)	0.048	0.99
TMT-B segundos – mediana (RIC)	83.0 (56.7-94.5)	74.0 (60.0-99)	0.637	91.5 (68.0-125.7)	71.0 (55.0-101.5)	0.033	0.99
BANFE-2 Lóbulos frontales – mediana (RIC)							
Corteza orbitomedial	97.0 (80.5-105.2)	103.0 (83.0-112.0)	0.172	100.0 (76.5-107.0)	100.0 (85.2-112.0)	0.097	0.99
Corteza dorsolateral	99.0 (81.5-110.0)	103.0 (90.0-111.0)	0.001	102.0 (91.2-109.7)	103.5 (96.0-113.0)	0.067	0.99
Corteza prefrontal anterior	97.0 (85.5-111.0)	104.0 (95.0-118.0)	0.035	105.0 (95.5-118.0)	108.5 (104.0-118.0)	0.087	0.99
BANFE-2 total	96.0 (83.5-111.0)	104.0 (90.0-113.0)	0.001	101.5 (87.5-107.0)	102.0 (93.5-117.7)	0.024	0.99
Diagnóstico BANFE-2 gravedad – no. (%)							
Alteración grave (69 o menos)	5 (11.9)	2 (4.80)	0.375	1 (2.80)	3 (8.30)	0.625	0.99
Alteración leve-moderada (70 a 84)	7 (15.4)	10 (22.0)	0.549	4 (12.1)	4 (12.1)	1.00	0.99
Normal (85 a 115)	26 (57.1)	30 (65.5)	0.481	27 (73.0)	24 (65.7)	0.791	0.99
Alto rendimiento (116 o más)	7 (15.6)	3 (7.80)	0.508	4 (12.1)	4 (12.1)	1.00	0.99
BANFE Neuropsicológico – mediana (RIC)							
Autoconciencia	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.005	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.5)	0.089	0.99
Intereses y motivaciones	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.001	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.083	0.99
Conductual	3.0 (1.0-5.0)	1.0 (0.5-3.0)	<0.0001	1.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.935	0.99
Tolerancia a la frustración	2.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.007	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.767	0.99
Estado de ánimo	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.028	1.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.488	0.99
Funcionamiento ejecutivo	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.5)	0.619	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.5)	0.222	0.99
Puntaje Total	11.5 (6.7-16.2)	5.0 (3.0-9.5)	<0.0001	7.0 (2.0-13.0)	6.0 (3.0-10.0)	0.097	0.99
Funcionamiento ejecutivo – mediana (RIC)							
Planificación	10.6 (9.33-12.0)	10.6 (8.33-12.0)	0.965	11.3 (9.0-12.0)	11.3 (10.33-12.0)	0.529	0.99
Toma de decisiones	9.50 (7.50-11.2)	9.50 (7.50-12.5)	0.645	10.5 (8.0-12.0)	11.0 (8.75-13.2)	0.110	0.99
Memoria de trabajo verbal	8.75 (7.79-9.91)	9.16 (8.16-10.7)	0.011	8.5 (7.62-10.3)	9.33 (8.25-10.5)	0.121	0.99
Memoria de trabajo visoespacial	10.3 (9.00-11.1)	10.3 (9.08-10.6)	0.175	9.7 (8.87-10.8)	9.66 (9.00-11.0)	0.298	0.99
Flexibilidad cognitiva	12.0 (8.16-13.3)	12.6 (11.0-14.0)	0.028	11.8 (9.75-12.6)	12.3 (11.5-13.8)	0.010	0.99
Control inhibitorio	9.87 (8.87-10.8)	10.3 (9.25-11.2)	0.148	9.87 (8.37-10.7)	10.5 (8.37-11.2)	0.320	0.99
Metacognición	9.50 (8.0-11.0)	10.0 (8.50-11.0)	0.330	10.2 (9.50-11.5)	10.5 (9.50-11.5)	0.828	0.99
Atención – mediana (RIC)							
Atención continua sostenida	9.86 ± 2.08	10.3 ± 1.44	0.187	9.65 ± 1.96	10.1 ± 1.79	0.215	0.99
Atención selectiva	10.0 ± 3.00	11.2 ± 2.79	0.027	10.8 ± 2.87	11.5 ± 2.62	0.140	0.99
Velocidad de procesamiento	15.8 ± 2.03	16.1 ± 2.75	0.623	16.7 ± 2.92	16.2 ± 2.08	0.370	0.99
Memoria – mediana (RIC)							
Memoria inmediata	9.21 ± 2.33	10.1 ± 2.15	0.019	8.90 ± 2.44	9.78 ± 1.97	0.083	0.99
Memoria a largo plazo	10.0 ± 2.26	10.6 ± 2.41	0.086	9.70 ± 2.40	10.7 ± 1.65	0.009	0.99
Memoria semántica	8.56 ± 1.70	9.11 ± 1.99	0.025	9.66 ± 1.68	9.59 ± 2.21	0.842	0.99

BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas. MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal. TMT: Trail Making Test parte B.

†Para las variables cuantitativas se utilizó prueba de rango de Wilcoxon de muestras relacionadas y para variables categóricas se utilizó prueba McNemar de muestras relacionadas. ††Prueba de Wilcoxon comparación por sexo. Valor de p con ajuste de Bonferroni.

Asociación del desempeño cognitivo basal con el éxito en la pérdida de peso

Se comparó a los pacientes que tuvieron desempeño cognitivo normal con aquellos con desempeño bajo y se evaluó la asociación del éxito en la pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento. No encontrándose una asociación entre el grado de desempeño cognitivo basal y el éxito del peso perdido a los seis meses de seguimiento. Los sujetos que fueron exitosos en la pérdida de peso al final del programa multidisciplinario para el manejo de obesidad en comparación con los que no lo fueron presentaron características neurocognitivas basales similares (tabla 13).

Tabla 13. Asociación del desempeño cognitivo basal con el éxito en la pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento

Prueba Neuropsicológica	Exitosos		No Exitosos		p†
	Pérdida ≥5% (n =24)	Pérdida <5% (n=38)	Ganancia ≥0.1% (n = 19)		
MOCA- puntaje – no. (%)					
- Desempeño normal ≥ 26 puntos	17 (69.6)	18 (48.6)	11 (58.8)		0.272
- Desempeño bajo <26 puntos	7 (30.4)	20 (51.4)	8 (41.2)		
TMT-B- segundos – no. (%)					
- Desempeño normal ≤ 273 segundos	21 (100)	35 (100)	19 (100)		-
- Desempeño bajo > 273 segundos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Corteza orbitomedial – no. (%)					
- Desempeño normal ≥ 85 puntos	20 (83.3)	25 (68.8)	12 (63.2)		0.565
- Alteración leve a moderada 70-84 puntos	3 (12.5)	8 (21.1)	4 (21.1)		
- Alteración severa ≤ 69 puntos	1 (4.20)	5 (13.2)	3 (15.8)		
Corteza dorsolateral – no. (%)					
- Desempeño normal ≥ 85 puntos	17 (70.8)	30 (78.9)	17 (89.5)		0.356
- Alteración leve a moderada 70-84 puntos	6 (25.0)	4 (10.5)	1 (5.30)		
- Alteración severa ≤ 69 puntos	1 (4.20)	4 (10.5)	1 (5.30)		
Corteza prefrontal anterior – no. (%)					
- Desempeño normal ≥ 85 puntos	21 (87.5)	27 (77.1)	18 (94.7)		0.216
- Alteración leve a moderada 70-84 puntos	2 (8.30)	9 (23.7)	1 (5.30)		
- Alteración severa ≤ 69 puntos	1 (4.20)	2 (5.30)	0 (0.0)		
Puntaje total – no. (%)					
- Desempeño normal ≥ 85 puntos	19 (79.2)	30 (78.9)	16 (84.2)		0.661
- Alteración leve a moderada 70-84 puntos	4 (16.7)	3 (7.90)	2 (10.5)		
- Alteración severa ≤ 69 puntos	1 (4.20)	5 (13.2)	1 (5.30)		

BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas. MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal. TMT: Trail Making Test parte B.

†Prueba chi-cuadrada o exacta de Fisher para evaluar la asociación del grado de desempeño cognitivo basal con el éxito en la pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento.

Correlaciones entre el cambio en el peso corporal y el cambio en el desempeño en funciones ejecutivas y cognición global.

Se realizó correlación de Spearman para evaluar la fuerza de la relación del cambio en el peso de la visita basal y final con el cambio en el desempeño cognitivo, encontrándose solamente correlación negativa significativa en la prueba de TMT-B ($p=0.026$) y memoria a largo plazo ($p=0.001$). Al estratificar a los pacientes por sexo, las mujeres tuvieron una correlación negativa en la región de la CPF anterior ($p=0.044$), memoria de trabajo visoespacial ($p=0.030$) y atención sostenida ($p=0.037$); en los hombres existió una correlación positiva del cambio en el peso y la atención selectiva ($p=0.012$) y una correlación inversa en memoria a largo plazo ($p=0.003$), (tabla 14, figura 5).

Tabla 14. Correlaciones entre el delta del peso de la visita final-basal con el delta de las puntuaciones de las pruebas cognitivas

	Delta del peso					
	Población total (n=81)		Por sexo			
	r	p†	Mujeres (n=45) r	p†	Hombres (n=39) r	p†
MOCA - puntaje	0.008	0.943	0.005	0.977	0.001	0.994
TMT-B - segundos	-0.258	0.026	-0.285	0.078	-0.189	0.270
BANFE-2 Lóbulos frontales						
Corteza orbitomedial	-0.081	0.486	-0.032	0.843	-0.141	0.413
Corteza dorsolateral	-0.031	0.790	-0.208	0.187	0.126	0.464
Corteza prefrontal anterior	-0.152	0.183	-0.312	0.044	0.047	0.788
BANFE-2 total	0.012	0.918	-0.206	0.192	0.240	0.159
BANFE Neuropsicológico						
Autoconciencia	-0.067	0.605	-0.064	0.724	-0.161	0.404
Intereses y motivaciones	0.168	0.200	0.104	0.571	0.250	0.200
Conductual	0.051	0.699	0.114	0.535	0.046	0.814
Tolerancia a la frustración	0.128	0.320	0.133	0.462	0.122	0.528
Estado de ánimo	0.174	0.173	0.215	0.222	0.140	0.468
Funcionamiento ejecutivo	-0.111	0.387	0.160	0.367	-0.451	0.014
Puntaje Total	0.022	0.864	0.145	0.420	-0.075	0.698
Funciones ejecutivas, atención y memoria						
Planificación	0.156	0.186	0.191	0.232	0.149	0.409
Toma de decisiones	0.055	0.640	-0.035	0.826	0.141	0.432
Memoria de trabajo verbal	-0.120	0.355	-0.122	0.479	-0.095	0.644
Memoria de trabajo visoespacial	-0.120	0.307	-0.306	0.050	0.154	0.394
Flexibilidad cognitiva	0.025	0.833	-0.017	0.916	0.049	0.787
Control inhibitorio	0.068	0.573	0.185	0.259	-0.065	0.729
Metacognición	-0.157	0.177	-0.228	0.147	-0.021	0.908
Atención sostenida	0.153	0.205	0.335	0.037	-0.048	0.798
Atención selectiva	0.212	0.074	0.028	0.862	0.438	0.012
Memoria inmediata	-0.068	0.572	-0.125	0.449	0.021	0.910
Memoria a largo plazo	-0.374	0.001	-0.261	0.109	-0.505	0.003
Memoria semántica	-0.133	0.258	-0.056	0.729	-0.218	0.223

BANFE-2: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas. MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal. TMT: Trail Making Test parte B. †Correlación de Spearman entre el delta (final-basal) del peso y el delta (final-basal) del funcionamiento cognitivo. Valor de p significativo ≤ 0.05 .

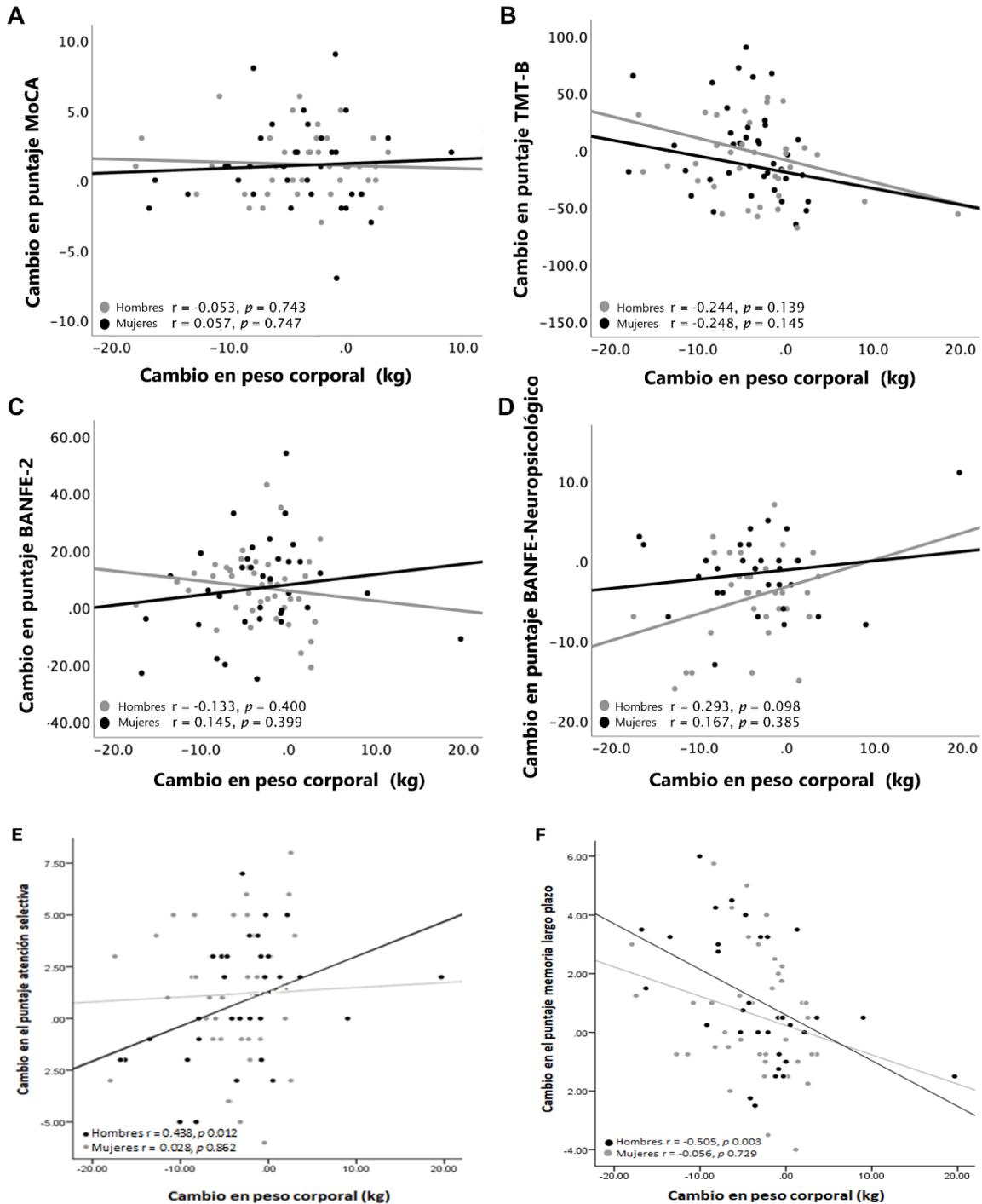


Figura 5. Correlación del cambio en el peso con el desempeño en la cognición al finalizar el programa de atención multidisciplinaria. Los círculos rellenos de negro representan a las mujeres ($n=45$) y los círculos grises a los hombres ($n=39$). **A.** Desempeño en cognición global evaluado con MoCA, **B.** Desempeño en velocidad de procesamiento de la prueba TMT-B, **C.** Desempeño en funciones ejecutivas evaluado con BANFE-2, **D.** Desempeño en funciones ejecutivas auto percibidas evaluado con BANFE-Neuropsicológico, **E.** Subdominio de atención selectiva, **F.** Subdominio de memoria a largo plazo. Abreviaturas: MoCA= Evaluación Cognitiva de Montreal, TMT-B= Trail Making Test parte B, BANFE-2=Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas-Lóbulos frontales.

Factores predictores del desempeño cognitivo a los 6 meses

Se efectuó el análisis de regresión logística binomial para determinar si la edad, el sexo, años de escolaridad, el IMC y la psicopatología previa predicen el desempeño de las funciones ejecutivas a los 6 meses de seguimiento. Se encontró que estas variables ya conocidas en la literatura no predijeron el desempeño cognitivo; con excepción de los años de escolaridad que si lograron predecir el desenlace en cognición global al final del programa ($p=0.007$) (tabla 15).

Tabla 15. Variables predictoras del desempeño cognitivo al finalizar el programa multidisciplinario para pérdida de peso.

	B	OR	IC 95%		Valor p
MoCA (puntaje <26)^a					
Constante	2.624	9.96			0.218
Sexo femenino	-0.127	1.135	0.40	3.21	0.812
Edad	-0.013	0.987	0.93	1.04	0.667
Delta pérdida peso	-0.041	0.960	0.87	1.05	0.409
Años de escolaridad	-0.207	0.813	0.70	0.94	0.007
Psicopatología	-0.072	1.074	0.37	3.07	0.894
BANFE-2 (puntaje <85)^b					
Constante	-0.412	0.662			0.874
Sexo femenino	0.091	1.095	0.25	4.69	0.903
Edad	-0.005	0.995	0.91	1.07	0.893
Delta pérdida peso	-0.051	0.950	0.84	1.07	0.397
Años de escolaridad	-0.167	0.847	0.69	1.03	0.110
Psicopatología	0.910	2.484	0.53	11.5	0.245
BANFE-NPA (puntaje <15)^c					
Constante	-1.095	0.335			0.736
Sexo femenino	-0.857	0.424	0.06	2.84	0.377
Edad	-0.036	0.964	0.87	1.06	0.459
Delta pérdida peso	0.032	1.033	0.90	1.18	0.635
Años de escolaridad	0.019	1.020	0.80	1.29	0.874
Psicopatología	1.636	5.133	0.55	47.8	0.151

MoCA Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés, BANFE-2 Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y lóbulos frontales, BANFE-NP Cuestionario Neuropsicológico de Auto-Percepción.

B coeficiente de regresión beta, OR razón de momios, IC intervalos de confianza

Análisis de regresión múltiple.

^a Cox & Snell $R^2=0.112$, Nagelkerke $R^2=0.156$, $p=0.007$

^b Cox & Snell $R^2=0.055$, Nagelkerke $R^2=0.108$, $p=0.485$

^c Cox & Snell $R^2=0.060$, Nagelkerke $R^2=0.136$, $p=0.712$

DISCUSIÓN

En la evaluación basal del programa, la mayoría de los pacientes tuvieron un desempeño cognitivo normal. No obstante, al finalizar los seis meses del programa de pérdida de peso, los pacientes tuvieron una mejoría significativa en las pruebas cognitivas, así como, mejoría en parámetros antropométricos y en el puntaje de ansiedad. La mejoría en el desempeño cognitivo no correlacionó con la magnitud de la pérdida de peso, con excepción de una correlación negativa entre la prueba de TMT-B y la pérdida de peso, lo que indica una mayor velocidad de procesamiento del funcionamiento ejecutivo y mayor flexibilidad cognitiva. Es bien conocido que el aumento en la flexibilidad cognitiva permite al individuo tener una mayor capacidad para adaptarse durante los desafíos. El incremento en la flexibilidad cognitiva en personas que están bajo tratamiento para perder peso pudiera ser de gran beneficio, ya que permitiría a los pacientes encontrar mejores estrategias y herramientas para cambiar sus comportamientos en una manera más efectiva para realizar modificaciones en el estilo de vida.⁸⁰

Hasta donde sabemos, no existen estudios observacionales o de intervención que evalúen el efecto de la pérdida de peso sobre el rendimiento cognitivo en la población mexicana, sin embargo, si existen algunos estudios que demuestran que las personas con obesidad de origen mexicano tienen deficiencias en el rendimiento cognitivo en comparación con sujetos delgados.^{102, 103} En otras poblaciones, se ha demostrado que la adopción de un estilo de vida saludable produce un impacto positivo en el desempeño cognitivo y la reducción del riesgo de demencia en la edad adulta.^{85,104,105} Las intervenciones de manera individual como son la restricción calórica,¹⁰⁵ el ejercicio,¹⁰⁶ la farmacoterapia (ej., metformina, liraglutida)^{107,108} y el control metabólico⁷² impactan favorablemente en la cognición. En otros estudios se ha encontrado que no solo la restricción de energía de la dieta está asociada con la mejoría cognitiva, sino también el tipo de dieta. La asimilación de ciertos alimentos como verduras de hojas verdes, pescado y semillas se han reportado como beneficiosos. Por ejemplo, el consumo de la dieta mediterránea que está basada en el consumo de frutas, verduras, alimentos ricos en proteína de alto valor biológico y pequeñas cantidades de alcohol se han asociado con una mayor capacidad sináptica, grosor cortical y funcionamiento cognitivo.^{109,110} Además del patrón mediterráneo, la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) y la dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) por sus siglas en inglés; han sido las principales dietas relacionadas con

la mejoría cognitiva.¹¹¹ Parece que estos tres tipos de patrones de dietas juegan un papel neuroprotector y están asociadas con la disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer.¹¹² También es importante resaltar que la combinación de las intervenciones en el estilo de vida provee mayores beneficios en la cognición en comparación con las intervenciones en forma individual. Por ejemplo, en un ensayo clínico controlado de Napoli y cols, se estudió cara a cara el impacto a 1 año de seguimiento de la restricción calórica, el ejercicio y la terapia combinada (restricción calórica y ejercicio) en adultos mayores con obesidad, encontrándose que las tres intervenciones de manera individual tienen un efecto favorable en la cognición, sin embargo, el impacto fue mayor cuando recibieron el tratamiento combinado.¹¹³ La mejoría cognitiva en nuestro programa, quizá se debió al efecto combinado de las estrategias que fueron implementadas durante el programa multidisciplinario, sin embargo, esta mejoría no pudo ser atribuida exclusivamente a la pérdida de peso. Desafortunadamente el porcentaje de peso perdido a lo largo del programa fue del 2.85%, siendo menor al peso meta recomendable que es del 5 al 10% para mejorar comorbilidades médicas relacionadas con la obesidad.¹¹⁴

Es conocido que el desempeño cognitivo en personas que tienen obesidad es influido por múltiples factores, lo que conlleva a un reto identificar la naturaleza de la relación entre dichos aspectos y el efecto que es atribuido solamente a la presencia de obesidad. En diversos estudios se ha encontrado que la obesidad per se es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Esta asociación desfavorable en la cognición también se ha visto en otras comorbilidades metabólicas que frecuentemente están presentes en personas que tienen obesidad, como son diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial y apnea obstructiva del sueño.^{72,118-120} También se ha visto en comorbilidades de salud mental, como es el trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y trastorno por atracón.¹²¹⁻¹²³ Las personas que desarrollan obesidad en etapas tempranas de la vida y permanecen con esta enfermedad a lo largo del curso de la vida, tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en la senectud.^{116,124} El funcionamiento ejecutivo es el dominio cognitivo más frecuentemente afectado en individuos con obesidad;^{13,125} a su vez, las alteraciones en las funciones ejecutivas influyen en la modulación de la conducta alimentaria y en el mantenimiento de la misma.^{80, 126,127}

En el presente estudio, el funcionamiento ejecutivo y la cognición global se encontraron dentro de los rangos normales; no obstante, existieron diferencias en la respuesta cognitiva entre hombres y mujeres, teniendo las mujeres una mejor respuesta a los seis meses en el funcionamiento ejecutivo evaluado por la prueba de BANFE-2 y en todo el funcionamiento ejecutivo caliente evaluado por el cuestionario BANFE-neuropsicológico. Es conocido que la percepción de las capacidades cognitivas está relacionada de manera directa con las emociones, el control de sus impulsos, aspiraciones y pensamientos¹²⁸. En nuestro estudio las mujeres tuvieron mayor respuesta a los seis meses de seguimiento en la autopercepción del funcionamiento ejecutivo caliente. En otros estudios se han descrito diferencias de acuerdo con el sexo con respecto al desempeño en las tareas cognitivas, teniendo los hombres mejor funcionamiento en tareas relacionadas con la memoria de trabajo espacial y las mujeres en tareas relacionadas con la memoria verbal.¹²⁹

Las hormonas sexuales juegan un rol importante en la maduración de regiones cerebrales específicas; por ejemplo, los niveles circulantes de testosterona se correlacionan positivamente con el volumen de la amígdala y tálamo; en cambio los estrógenos tienen mayor impacto en el volumen del hipocampo.¹²⁹ Malpetti y cols. evaluaron las diferencias sexuales de la actividad metabólica cerebral y la conectividad de la red neuronal en reposo con ¹⁸F-FDG-PET en adultos mayores sanos y con enfermedad de Alzheimer; al comparar la actividad metabólica cerebral, se encontraron diferencias entre hombres y mujeres (dimorfismo sexual). En el grupo de adultos mayores sanos que tenían buena reserva cognitiva, las mujeres presentaron mayor actividad metabólica en la región anterior límbico-afectiva, mientras que los hombres en la corteza asociativa posterior. En el grupo de adultos con enfermedad de Alzheimer, los hombres presentaron un hipometabolismo en la región temporo-parietal posterior y las mujeres en las región frontal y límbica; lo que indica la participación de diferentes redes neuronales de acuerdo con el sexo.¹³⁰

Las mujeres tiene mayor vulnerabilidad de presentar deterioro cognitivo en comparación con los hombres; que parece ser dependiente de varios mecanismos, como es la privación de hormonas sexuales en la menopausia, la genética, los roles sociales y culturales, lo que conlleva a una reserva cognitiva más baja en comparación a los hombres ya que esta reserva cognitiva depende en gran

medida de la acumulación de recursos cognitivos que fueron generados durante la vida a través de estímulos educativos y ocupacionales, teniendo las mujeres menores oportunidades para generar recursos, no obstante, en nuestro grupo de estudio no existieron diferencias en el nivel educativo y años de escolaridad entre hombres y mujeres.^{129,131}

En este estudio, la afección del funcionamiento ejecutivo caliente en las mujeres probablemente derivó del estado de ánimo y el componente social, ya que es sabido que la presencia de obesidad en la mujer implica mayor vulnerabilidad para el desarrollo de estigma social,¹³² el cual afecta la salud mental de diferentes maneras, desde baja autoestima, depresión, ansiedad, hasta trastornos de la conducta alimentaria.¹³³ Y, por último, a nivel basal se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto al consumo de alcohol, teniendo los hombres mayor consumo de alcohol en forma moderada (50% hombres vs 33% mujeres). En dos diferentes revisiones sistemáticas, se encontró en adultos jóvenes que el consumo de alcohol de leve a moderado no estaba asociado con el incremento de demencia en la senectud.^{134, 135}

Destaca en el presente estudio que los pacientes que tuvieron un desempeño cognitivo bajo en forma basal tuvieron el mismo éxito en la pérdida de peso perdido a los 6 meses de seguimiento en comparación con aquellos pacientes que tuvieron un desempeño cognitivo normal. Es sabido que las personas que tienen alteraciones en el funcionamiento cognitivo permean con conductas disruptivas que impactan de manera negativa la adherencia a indicaciones médicas y seguimiento al tratamiento;^{136, 137} pero, también es reconocido, que las personas con obesidad y deterioro cognitivo pueden responder a los tratamientos para pérdida de peso a pesar de su funcionamiento cognitivo afectado.⁸²

En el análisis de regresión logística multivariado no encontramos una asociación significativa entre las variables predictoras tradicionales como son edad, sexo, IMC, presencia de psicopatología y peso perdido con el desempeño cognitivo a los seis meses de seguimiento. Solamente los años de escolaridad pudieron predecir el desempeño cognitivo en la prueba de MoCA y TMT-B; sin embargo,

los años de escolaridad no lograron predecir el adecuado desempeño de las funciones ejecutivas a los 6 meses de seguimiento. Estos hallazgos también han sido descritos en un metaanálisis donde se evaluó la escolaridad y el riesgo de demencia, encontrándose que el riesgo de demencia fue reducido en un 7% por cada año cursado en educación.¹³⁸

Limitaciones y fortalezas

En nuestro estudio no se llegó a la meta de pérdida de peso de por lo menos el 5%, lo que conllevó a no poder demostrar nuestra hipótesis de que la pérdida de peso se asocia per se con un aumento en el desempeño cognitivo a los 6 meses de seguimiento. Por otro lado, 20% de los pacientes no terminaron el programa; sin embargo, es conocida en la literatura la alta tasa de deserción de los pacientes de los tratamientos a largo plazo. Probablemente el agotamiento debido al largo tiempo para la aplicación de las pruebas cognitivas contribuyó a la deserción de los pacientes durante el seguimiento. En el análisis original no estaba contemplada la estratificación por sexo; sin embargo, al detectarse en forma basal múltiples diferencias en variables sociales, antropométricas, psicológicas, médicas y neurocognitivas, se decidió realizar el análisis general y estratificado por sexo, encontrándose hallazgos interesantes que diferencian cognitivamente a los hombres de las mujeres. Lo anterior sugiere que se requieren más estudios específicos para elucidar las diferencias relacionadas al dimorfismo sexual y la cognición.

A pesar de las limitaciones, el presente estudio demostró que la pérdida de peso se correlaciona con una mejoría en el funcionamiento ejecutivo, particularmente en la velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva. Dentro de las fortalezas del estudio es que se evaluaron aspectos de salud mental, funciones ejecutivas frías y funciones ejecutivas calientes que no se evalúan en forma habitual en programas de tratamiento de la obesidad; estos factores influyen en la modulación de la conducta alimentaria y en el mantenimiento de la misma obesidad, haciendo estas patologías un círculo vicioso. Además, este estudio aborda una población poco estudiada a nivel mundial, que son adultos jóvenes y adultos de edad media con obesidad; dada la alta prevalencia de obesidad en nuestra población mexicana en etapa productiva.

CONCLUSIONES

Los pacientes con obesidad presentaron una mejoría en el rendimiento cognitivo después de recibir un programa multidisciplinario para pérdida de peso con una duración de 6 meses; sin embargo, esta mejoría no se correlacionó directamente con la magnitud de la pérdida de peso, con excepción de la flexibilidad cognitiva y la velocidad de procesamiento. La mejoría cognitiva de los pacientes pudo haber sido secundaria a la intervención multidisciplinaria, resaltando los posibles beneficios de los programas integrales para el manejo de la obesidad. Se requiere de futuros estudios para corroborar si los pacientes que logran una pérdida de peso $\geq 5\%$ mejoran su desempeño cognitivo debido a la pérdida de peso.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.2016.
2. Martín-Rodríguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(5):435-47.
3. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
4. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1524-8.
5. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005;330(7504):1360.
6. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008;71(14):1057-64.
7. Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology*. 2009;72(20):1741-6.
8. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(10):1147-52.
9. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(6):892-7.
10. Gustafson, DR. Adiposity and cognitive decline: underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2012;30: S97–112
11. Ishii M, Iadecola C. Metabolic and Non-Cognitive Manifestations of Alzheimer's Disease: The Hypothalamus as Both Culprit and Target of Pathology. *Cell Metab*. 2015;22(5):761-76.
12. Ishii M, Wang G, Racchumi G, Dyke JP, Iadecola C. Transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein exhibit early metabolic deficits and a pathologically low leptin state associated with hypothalamic dysfunction in arcuate neuropeptide Y neurons. *J Neurosci*. 2014;34(27):9096-106.
13. Prickett C, Brennan L, Stolwyk R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(2):93-113.
14. Qiu C., B. Winblad, L. Fratiglioni. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*.2005;4(8):487–99.
15. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Pichichero G, Capurso SA, Capurso A, Solfrizzi V. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev*. 2006;51(2): 275–92.
16. Whitmer R, S. Sidney, J. Selby, S.C. Johnston, K. Yaffe. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*.2005;64(2):277–81.
17. Areosa S, Grimley Evans. Effect of the treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*.2002;(4)
18. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*. 2014;13(9):913-23.
19. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.
20. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
21. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berlioli MG; Bacosi ML; Contessa G. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age,

- sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(10):881-90.
22. Foschini D, Santos RV, Prado WL; de Piano A, Lofrano MC, Martins AC, Carnier J, Caranti DA, Sanchez P de L, Tock L, Mello MT; Tufik S, Damaso AR. Platelet and leptin in obese adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(6):516
 23. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H, Hatta T, Sotomaru Y, Hioki K, Kagohashi Y, Nomura T, Minami Y, Otani H. The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology.* 2006;147(2):647-58.
 24. Brown R, Imran SA, Belsham DD, Ur E, Wilkinson M. Adipokine gene expression in a novel hypothalamic neuronal cell line: resistin-dependent regulation of fasting-induced adipose factor and SOCS-3. *Neuroendocrinology.* 2007;85(4):232-41.
 25. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology.* 1999;140(12):5995-8.
 26. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(5):401-8.
 27. Dib LH, Ortega MT, Fleming SD, Chapes SK, Melgarejo T. Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice. *Endocrinology.* 2014;155(1):40-6.
 28. Lord GM, Matarese G, Howard JK; Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394(6696):897-901.
 29. Moore SI, Huffnagle GB, Chen GH, White ES, Mancuso P. Leptin modulates neutrophil phagocytosis of *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun.* 2003;71(7):4182-5.
 30. Bruno A, Conus S, Schmid I, Simon HU. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *J Immunol.* 2005;174(12):8090-6.
 31. Guo, H. Jiang, X. Xu, W. Duan, M.P. Mattson. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK STAT3 and mitochondrial stabilization, *J. Biol. Chem.* 2008;283:1754–63.
 32. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Aβeta. *FASEB J.* 2004;18: 1870–78.
 33. Marwarha G, Raza S, Meiers C, Ghribi O. Leptin attenuates BACE1 expression and amyloid-β genesis via the activation of SIRT1 signaling pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842:1587–95.
 34. Yamamoto N, Tanida M, Kasahara R, Sobue K, Suzuki K. Leptin inhibits amyloid β-protein fibrillogenesis by decreasing GM1 gangliosides on the neuronal cell surface through PI3K/Akt/mTOR pathway. *J. Neurochem.* 2014;131:323–32.
 35. Greco SJ, Hamzelou A, Johnston JM, Smith MA, Ashford JW, Tezapsidis N. Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and β-amyloid in neurons, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;414:170–74.
 36. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2442-50.
 37. Angelidis G et al. The emerging roles of adiponectin in female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci.* 2013 Aug;20(8):872-81.
 38. Drolet R et al. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Mar;17(3):424
 39. Wilkinson M, Brown R, Imran SA, Ur E. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology* 2007; 86: 191–209.

40. Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng OY, Chung SK, Ho JW, Guo VY, Xu A. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *PLoS One* 2012;7(12):e52354.
41. Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease, *Eur. J. Neurol.* 2011;18(7): 1006–9.
42. van Himbergen TM, Beiser AS, Ai M, Seshadri S, Otokoza S, Au R, Thongtang N, Wolf PA, Schaefer EJ. Biomarkers for insulin resistance and inflammation and the risk for all-cause dementia and Alzheimer disease: results from the Framingham Heart Study, *Arch. Neurol.* 2012;69 (5) 594–600.
43. Khemka VK, Bagchi D, Bandyopadhyay K, Bir A, Chattopadhyay M, Biswas A, Basu D, Chakrabarti S. Altered serum levels of adipokines and insulin in probable Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.* 2014;41(2):525–33.
44. Lin HV, Kim JY, Poci A, Rossetti L, Shapiro L, Scherer PE, Accili D. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice, *Diabetes.* 2007;56 (8) 1969–1976.
45. Li R, Lau WB, Ma XL. Adiponectin resistance and vascular dysfunction in the hyperlipidemic state. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(10):1258–66.
46. Sinha MK et al. Analytical validation and biological evaluation of a high molecular-weight adiponectin ELISA. *Clin Chem.* 2007 Dec;53(12):2144-51. Epub 2007 Oct 19.
47. Ahn MY, Zhang ZG, Tsang W, Chopp M. Endogenous plasminogen activator expression after embolic focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res.* 1999;837(1-2):169-76.
48. Soeda S, Koyanagi S, Kuramoto Y, Kimura M, Oda M, Kozako T, Hayashida S, Shimeno H. Anti-apoptotic roles of plasminogen activator inhibitor-1 as a neurotrophic factor in the central nervous system. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):1014-20.
49. Lee SA, Kallianpur A, Xiang YB, Wen W, Cai Q, Liu D, Fazio S, Linton MF, Zheng W, Shu XO. Intra-individual variation of plasma adipokine levels and utility of single measurement of these biomarkers in population-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2464-70.
50. Manni L, Rocco ML, Bianchi P, Soligo M, Guaragna M, Barbaro SP, Aloe L. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors.* 2013;31(4):115-22.
51. Konukoglu D, Andican G, Firtina S, Erkol G, Kurt A. Serum brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and neurotrophin-3 levels in dementia. *Acta Neurol Belg.* 2012;112(3):255-60.
52. Blasko I, Lederer W, Oberbauer H, Walch T, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J, Humpel C. Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(1):9-15.
53. Nelson TE, Olde Engberink A, Hernandez R, Puro A, Huitron-Resendiz S, Hao C, De Graan PN, Gruol DL. Altered synaptic transmission in the hippocampus of transgenic mice with enhanced central nervous systems expression of interleukin-6. *Brain Behav Immun.* 2012;26(6):959-71.
54. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):484-90.
55. Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, Tang CY, Gordon W, Peskind ER, Yemul S, Haroutunian V, Pasinetti GM. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential "predisposition" factor associated with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):301-13.

56. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-8.
57. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y, Liu H, Qin S, Li G, Li Q¹. Association of Plasma DPP4 Activity With Mild Cognitive Impairment in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: Results From the GDMD Study in China. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1594-601.
58. Tan ZG, Gao WH, Cai XS, Wang F, Hui HX. Glucagon-like peptide 1 improves learning and memory abilities of rats with type 2 diabetes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao*. 2016;36(10):1345-51.
59. Tramutola A, Arena A, Cini C, Butterfield DA, Barone E. Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology. *Expert Rev Neurother*. 2016 Oct 7. [Epub ahead of print].
60. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Agüera Z, Sauchelli S, Pardo M, Crujeiras AB, Granero R, Baños R, Botella C, de la Torre R, Fernández-Real JM, Fernández-García JC, Frühbeck G, Rodríguez A, Mallorquí-Bagué N, Tárrega S, Tinahones FJ, Rodríguez R Ortega F, Menchón JM, Casanueva FF, Fernández-Aranda F. Modulation of Irisin and Physical Activity on Executive Functions in Obesity and Morbid obesity. *Sci Rep*. 2016; 6: 30820.
61. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
62. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):105.
63. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2011;32(4):498-514.
64. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015-25.
65. Banks WA, Jaspan JB, Huang W, Kastin AJ. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides* 1997;18:1423-9.
66. Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:809-22.
67. Reger MA, Watson GS, Frey 2nd WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 2006;27:451-8.
68. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001;74:270-80.
69. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
70. Piroli G, Grillo C, Reznikov L, Adams S, McEwen B, Charron M, Reagan L. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology*. 2007;85(2):71-80.
71. Carvalheira JBC, Ribeiro EB, Araujo EP, Guimaraes RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia* 2003;46:1629-40.
72. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-9.
73. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Neurology* 2011;77:1126-34.
74. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004;30:569-72.

75. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Ritting K, Balletshofer B, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609–16.
76. Wildman RP. Healthy obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12: 438–43.
77. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Raipathak S, Wylie-Rosset J, Sowers M. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168:1617–24.
78. Slawik M, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr.* 2007;2:41-45.
79. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-68.
80. Gettens K & Gorin A. Executive function in weight loss and weight loss maintenance: a conceptual review and novel neuropsychological model of weight control. *J Behav Med.* 2017;40(5), 687-701.
81. Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast.* 2014;2014:563160.
82. Horie NC et al. Serrao VT, Simon SS; Gascon MR, Dos Santos AX; Zambone MA, Del Bigio de Freitas MM; Cunha-Neto E, Marques EL, Halpern A, de Melo ME, Mancini MC, Cercato C. Cognitive Effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1104-12.
83. Rochette AD, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Crosby R, Mitchell JE, Courcoulas A, Gunstad J. Mild cognitive impairment is prevalent in persons with severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(7):1427-9.
84. Marques EL, Halpern A, Corrêa Mancini M, de Melo ME, Horie NC, Buchpiguel CA, Martins Novaes Coutinho A, Ono CR, Prando S, Santo MA, Cunha-Neto E, Fuentes D, Cercato C. Changes in neuropsychological tests and brain metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):E2347-52.
85. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, Sergi G, Maggi S, Cosco T, Fontana L. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:87-94.
86. ENSANUT 2018. ensanut.insp.mx
87. The Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight lost for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Controlled Clinical Trials* 2003;24:610-28.
88. Sharma A, Kushner R. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 2009;33:289-95.
89. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:Supplement 1.
90. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™. American Psychiatric Publishing. 5ª edición. 2014. Capítulo: Trastornos neurocognitivos mayores y leves, página 387-390.
91. Flores-Lazaro J, Ostrosky-Solís F, Lozano A. Bateria de funciones frontales y ejecutivas: Presentación. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2008;8(1):141-58.
92. Matute E. Evaluación Neuropsicológica Estándar para Pacientes Adultos Hospitalizados ENE-A. Instituto de Neurociencias. 2016.
93. Reitan, R, Wolfson, D. The Category Test and the Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist.* 1995;9,50–6.
94. Ledesma L, García P, Salvado J. Evaluación cognitiva Montreal (MoCA) Versión Alternativa Mexicana 7.2 BLIND. Marzo 2014. www.mocatest.org.

95. Moral de la Rubia J. Propiedades psicométricas de la escala de alexitimia de toronto de 20 reactivos en México. *Rev electrónica de Psicología Iztacala*. 2008;11(2):97-114.
96. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition, and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71-83.
97. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
98. López Alvarenga J, Vázquez-Velázquez V, Arcilia-Martínez D, Sierra-Ovando A, González-Barranco J, Salín-Pascual. Accuracy and diagnostic utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) in a sample of obese Mexican patients. *Rev Invest Clin*. 2002;54(5):403-9.
99. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, Fruchart J, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-45.
100. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung S, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro C. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108(5):812-21.
101. Medina C, Barquera S, Janssen I. Validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire among adults in Mexico. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;34(1):21-8.
102. Calderón-Garcidueñas L, Mukherjee PS, Kulesza RJ, et al. Mild Cognitive Impairment and Dementia Involving Multiple Cognitive Domains in Mexican Urbanites. *J Alzheimers Dis*. 2019;68(3):1113-1123.
103. Bauer CC, Moreno B, González-Santos L, Concha L, Barquera S, Barrios FA. Child overweight and obesity are associated with reduced executive cognitive performance and brain alterations: a magnetic resonance imaging study in Mexican children. *Pediatr Obes*. 2015;10(3):196-204.
104. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D, et al. Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: a controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):315.
105. Siervo M, Arnold R, Wells JC, et al. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12(11):968-983.
106. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smees DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):154-160.
107. Madhu LN, Kodali M, Shetty AK. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):503-507.
108. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1254-1263.
109. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement*. 2017;13(2):168-177.
110. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):31-37.
111. Serra MC, Dondero KR, Larkins D, Burns A, Addison O. Healthy Lifestyle and Cognition: Interaction between Diet and Physical Activity. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(2):64-74.
112. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH

- Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019;10(6):1040-1065.
113. Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):189-198.
 114. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1-203.
 115. Alford S, Patel D, Perakakis N, Mantzoros CS. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obes Rev.* 2018;19(2):269-280.
 116. Qu Y, Hu HY, Ou YN, et al. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;115:189-198.
 117. Li XY, Zhang M, Xu W, et al. Midlife Modifiable Risk Factors for Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 34 Prospective Cohort Studies. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(14):1254-1268.
 118. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944.
 119. Blom K, Emmelot-Vonk MH, Koek HL. The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with dementia: a systematic review. *Maturitas.* 2013;76(2):113-117.
 120. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2018;38:39-49.
 121. Richard E, Reitz C, Honig LH, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):374-382.
 122. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):1-27.
 123. Cury MEG, Berberian A, Scarpato BS, Kerr-Gaffney J, Santos FH, Claudino AM. Scrutinizing Domains of Executive Function in Binge Eating Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2020;11:288. Published 2020 Apr 17.
 124. Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies [published correction appears in *Age Ageing.* 2016 Sep;45(5):740].
 125. Yang Y, Shields GS, Guo C, Liu Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:225-244.
 126. Ho MC, Chen VC, Chao SH, Fang CT, Liu YC, Weng JC. Neural correlates of executive functions in patients with obesity. *Peer J.* 2018;6:e5002.
 127. Favieri F, Forte G, Casagrande M. The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Front Psychol.* 2019;10:2126. Published 2019 Sep 20.
 128. Olstad S, Solem S, Hjemdal O, Hagen R. Metacognition in eating disorders: comparison of women with eating disorders, self-reported history of eating disorders or psychiatric problems, and healthy controls. *Eat Behav.* 2015;16:17-22.
 129. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):385-403.

130. Malpetti M, Ballarini T, Presotto L, Garibotto V, Tettamanti M, Perani D. Gender differences in healthy aging and Alzheimer's Dementia: A ¹⁸F-FDG-PET study of brain and cognitive reserve. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(8):4212–4227.
131. Subramaniapillai S, Almey A, Natasha Rajah M, Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60:100879.
132. Tronieri JS, Wurst CM, Pearl RL, Allison KC. Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(6):29.
133. Puhl RM, Heuer CA. Obesity stigma: important considerations for public health. *Am J Public Health.* 2010;100(6):1019-1028.
134. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzingler M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):1. Published 2019 Jan 5.
135. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing.* 2008;37(5):505-512.
136. Gaalema DE, Dube S, Potter A, et al. The effect of executive function on adherence with a cardiac secondary prevention program and its interaction with an incentive-based intervention. *Prev Med.* 2019;128:105865.
137. Duke DC, Harris MA. Executive function, adherence, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: a literature review. *Curr Diab Rep.* 2014;14(10):532.
138. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, Zhao QF, Yu JT. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016;53:3113–3123.

ANEXOS

1. Aprobación por el comité de ética
2. Consentimiento informado
3. Hoja de recolección de datos
4. Cuestionario de Nivel Socioeconómico AMAI
5. Escala Clínica de Apnea del Sueño (Stop BANG)
6. Cuestionario de Ansiedad y Depresión (HAD)
7. Cuestionario Internacional de Actividad física (IPAQ corto)
8. Cuestionario de los tres factores de la alimentación (I3FA)
9. Diario de alimentos y Recordatorio de 24 horas
10. Formato de evaluación psiquiátrica
11. Tabla de conversión de puntajes Psiconeurocognitiva Aidyne
12. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)
13. Portada de Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE-2)
14. Portada de Evaluación Neuropsicológica Estándar para Adultos (ENE-A)
15. Trail Making Test parte B (TMT-B)
16. Escala de Alexitimia de Toronto-20 reactivos (TAS-20)

Anexo 1. Aprobación por el Comité de Ética



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 19 DE OCTUBRE DE 2017

OFICIO No. MCONTROL-0002/2017

DRA. EMMA ADRIANA CHAVEZ MANZANERA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y **aprobado** el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"EFECTO DE UN TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO PARA PÉRDIDA DE PESO SOBRE
LOS PROCESOS NEUROPSICOLÓGICOS EN SUJETOS CON OBESIDAD
METABÓLICAMENTE SANOS Y METABÓLICAMENTE ENFERMOS"**
Versión octubre 2017
REF. 2233

La vigencia de la aprobación termina el día 19 de octubre de 2018. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Dominguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54870900
www.incmnsz.mx



Anexo 2. Carta de consentimiento informado

“Efecto de un tratamiento multidisciplinario para pérdida de peso sobre los procesos neurocognitivos en individuos con obesidad en comparación con un grupo control”

VERSIÓN DEL PROTOCOLO DIA 2233-17/20-1

Investigador principal: Dra. Emma Adriana Chávez Manzanera

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga No.15 Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, México DF. Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 548709000 ext. 5535, 5537 y (044) 5528431978 y (044) 5522591837.

Investigadores participantes Dr. Carlos Cantú Brito, Dr. Erwin Chiquete Anaya, Dra. Teresa Tusié Luna, Dra. Martha Kaufer Horwitz, Dra. Maura Jazmín Ramírez Flores, Dr. Eduardo García.

Nombre del patrocinador del estudio: Ninguno

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 16/10/2017, versión 2.

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo principal **evaluar el efecto que tiene el exceso**

de peso sobre el desempeño cognitivo (capacidades intelectuales) en personas de 18 a 55 años y estudiar si perder peso mejora el desempeño cognitivo a un año de seguimiento.

La razón de realizar el estudio es que en años recientes se ha visto en algunos estudios que tener obesidad y otras enfermedades como diabetes, elevación de colesterol y triglicéridos, presión arterial alta, puede asociarse con mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve; es decir, de tener una afectación leve en alguna de las capacidades intelectuales como el aprendizaje, la atención, la memoria, la resolución de problemas, o el control de las emociones; sin embargo, los resultados no son claros, algunos estudios han encontrado que tener obesidad es un factor de riesgo, mientras que otros estudios han encontrado que tener obesidad es un factor protector.

El estudio constará de la evaluación de individuos mexicanos de 18 a 55 años. Se evaluarán las capacidades intelectuales por medio de cuestionarios y actividades que aplicará un psicólogo o un médico. Además, se le medirá el peso, la estatura y la composición corporal (cantidad de grasa y músculo del cuerpo), se hará un análisis de sangre (perfil tiroideo, colesterol, triglicéridos, glucosa, pruebas de función del hígado, pruebas de función del riñón, biometría hemática y hormonas liberadas de la grasa como son adiponectina, leptina).

Si usted acepta participar se le dará seguimiento durante 1 año, primero ingresará al Programa de Atención al Paciente con Obesidad (PAPO) de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, donde usted tendrá 9 visitas programadas, las primeras 7 visitas tendrán un seguimiento mensual, posteriormente se le citará a los 9 meses y 12 meses. En la Clínica de Obesidad usted recibirá un tratamiento y seguimiento multidisciplinario, donde será visto por varios especialistas en obesidad (médicos, nutriólogos, psicólogos, psiquiatras), en dicho programa se le dará un plan de alimentación, plan de ejercicio y tratamiento médico, psicológico y/o psiquiátrico en caso de que usted lo requiera. También se le harán evaluaciones cognitivas (evaluación de las capacidades intelectuales) y exámenes de laboratorio y se repetirán todas las evaluaciones a los 6 meses de haber ingresado al programa.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: es mexicano, hombre o mujer, mayor de 18 años de edad y menor a 56 años de edad, tiene al menos estudios de primaria, tiene obesidad. Además, no tiene los siguientes antecedentes: daño en el riñón, daño en el hígado, enfermedad tiroidea no controlada, epilepsia, traumatismo cerebral, hipoxia neonatal, embolia o derrame cerebral, tumor cerebral, esquizofrenia, depresión grave, tratamiento con medicamentos psiquiátricos o estar embarazada.

Reclutamiento: Se invitarán a todo los pacientes que ingresen por primera vez al Instituto Nacional de Ciencias Médicas para atención médica en la Clínica de Obesidad. El número de participantes es de 101 pacientes con obesidad.

La duración del estudio es de 12 meses, el tiempo aproximado de la visita inicial (visita 1) y la de los 6 (visita 7) y 12 meses (visita 9) será de 5 a 6 horas. Lo anterior se debe a que la realización de las pruebas cognitivas tarda de dos a dos horas y media y las consultas con el equipo multidisciplinario (médico, nutriólogo, psicólogo y psiquiatra) alrededor de 2 y media a 3 horas. Las demás visitas mensuales (visita 2, 3, 4, 5, 6, 8) del programa de atención del paciente con obesidad (PAPO), duran aproximadamente de 1 y media a 3 horas y en esas será visto por el médico y nutriólogo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En la visita inicial, a los 6 y 12 meses se le realizarán las pruebas cognitivas que incluye la aplicación de varios cuestionarios y actividades para evaluar su atención, memoria, aprendizaje, lenguaje, emociones y conducta, así como exámenes de laboratorio (colesterol, triglicéridos, glucosa, pruebas de función del hígado, biometría hemática, adiponectina, leptina).

RESPONSABILIDADES

Si usted acepta participar se compromete a proporcionar información completa y verdadera, cumplir con las citas programadas, apegarse a las indicaciones de los investigadores, reportar cualquier síntoma o molestia que apareciera durante el tiempo del estudio. Para la realización de las pruebas cognitivas (visita inicial, 6, 9 y 12 meses) debe presentarse después de un desayuno ligero, descanso de 6 a 8 horas la noche anterior y tomar de 1.5 a 2 litros de agua el día anterior. Durante la realización de las pruebas se les otorgará una botella de agua de 250 mL.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Durante la realización de las pruebas y los cuestionarios pudiera presentar cansancio y sueño, sin embargo, en caso de que lo necesite, se le dará un tiempo de descanso de 15 minutos a lo largo de la evaluación o se podrá agendar una nueva cita dentro de esa misma semana para realizar los cuestionarios faltantes en una segunda sesión. Durante la toma de exámenes de sangre, quizá tenga dolor secundario a la introducción de la aguja y puede presentar un moretón en un momento posterior. Durante ninguna de las pruebas que se le van a realizar existen riesgos graves de padecer alguna complicación.

BENEFICIOS POTENCIALES

Usted obtendrá el beneficio de conocer sus capacidades intelectuales, conocerá el grado de obstrucción de sus arterias cerebrales, así como su información genética.

La evaluación cognitiva podría ayudar al equipo multidisciplinario de la Clínica de Obesidad para ofrecerle un mejor tratamiento de acuerdo con sus necesidades individuales. En caso de encontrarse alguna alteración en la evaluación cognitiva, el psicólogo le dará algunas estrategias de apoyo en las áreas que resultaron más afectadas, para obtener mejores resultados en la pérdida de peso a largo plazo.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Los exámenes de laboratorio (glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, insulina, pruebas de hígado, creatinina, perfil tiroideo, biometría hemática) así como los exámenes adicionales que le solicite el personal de salud de acuerdo con sus necesidades particulares, así como las 7 visitas programadas dentro del programa de obesidad (PAPO), son parte de su cuidado estándar (cuidado habitual) serán cubiertas por usted de acuerdo con su clasificación socioeconómica asignada en el instituto. No serán cubiertas por el proyecto de investigación. Los estudios específicos de este

proyecto de investigación NO tendrán ningún costo para usted. Estos son: las determinaciones de adiponectina, leptina.

COMPENSACION

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no brindará ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño. Tampoco se realizará pago alguno por participar en el estudio ni se tiene contemplado pagar viáticos en caso de que usted quiera realizarse las pruebas del protocolo en 2 sesiones en días diferentes.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Por lo que usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted seguirá recibiendo el tratamiento habitual en el programa PAPO dentro de la Clínica de Obesidad, así como seguimiento en otras consultas en caso de ser requerido.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Emma Adriana Chávez Manzanera del INCMNSZ (tel. 548709000, extensión 5535 y 5537, celular 0445528431978). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el programa de obesidad, ni en el Instituto. El investigador del estudio puede excluirlo del proyecto de investigación si no se realizó las pruebas neurocognitivas en la visita inicial y final.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética,

se utilizarán exclusivamente para fines de este proyecto de investigación. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 3 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados, por ley, a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave y solo tendrán acceso los investigadores. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar.
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y la destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto. Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Emma Adriana Chávez Manzanera en el INCMNSZ (teléfono: 54870900, extensión 5535, 5537, 5538 y celular 044 5528431978). Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Emma Adriana Chávez Manzanera en el INCMNSZ (teléfono: 54870900, extensión 5535, 5537, 5538 y celular 044 5528431978). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras de sangre para ser utilizadas solamente en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada sólo para el presente estudio.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como individuo en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | SÍ | NO |
| | (marque por favor) | (marque por favor) |
| j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Declaración del paciente: Yo, _____
 declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Dra. Emma Adriana Chávez Manzanera en el INCMNSZ (teléfono: 54870900, extensión 5535, 5537) o celular (044) 5528431978. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado. Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como individuo de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 548709000 ext. 6101).

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha
que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 6 páginas)

Anexo 3. Hoja de recolección

REGISTRO:	No. Folio:
------------------	-------------------

Nombre: _____ Edad: _____

Médico:			Nutrióloga:			Neuro-Psicólogo:		
HX. FAMILIAR DEMENCIA	SI	NO	FUM					
COMORBILIDAD	SI	NO	COMORBILIDAD	SI	NO	COMORBILIDAD	SI	NO
DISLIP (TG/HDL/LDL)			ENF. ARTERIAL CORONARIA			TABACO/ALCOHOL (Cuánto)		
HAS			ENF. CEREBRO VASCULAR			NEOPLASIAS		
DM2/ICHOS			ICC/HVI			NASH/NAFLD/COLELITIASIS		
SAOS (PSG)			HIPERTENSIÓN PULMONAR			INSUFICIENCIA VENOSA PERIF		
OSTEOARTRITIS			ALT. HORMONALES			EAP/ERGE		

	Cribado	Inicial	PAPO					(6 m)
ANTROPOMETRÍA	0	1	2	3	4	5	6	7
Fecha (DD/MM/YY)								
PESO (KG)			Curso					
IMC (KG/M ²)								
MASA MAGRA (KG)/%			Asistió SI / NO					
MASA GRASA (KG)/%								
C. CINTURA (CM)			Con quién					
C. CUELLO (CM)								
TENSIÓN ARTERIAL								
FRECUENCIA CARDIACA								
SATURACIÓN OXIGENO								

LABORATORIO	Visita 1	Visita 7	LABORATORIO	Visita 1	Visita 7	LABORATORIO	Visita 1
TRIG MG/DL			BT (MG/DL)			CREATININA	
CT MG/DL			ALT (MG/DL)			TSH	
C-HDL MG/DL			AST (MG/DL)			HB/HTO	
C-LDL MG/DL			ALB (MG/DL)			LEPTINA	
AC. URICO			FA (MG/DL)			ADIPONECTINA	
INSULINA			GLUCOSA			APO E	

ESTUDIOS DE GABINETE	V1 (basal)	V7 (6 meses)
Stop BANG		
Cuestionario IPAQ		

TRATAMIENTO	VISITA 1	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7
Metformina						
Inhib DPP4						
Agonistas GLP1						
Otro hipoglucem						
Insulina						
IECAS/ARAS						
Ca. Antagonistas						
Beta-Bloqueador						
Diuréticos						
Estatinas						
Fibrato/Omega 3						
H. Tiroideas						
Vitaminas						
Orlistat						
I-R Serotonina						
Otro antidepressiv						
Otros fármacos						

PSICOLOGÍA	CUESTIONARIO HAD
VISITA 1	
VISITA 7	

NUTRIOLOGÍA	VISITA 1	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7
PLAN ALIMENTACIÓN (KCAL)						
EJERCICIO (SI/NO)						
TIPO DE EJERCICIO						
VECES/SEMANA						
TIEMPO DE EJERCICIO (MIN)						
ACTIVIDAD FISICA (IPAQ)						
RECORDATORIO 24 H						
DIARIO DE ALIMENTOS						

NEUROPSICOLOGÍA	ENE-A	BANFE-2	TMT-B	TAS20	MOCA
VISITA 1					
VISITA 7					

PSIQUIATRÍA	T. DEPRESIVO	T. ANSIEDAD	T. ATRACÓN	COMER NOCTURNO	OTROS (ESPECIFICAR)
VISITA 1					
VISITA 7					

Anexo 4. Cuestionario de Nivel Socio Económico (AMAI)

1. ¿Cuál es el total de cuartos, piezas o habitaciones con que cuenta su hogar?, por favor no incluya baños, medios baños, pasillos, patios y zotehuelas.

1	0
2	0
3	0
4	0
5	8
6	8
7 o más	14

2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?

0	0
1	16
2	36
3	36
4 o más	52

3. ¿En hogar cuenta con regadera funcionando en alguno de los baños?

No tiene	0
Si tiene	10

4. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, dígame ¿cuántos focos tiene su vivienda?

0-5	0
6-10	15
11-15	27
16-20	32
21 o más	46

5. ¿El piso de su hogar es predominantemente de tierra, o de cemento, o de algún otro tipo de acabado?

Tierra o cemento (firme de)	0
Otro tipo de material o acabado	11

6. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?

0	0
1	32
2	41
3 o más	58

7. ¿En este hogar cuentan con estufa de gas o eléctrica?

No tiene	0
Si tiene	20

8. Pensando en la persona que aporta la mayor parte del ingreso en este hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que completó? (**espere respuesta, y pregunte**) ¿Realizó otros estudios? (**reclasificar en caso necesario**).

No estudio	0
Primaria incompleta	0
Primaria completa	22
Secundaria incompleta	22
Secundaria completa	22
Carrera comercial	38
Carrera técnica	38
Preparatoria incompleta	38
Preparatoria completa	38
Licenciatura incompleta	52
Licenciatura completa	52
Diplomado o Maestría	72
Doctorado	72
No Sabe /no contesto	

TABLA DE PUNTOS POR NIVEL

Nivel Puntos

AB	193+
C+	155-192
C	128-154
C-	105-127
D+	80-104
D	33-79
E	0-32

Anexo 5. Escala Clínica de Apnea del Sueño (Stop BANG)

- ¿Ronquidos?**
Sí ● No ● ¿**Ronca fuerte** (tan fuerte que se escucha a través de puertas cerradas o su pareja lo codea por roncar de noche)?
- ¿Cansado/a?**
Sí ● No ● ¿Se siente con frecuencia **cansado, fatigado, o somnoliento** durante el día (por ejemplo, se queda dormido mientras conduce)?
- ¿Lo observaron?**
Sí ● No ● ¿Alguien lo **observó dejar de respirar o ahogarse/con dificultad para respirar** mientras dormía?
- ¿Presión?**
Sí ● No ● ¿Tiene o está recibiendo tratamiento para la **presión arterial alta**?
- ¿Índice de masa corporal de más de 35 kg/m²?**
Sí ● No ●
- ¿Tiene más de 50 años?**
Sí ● No ●
- ¿El tamaño de su cuello es grande? (Medido alrededor de la nuez o manzana de Adán)**
Sí ● No ●
Si es hombre, ¿el cuello de su camisa mide 17 pulgadas/43 cm o más?
Si es mujer, ¿el cuello de su camisa mide 16 pulgadas/41 cm o más?
- Sexo = ¿Masculino?**
Sí ● No ●

- **SOSPECHA CLÍNICA DE SAOS**
 - Sospecha baja 0 a 2 criterios
 - Sospecha Intermedia de 3 a 4 criterios
 - Sospecha Alta de 5 a 8 criterios

Anexo 6. Cuestionario de Ansiedad y Depresión (HAD)

Folio del paciente: _____ Iniciales del paciente: _____ No.VISITA: _____

Instrucciones:

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada pregunta y marque con una "X" la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional **en la última semana**. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen mayor valor que las que se piensan mucho.

1. Me siento tenso(a) o nervioso(a):

Todo el día Casi todo el día De vez en cuando Nunca

2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

3. Siento una especie de temor como si algo me fuera a suceder:

Sí y muy intenso Sí, pero no muy intenso Sí, pero no me preocupa No siento nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

Todo el día Casi todo el día De vez en cuando Nunca

6. Me siento alegre:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

7. Soy capaz de permanecer sentado(a) tranquila y relajadamente:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

8. Me siento lento(a) y torpe:

Todo el día Casi todo el día De vez en cuando Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de nervios y vacío en el estómago:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

10. He perdido el interés por mi aspecto personal:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

11. Me siento inquieto(a) como si no pudiera dejar de moverme:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

12. Espero las cosas con ilusión:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

13. Experimento de repente una sensación de gran angustia o temor:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro, programa de radio o televisión:

Casi siempre Frecuentemente Rara vez No en absoluto

Anexo 7. Cuestionario Internacional de Actividad física (IPAQ)

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ días por semana

No caminó → **Pase a la pregunta 7**

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permanenció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando television.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permanenció **sentado(a)** en un día en la semana?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Anexo 8. Cuestionario de los tres factores de la alimentación (I3FA)

	Verdadero	Falso
1. Cuando huelo o veo un platillo apetitoso, me cuesta mucho trabajo dejar de comerlo, aún cuando acabo de comer.	V	F
2. Normalmente como mucho en eventos sociales, como son las fiestas o días de campo.	V	F
3. Por lo general tengo tanta hambre que como más de tres veces al día.	V	F
4. Cuando ya comí mi cantidad de calorías del día, normalmente tengo la capacidad de ya no comer más.	V	F
5. Estar a dieta es muy difícil para mí porque simplemente me da mucha hambre.	V	F
6. Tomo intencionadamente pequeñas porciones para el control de mi peso.	V	F
7. Algunas veces los alimentos saben tan rico que sigo comiendo a pesar de ya no tener hambre.	V	F
8. Dado que normalmente tengo hambre, a veces desearía que mientras estoy comiendo, un experto me dijera que ya he comido demasiado o que aún puedo seguir comiendo.	V	F
9. Cuando me siento ansioso, me descubro comiendo.	V	F
10. La vida es demasiado corta para preocuparse en hacer una dieta.	V	F
11. Debido a que mi peso sube y baja, he seguido dietas de reducción más de una vez.	V	F
12. Frecuentemente tengo tanta hambre que tengo que comer algo.	V	F
13. Cuando estoy con alguien que está comiendo de más, normalmente yo también como de más.	V	F
14. Conozco muy bien el número de calorías o los gramos de grasa de los alimentos comunes.	V	F
15. Algunas veces cuando empiezo a comer, parece que no puedo parar.	V	F
16. No es difícil para mí dejar algo de comida en mi plato.	V	F
17. A ciertas horas del día me da hambre porque estoy acostumbrado a comer a esas horas.	V	F
18. Cuando estoy a dieta, si como algo que no está permitido, después conscientemente como menos para compensarlo.	V	F
19. El estar con alguien que está comiendo normalmente me causa suficiente hambre como para comer también.	V	F
20. Cuando estoy triste, frecuentemente como de más.	V	F
21. Disfruto tanto comer, como para arruinarlo contando calorías, contando los gramos de grasa o vigilando mi peso.	V	F
22. Cuando veo un verdadero manjar, frecuentemente me da tanta hambre que tengo que comer en ese momento.	V	F
23. A menudo dejo de comer cuando no estoy realmente "lleno" como una forma consciente de limitar la cantidad que ingiero.	V	F
24. Me da tanta hambre que mi estómago frecuentemente parece "barril sin fondo".	V	F
25. Mi peso no ha variado mucho en los últimos dos años.	V	F
26. Siempre tengo tanta hambre, que me es difícil dejar de comer antes de determinar todo lo que está en mi plato.	V	F
27. Cuando me siento solo, me consuelo comiendo.	V	F
28. Conscientemente me controlo en las comidas para no subir de peso.	V	F
29. Algunas veces me da mucha hambre en la tarde o en la noche.	V	F
30. Yo como lo que quiero a la hora que quiero.	V	F
31. Aún sin pensarlo, me tomo mucho tiempo para comer.	V	F
32. Cuento las calorías y los gramos de grasa como una forma consciente de controlar mi peso.	V	F
33. No consumo algunos alimentos porque me engordan.	V	F
34. Siempre tengo suficiente hambre como para comer a cualquier hora.	V	F
35. Pongo mucha atención a los cambios en mi figura.	V	F
36. Cuando estoy a dieta, si como un alimento que no está permitido, frecuentemente me "destrampo" y como otros alimentos altos en calorías.	V	F

Cada pregunta de esta sección está seguida de un número de opciones. Después de leer cada una de las preguntas cuidadosamente, escoja la opción que más lo describa a usted y coloque una "X" sobre la respuesta.

37. ¿Qué tan seguido se pone a dieta como un esfuerzo conciente para controlar su peso?	Rara vez	Algunas veces	Normalmente	Siempre
38. ¿Afectaría un cambio de peso de 2 kilos y medio la manera en que vive su vida?	No en absoluto	Ligeramente	Moderadamente	Demasiado
39. ¿Qué tan seguido tiene hambre?	Sólo a la hora de la comida	A veces entre comidas	Frecuentemente entre comidas	Casi siempre
40. ¿Sus sentimientos de culpa cuando come de más, lo ayudan a controlar su ingesta de alimentos?	Nunca	Rara vez	Frecuentemente	Siempre
41. ¿Qué tan difícil sería para usted dejar de comer a la mitad de la cena y no volver a comer en las siguientes 4 horas?	Fácil	Ligeramente difícil	Moderadamente difícil	Muy difícil
42. ¿Qué tan conciente es de lo que come?	Nada en absoluto	Ligeramente	Moderadamente	Extremadamente
43. ¿Con qué frecuencia evita comprar grandes cantidades de comida tentadora?	Casi nunca	Rara vez	Normalmente	Casi siempre
44. ¿Qué tan probable es que compre alimentos bajos en calorías o bajos en grasa?	Improbable	Poco probable	Moderadamente probable	Muy probable
45. ¿Come con moderación frente a otros y se “destrampa” cuando está solo?	Nunca	Rara vez	Frecuentemente	Siempre
46. ¿Qué tan probable es que concientemente coma despacio para reducir la cantidad de alimentos que ingiere?	Improbable	Poco probable	Moderadamente probable	Muy probable
47. ¿Qué tan seguido deja el postre debido a que ya no tiene hambre?	Casi nunca	Rara vez	Al menos una vez a la semana	Casi todos los días
48. ¿Qué tan probable es que concientemente coma menos de lo que realmente quiere?	Improbable	Poco probable	Moderadamente probable	Muy probable
49. ¿Sigue comiendo mucho a pesar de ya no tener hambre?	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Al menos una vez por semana
50. ¿Hasta qué punto esta frase describe su conducta alimentaria? “Empiezo haciendo dieta por la mañana, pero a causa de cualquier cantidad de cosas que suceden durante el día, por la noche ya me dí por vencido y como lo que quiero, prometiéndome empezar la dieta otra vez mañana”	No me describe	Me describe poco	Me describe bastante	Me describe perfectamente
51. En una escala del 1 al 6, donde 1 (uno) significa NO RESTRINGIRSE en el consumo de alimentos (comer lo que quiera cuando quiera) y 6 (seis) significa RESTRINGIRSE TOTALMENTE (constantemente limitando la ingesta de comida y nunca darse por vencido), ¿qué número se daría a usted mismo? Coloque una “X” sobre el número. 1 - Comer lo que quiera, cuando usted quiera. 2 - <u>Normalmente</u> comer lo que quiera, cuando quiera. 3 - <u>Frecuentemente</u> comer lo que quiera, cuando quiera. 4 - Frecuentemente limitar la ingesta de comida, pero <u>a menudo</u> darse por vencido. 5 - Normalmente limitar la ingesta de comida, <u>rara vez</u> darse por vencido. 6 - Constantemente limitar la ingesta de comida, <u>nunca</u> darse por vencido.				

Anexo 9 Diario de alimentos y Recordatorio de 24 horas

Folio del paciente: _____ Iniciales del paciente: _____

DÍA/MES/AÑO _____

HORA	ALIMENTO	CANTIDAD (especificar cantidad de ingredientes de los platos)	LUGAR DE CONSUMO
Desayuno Hora: _____			
Colación Hora: _____			
Comida Hora: _____			
Colación Hora: _____			
Cena Hora: _____			
Líquidos			

Anexo 10. Formato de evaluación psiquiátrica

HISTORIA CLÍNICA PSIQUIÁTRICA PROTOCOLO COGNICIÓN

Nombre: _____	Edad: _____	Sexo: _____
Edo. Civil: _____	Residencia: _____	Fecha: _____

PADECIMIENTO	ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES PSIQUIÁTRICOS	ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS PSIQUIÁTRICOS
	<i>Familiar con Dx / Tx.</i>	<i>Edad de Dx y tratamiento (dosis)</i>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ansiedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suicidio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esquizofrenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tst Bipolar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retraso Mental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nicotina
TCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prob. Desarrollo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enf. Neurodeg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> TCE
Tx. Psicológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tx. Psiquiátrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	
Comer nocturno	<input type="checkbox"/>
Atracones	<input type="checkbox"/>
Comer emocional	<input type="checkbox"/>
Bulimia	<input type="checkbox"/>
Episodio depresivo	<input type="checkbox"/>
Tst de ansiedad	<input type="checkbox"/>
Tst psicóticos	<input type="checkbox"/>

DIAGNÓSTICO
TRATAMIENTO <input type="checkbox"/> Tx Psicológico <input type="checkbox"/> Tx Psicofarmacológico. _____

Anexo 11. Tabla de conversión de puntajes Psiconeurocognitiva Aidyne

Puntaje Z	Puntaje T	Puntaje Tipo CI	Puntaje Escalar	Percentil
3,66	87	155		99,9
3,33	83	150		99,9
3	80	145	19	99,9
2,66	77	140	18	99,6
2,33	73	135	17	99
2	70	130	16	98
1,66	67	125	15	95
1,33	63	120	14	91
1	60	115	13	84
0,66	57	110	12	75
0,33	53	105	11	63
0	50	100	10	50
- 0,33	47	95	9	37
- 0,66	43	90	8	25
- 1	40	85	7	16
- 1,33	37	80	6	9
- 1,66	33	75	5	5
- 2	30	70	4	2
- 2,33	27	65	3	1
- 2,66	23	60	2	0,4
- 3	20	55	1	0,1
- 3,33	17	50		0,1
- 3,66	13	45		0,1

Anexo 12. Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)					Puntos						
		Copiar el cubo					[] /5						
[]		[]	[]	[]	[]	[]							
IDENTIFICACIÓN													
							[] /3						
[]		[]	[]	[]	[]	[]							
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos					
		1er intento											
		2º intento											
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2						[] /2						
	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.	[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					[] /1						
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65	4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.					[] /						
LENGUAJE	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se pija.						[] /2						
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N \geq 11 palabras)						[] /1						
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						[] /2						
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	[] /5					
	Pista de categoría	[]	[]	[]	[]	[]							
Optativo	Pista elección múltiple												
ORIENTACIÓN	[]	Día del mes (fecha)	[]	Mes	[]	Año	[]	Día de la semana	[]	Lugar	[]	Localidad	[] /6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal $\geq 26 / 30$			TOTAL [] /30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios								

Anexo 13. Portada de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE-2)



Protocolo

Dr. Julio César Flores Lázaro, Dra. Feggy Ostrosky Shejet y Lic. Asucena Lozano Gutiérrez

DATOS GENERALES

NOMBRE _____
FECHA DE EVALUACIÓN ____/____/____ NO. EXPEDIENTE _____
FECHA DE NACIMIENTO ____/____/____ IDIOMA _____
EDAD _____ GÉNERO _____ ESCOLARIDAD _____
LATERALIDAD _____ OCUPACIÓN _____
ESCOLARIDAD MADRE _____ ESCOLARIDAD PADRE _____
REFERIDO POR _____ TELÉFONO _____
MOTIVO DE CONSULTA _____

OBSERVACIONES MÉDICAS Y NEUROLÓGICAS

I.- Estado de alerta: conciente, somnoliento, estuporoso, comatoso, etc.

II.- En caso de que la persona esté tomando algún medicamento, especifique cuál, la dosis y la duración del tratamiento:

III.- Otros exámenes: angiografía, electroencefalografía, otros.

IV.- Antecedentes médicos, niños, adolescentes y adultos:

IV.- Antecedentes médicos:
Marque con una "X" en caso de que tenga o haya tenido alguna de las siguientes enfermedades:
() Hipertensión Arterial () Traumatismos craneoencefálicos
() Enfermedades pulmonares () Diabetes
() Alcoholismo () Tiroidismo
() Farmacodependencia () Accidentes cerebrovasculares
() Disminución de agudeza visual o () Otros _____
auditiva.

Nota: Este cuadernillo está impreso en azul. NO LO ACEPTE si no cumple ese requisito.

Anexo 14. Portada de la Evaluación Neuropsicológica Estándar para Adultos (ENE-A)

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS
HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA
DR. JUAN I. MENCHACA

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA ESTÁNDAR PARA ADULTOS HOSPITALIZADOS ENE-A (Protocolo de investigación)

Esmeralda Matute, Feggy Ostrosky, Mónica Rosselli, Alfredo Ardila, Ramiro López Elizalde, Manuel López Cruz, José Ángel Ontiveros, Cristina Huidor, José Alfredo García, Lucía Ventura, Verónica Mendoza y Ana Karen Preciado

LIBRETA DE PUNTAJES

FICHA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nombre: _____ Apellidos: _____ Sexo: F M
No. de Expediente: _____ Fecha de ingreso: _____
Teléfono _____ Celular _____
Evaluador: _____ Paciente: No-Qx _____ Pre-Qx _____ Post-Qx _____ Seg. _____

	Año	Mes	Día
Fecha de evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad			

Lugar de nacimiento: _____ Mpio. _____ Edo. _____
Lengua materna _____ Bilingüismo: No _____ Si _____ Lenguas: _____
Lugar de residencia: _____ Mpio. _____ Edo. _____
Domicilio: _____
Profesión: _____ Ocupación: _____ Estado civil: _____
Motivo de hospitalización: _____

Dx Neurológico: _____
Dx Etiológico: Vascular _____ Tumor _____ Infección _____ Traumatismo _____ Esclerosis Múltiple _____ Neurocisticercosis _____
Hidrocefalia Normotensiva Primaria _____
Dx Topográfico; Localización: LF _____ LT _____ LP _____ LO _____ Múltiple _____ Difusa _____
Dx Topográfico; Lateralización: HD _____ HI _____ Bil. _____ Dx sindromático: _____
Lateralidad: Diestra _____ Zurda _____ Mixta _____

Escolaridad	
Primaria:	1 2 3 4 5 6
Secundaria:	1 2 3
Preparatoria:	1 2 3
Carrera técnica:	1 2 3
Licenciatura:	1 2 3 4 5 6
Especialidad:	1 2 3 4
Maestría:	1 2 3
Doctorado:	1 2 3 4

Grupo Neuropsi Atención y Memoria: _____ Grupo Neuropsi: _____

Antecedentes patológicos

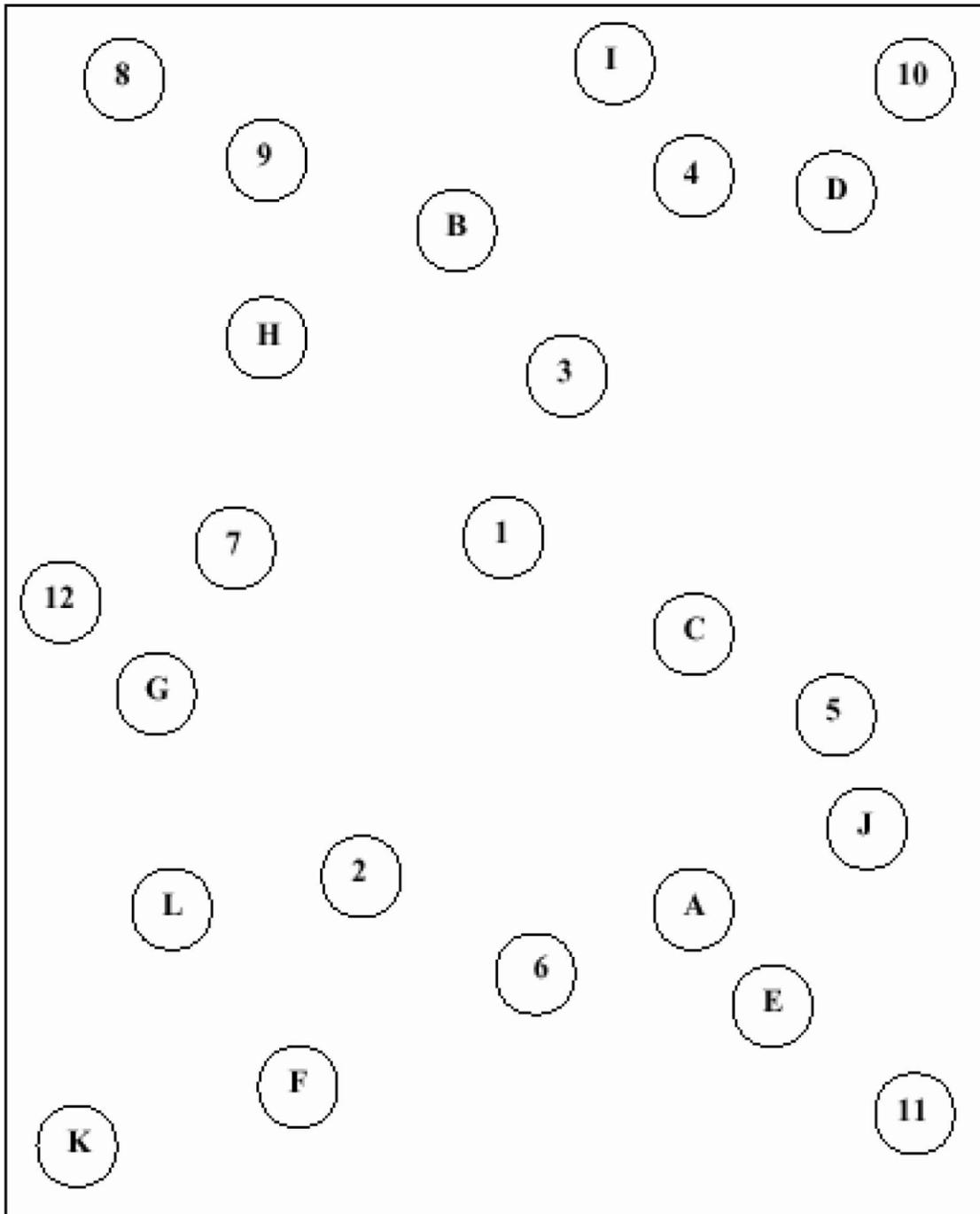
<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> HIV _____	<input type="checkbox"/> Psiquiátricos	<input type="checkbox"/> Esc. Mult.	<input type="checkbox"/> Tras. Auditivos
<input type="checkbox"/> TCE	<input type="checkbox"/> Alcoholismo	<input type="checkbox"/> Meningitis	<input type="checkbox"/> Neuro Cst.	<input type="checkbox"/> Enf. Pulmonares
<input type="checkbox"/> EVC	<input type="checkbox"/> Farmacodepen.	<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Demencia	<input type="checkbox"/> Sind. Cerebeloso
<input type="checkbox"/> CA	<input type="checkbox"/> Pesticidas	<input type="checkbox"/> Tiroidismo	<input type="checkbox"/> Tras. visuales	<input type="checkbox"/> Otros
Índice tabáquico: Número de cigarrillos al día _____ por 30 días		Consumo de alcohol. ¿Cuánto? _____ ¿Consumo alcohol? No: _____ Si: _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____		

Anexo 15. TMT-B (Trail Making Test parte B)

Trail Making Test Part B

Patient's Name: _____

Date: _____



Anexo 16. TAS-20 (Escala de Alexitimia de Toronto)

Apéndice – Escala de alexitimia de Toronto de 20 reactivos

Lea atentamente cada uno de las siguientes 20 afirmaciones acerca de su modo de ser habitual. Señale con un círculo el grado en que está de acuerdo o no con las mismas. Conteste lo más sinceramente posible.

Desacuerdo			Acuerdo		
-3	-2	-1	+1	+2	+3
Totalmente en desacuerdo	Bastante en desacuerdo	Más bien en desacuerdo	Más bien de acuerdo	Bastante de acuerdo	Totalmente de acuerdo
1. A menudo estoy confuso con las emociones que estoy sintiendo			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
2. Me es difícil encontrar las palabras correctas para mis sentimientos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
3. Tengo sensaciones físicas que incluso ni los doctores entienden			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
4. Soy capaz de expresar mis sentimientos fácilmente			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
5. Prefiero analizar los problemas mejor que sólo describirlos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
6. Cuando estoy mal no sé si estoy triste, asustado o enfadado			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
7. A menudo estoy confundido con las sensaciones de mi cuerpo			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
8. Prefiero dejar que las cosas sucedan solas sin preguntarme por qué suceden de ese modo			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
9. Tengo sentimientos que casi no puede identificar			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
10. Estar en contacto con las emociones es esencial			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
11. Me es difícil expresar lo que siento acerca de las personas			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
12. La gente me dice que exprese más mis sentimientos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
13. No sé qué pasa dentro de mí			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
14. A menudo no sé por qué estoy enfadado			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
15. Prefiero hablar con la gente de sus actividades diarias mejor que de sus sentimientos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
16. Prefiero ver espectáculos simples, pero entretenidos, que profundos dramas psicológicos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
17. Me es difícil revelar mis sentimientos más profundos incluso a mis amigos más íntimos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
18. Puedo sentirme cercano a alguien, incluso en momentos de silencio			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
19. Encuentro útil examinar mis sentimientos para resolver problemas personales			-3 -2 -1 +1 +2 +3		
20. Analizar y buscar significados profundos a películas, espectáculos o entretenimientos disminuye el placer de disfrutarlos			-3 -2 -1 +1 +2 +3		