

XXI CONGRESO ARGENTINO DE NUTRICIÓN, UN NUEVO DESAFÍO

XXI ARGENTINE CONGRESS OF NUTRITION, A NEW CHALLENGE

Estimados amigos, tenemos el agrado de anunciarles que el XXI Congreso Argentino de Nutrición, que se realizará del 1° al 4 de abril de 2020, se encuentra en un proceso de organización avanzada.

Este nuevo desafío no es ajeno a las dificultades económicas que atraviesa nuestro país. Sin embargo, tanto la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Nutrición, que nos honró con la designación, como el Comité Ejecutivo y Científico del XXI Congreso, tenemos la certeza que con creatividad y empeño alcanzaremos los objetivos superadores que nos hemos propuesto.

Continuando con la tradición de los anteriores encuentros, volcaremos en el contenido del próximo Congreso diversos temas que abarcan el mundo de la Nutrición.

De esta manera se incluirán temas clínicos, desde el abordaje de la investigación hasta lo asistencial, con particular interés en lo relacionado a las enfermedades metabólicas crónicas, como temas sobre los alimentos naturales y procesados, con todos los retos que enfrentamos los especialistas y la industria para lograr una alimentación saludable y posible. Asimismo otro eje temático importante se centrará en el tratamiento de tópicos que interesen a la Salud Pública, desde lo epidemiológico hasta propuestas que puedan discutirse en políticas públicas.

Actualmente el ser humano, desde su concepción, alcanza la posibilidad de vivir más y es por ello que lo acompañan enfermedades crónicas como la diabetes, obesidad, patologías cardiovasculares y neurocognitivas, las cuales están enraizadas en las alteraciones metabólicas que producen modificaciones de la homeostasis, proceso necesario para un orga-

nismo sano. Se trata de una alteración clara no sólo en el envejecimiento, sino también en patologías que se manifiestan en jóvenes por causas que se relacionan con la adopción de un estilo de vida inadecuado.

El hombre o la mujer llegan con mayor frecuencia a la vejez. El hilo conductor de la vida nos debiera permitir el arribo con mayor salud y vitalidad. Para entender esta realidad y la necesidad actual propusimos como lema del XXI Congreso: "Calidad de vida, un desafío nutricional".

Con la certeza que nos brindan las experiencias de los anteriores congresos, esperamos una concurrencia proveniente de todos los rincones de nuestra Patria y de los países hermanos. Se trata de un compromiso con nuestra historia, con la tarea de mantener conocimientos actualizados y con nuestra Sociedad Argentina de Nutrición.

La bella Mar del Plata, en un otoño temprano, nos esperará para brindarse con toda su calidez de ciudad cosmopolita y amigable. Y así, en el Hotel Provincial NH, desarrollaremos la actividad en un comfortable marco para el reencuentro fraterno con los viejos colegas -seguramente integrados con la fuerza fecunda de los jóvenes-, que hará que cada uno de nosotros, y después de transcurrir estos días, emerjamos aún más fortalecidos.

Un abrazo para todos. Los esperamos en abril de 2020.

Prof. Dr. Carlos González Infantino
*Presidente del XXI Congreso
Argentino de Nutrición*

Monitoreo glucémico

Sobre esta variable de análisis se tuvo en cuenta la recomendación indicada por el equipo de salud dado que según el tipo de tratamiento podrían encontrarse pacientes que no se monitorearan las glucemias por no ser indicación. La ponderación de adherencia para el monitoreo glucémico correspondió a una media de 4,24 (DS2, 7), es decir un 60,57%, IC (4,1; 4,37) y un Q1-Q3: 2-7 (Tabla 2).

Al responder respecto de cuánto de los últimos siete días realizó los monitoreos como se lo prescribió el médico, sólo un 40,66% de la muestra correspondió a adherencia ideal (Tabla 9).

Al consultar sobre el tipo de indicación de monitoreo recomendada por el equipo de salud, denotó la atención que sobre un total de 1.423 respondedores, el 37% respondió utilizar tiras visuales semicuantitativas o de colores y un 14% de los tiras de control en orina (recolección multicéntrica durante el año 2015) (Tabla 10).

Frecuencia semanal	N (1.518)	%
0	358	23,5
1	57	3,75
2	93	6,12
3	141	9,28
4	87	5,72
5	87	5,72
6	77	5,07
7	618	40,66

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9: Cumplimiento según recomendación médica del monitoreo glucémico.

Frecuencia semanal	Revisa sus pies (N, %)	Inspecciona el calzado (N, %)	Lava sus pies (N, %)	Seca sus pies luego del baño (N, %)
0	237; 15,59	426; 28,03	144; 9,47	212; 13,95
1	56; 3,68	61; 4,01	10; 0,66	18; 1,18
2	64; 4,21	54; 3,55	13; 0,86	23; 1,51
3	70; 4,61	73; 4,8	29; 1,91	53; 3,49
4	89; 5,86	77; 5,07	49; 3,22	62; 4,08
5	87; 5,72	68; 4,47	59; 3,88	57; 3,75
6	79; 5,2	48; 3,16	48; 3,16	55; 3,62
7	836; 55	711; 46,78	1167; 76,78	1037; 68,22

Fuente: elaboración propia.

Tabla 11: Cuidado de los pies.

Medicación

El factor medicación ponderó tercero en adherencia con una media de 4,54, (DS 1), 99, IC (4,44; 4,64), Q1-Q2: (4.67-6), es decir un 64,85% entre la ausencia total y el ideal (Tabla 2)

En el análisis sobre los pacientes insulinotratados se observó que la mayor parte de la muestra se colocó diariamente la insulina y sólo un 16% omitió diariamente

Tipo de recomendación	N (1.423)	%
Tira de color	563	37,04
Medidor capilar	563	37,04
Tira en orina	214	14,08
Otro tipo de control	4	0,26
Ningún control	79	5,2

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10: Recomendación referida al monitoreo.

Cuidado de los pies

La ponderación para adherencia al cuidado de los pies fue la segunda más alta; media 5,22 (DS 2,06), que correspondió a un 74,57% (5,12;5,32), Q1-Q3: 5.2-8.8. No obstante se destaca que más de un 15% de la muestra no revisó sus pies en la semana, el 28% no controló su calzado, el 10% no los higienizó y el 14% no se los secó luego del lavado (Tabla 2, Tabla 11).

la aplicación, casi un 68% tomó la medicación oral en forma diaria pero al analizar la adherencia sobre la distribución de la cantidad días por semana que los pacientes cumplieron con la indicación de medicamentos para DM2, un 37,11% respondió que lo hizo diariamente en su totalidad los últimos siete días. La interpretación de este último enunciado incluye a toda la medicación o terapéutica general para DM indicada (Tablas 12,13 y 14).

Frecuencia semanal	N (1.518)	%
0	245	16,12
1	5	0,33
2	13	0,86
3	16	1,05
4	20	1,32
5	35	2,3
6	50	3,29
7	1135	74,67

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12: Aplicación de insulina los últimos siete días.

Frecuencia semanal	N (1.518)	%
0	358	23,55
1	8	0,53
2	14	0,92
3	13	0,86
4	15	0,99
5	35	2,3
6	44	2,89
7	1032	67,89

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13: Toma de comprimidos según recomendación en los últimos siete días.

Frecuencia semanal	N (1.518)	%
0	870	57,24
1	3	0,2
2	10	0,66
3	8	0,53
4	12	0,79
5	21	1,38
6	30	1,97
7	564	37,11

Fuente: elaboración propia.

Tabla 14: Distribución de la cantidad días/semana que los pacientes cumplieron con la indicación de medicamentos para DM2.

Con respecto al tipo de tratamiento recomendado, un 42,8% de la muestra refirió estar insulino tratada entre los cuales con tres o más aplicaciones, es decir terapia intensificada con insulina, un 13,7%. Casi un 11% refirió estar solo con dieta y actividad física, y un 4% refirió no haber recibido recomendación alguna (Tablas 15 y 16).

Tipo de recomendación	N	%
Insulina una o dos veces al día	443	29,1
Insulina tres o más veces al día	209	13,7
Otros	2	0,1
Comprimidos	1053	69,2
Ninguna recomendación	62	4

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15: Recomendación en medicación (podía marcar más de una opción).

Tipo de tratamiento	N (1.423)	%
Dieta y actividad física	164	10,8
Insulinoterapia	299	19,7
Tratamiento oral	732	48,2
Tratamiento oral e insulina	324	21,3

Fuente: elaboración propia.

Tabla 16: Tratamiento indicado.

Tabaco

Fue el factor que mejor ponderación en adherencia reflejó (Tabla 2). En relación al consumo y la recomendación del equipo de salud, del total de los encuestados refirió una media de 57,2 (DS 2,11) que se le preguntó en su última visita si fumaba o no, y dentro de la muestra de fumadores un 17,5% de ésta mencionó en la última visita que se le aconsejó dejar de fumar.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Estudios que utilizaron instrumentos de recolección validados similares al multicéntrico en los últimos años demostraron resultados de adherencia a los factores relativos al cuidado de DM2 con puntuación más baja para el monitoreo glucémico, actividad física, cuidado de los pies y dieta o alimentación recomendada^{11,13}. Aplicando igual instrumento de evaluación, en una obra social de Buenos Aires en 2013, los peores puntajes para la adherencia correspondieron a la actividad física, el monitoreo glucémico y la dieta; en orden similar para 2015 se observó, en orden ascendente, en el estudio multicéntrico representando diferentes regiones de la Argentina.

Respecto del factor de cuidado relacionado a la alimentación y la actividad física, los enunciados que se evaluaron muestran coincidencia con la ENFR^{14,2} realizada en 2013 y 2018, donde se observaron carencias en el aporte o consumo de frutas y verduras a pesar de una pequeña mejora entre la tercera y cuarta encuesta nacional, además de la poca práctica de actividad física. Variables analizadas continúan puntuando bajas a pesar de las intervenciones desde la Salud Pública a nivel local y nacional. El indicador de consumo de al menos cinco porciones diarias de frutas o verduras al día no reflejó cambios estadísticamente significativos respecto de la edición anterior: sólo el 6% de la población cumplió con la recomendación de consumo diario. La actividad física baja aumentó de 54,7% a 64,9% en los adultos. Este incremento coincide con la evidencia internacional que muestra que la prevalencia de inactividad física aumentó en los últimos años en América Lati-

na y el Caribe². En países como Argentina, con una rápida urbanización, es necesario poner en marcha políticas poblacionales a favor del transporte activo. No son menores los porcentuales referidos sobre las recomendaciones que fueran mencionadas por el equipo reflejado en el multicéntrico.

Para el monitoreo glucémico debe tenerse en cuenta que fueron datos de 2015. Para dicho período en Argentina eran pocos los pacientes con DM2 que podían usar instrumentos de medición de glucemia de tipo intersticial porque no se comercializaban en el país y sólo podían importarse, además de tratarse de DM2 en adultos, población que difícilmente se encontraba bajo tratamiento con infusores de insulina continuos con sensor. No obstante sí es de destacar el uso de tiras de control glucémico semicuantitativo, como también las de orina teniendo en cuenta la imprecisión y limitación del método al momento de interpretar y tomar decisiones en el tratamiento. Este factor podría vincularse a las limitaciones por costos y gastos en salud, como los gastos de bolsillo y las limitaciones al acceso en insumos efectivos en función de lo que la legislación y los planes vigentes reconocían.

Es de destacar la ponderación en el cuidado de los pies para el estudio en UOM 2013⁴ como para el multicéntrico, dado que la adherencia presentaba diferencias al relacionarla con los resultados de otros estudios internacionales^{11,13}. Lo mencionado podría atribuirse a la existencia de una diferencia en positivo debido a la influencia y el rol que ocupan el examen y la educación en el cuidado de los pies por tratarse de pacientes asistidos en centros de atención especializados en diabetes. Denotó interés el porcentual de pacientes que no controlaba su calzado, ni se higienizaba en forma regular y correcta lo cual podría relacionarse con hábitos y falta de educación en las medidas higiénicas que no tienen impacto en los costos.

En relación a la medicación el común de los estudios de adherencia y cumplimiento según prescripción refirió mejor puntaje para esta variable a pesar de informar limitaciones para polimediar, aumentar la frecuencia y las tomas de medicación como la aplicación de inyecciones en insulinotratados que utilizan tratamiento intensificado a pesar de los beneficios y el impacto que este tipo de tratamiento ha demostrado. Es de observar el bajo porcentual de pacientes solo insulinotratados. En 2015 en Argentina, por no encontrarse dentro de la legislación y no resultar significativa la población que estuviera bajo tratamiento inyectable con análogos GLP-1, no

se reclutaron datos para dicho grupo de medicación pero debe considerarse una limitación de la encuesta y tener en cuenta para próximos trabajos.

La prevalencia de consumo de tabaco continúa con su tendencia descendente desde 2005, evidenciándose un 25% de reducción desde entonces. Asimismo disminuyó significativamente respecto de la tercera edición de la ENFR y alcanzó el 22,2% de la población, resultados que se correlacionan con el estudio de adherencia².

Políticas en gestión vigentes desde 2018 como las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA), el manual de aplicación de las GAPA (un instrumento pedagógico para facilitar la educación nutricional), el manual de recomendaciones sobre Etiquetado Frontal de Alimentos, el área de promoción de la salud y control de factores de riesgo de la población, entre otros en articulación con las provincias, intentan armonizar estándares de políticas entre el nivel jurisdiccional y nacional. No obstante hacen falta aún más estrategias posiblemente comunicacionales y de educación con programas diseñados para ayudar a la comunicación entre todos los proveedores de salud, que incluyan a médicos, educadores, enfermeros y farmacéuticos, y así garantizar que los pacientes reciban el mejor apoyo posible.

Los resultados observados, luego del análisis sobre los motivos de no adhesión, no permiten minimizar la injerencia de variables de características sociales y la necesidad de investigar desde una epidemiología crítica; epidemiología que destaca¹⁵ una construcción de forma intercultural con un abordaje y un trabajo tanto desde el campo de las ciencias fácticas y naturales, como de las ciencias sociales con una perspectiva integral.

En relación a las limitaciones respecto de la población objetivo y la muestra alcanzada hubo una región que superó el 20% de rechazo, según el objetivo propuesto que correspondió a la región Centro (Córdoba con un rechazo del 65,64%). Al tratarse de un estudio de tipo transversal, la naturaleza causal de las asociaciones no pudo determinarse. Los factores de confusión residuales no pueden ser completamente excluidos; es posible la presencia de sesgo de elección al seleccionar el espacio muestral en determinadas regiones, como también el sesgo de voluntario al desconocer la tasa de rechazo de participación y el consiguiente número de reemplazo. El cuestionario realizado interrogó sobre los resultados de control metabólico correspondientes a los últimos tres meses de realizada la encuesta.

REFERENCIAS

- Roales-Nieto J, Moreno E. Hábitos básicos de salud y creencias sobre salud y enfermedad en adolescentes de España, Colombia y México. *Revista Latinoamericana de Psicología* 2004; 36(3): 483-504
- Ministerio de Salud de la Nación. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 2018 (citado en 2019). Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf.
- Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Ginebra Internet 2004 (citado en 2015). Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.html> a largo plazo.
- Linari MA. Factores que se asocian a la adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2 en adultos del Gran Buenos Aires pertenecientes a la Unión Obrera Metalúrgica, seccional Vicente López, durante 2013. Documento no publicado al cuidado de la autora. Tesis de Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud, Universidad Nacional de Lanús, 2014.
- Martín-Alonso L. Repercusiones para la Salud Pública de la adherencia terapéutica deficiente. *Rev Cubana Salud Pública Internet* 2006; 32(3) (citado en 2015). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>.
- Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (7): 1283-96.
- Haruhisa F, Miki M. Impact of nonadherence on complication risks and healthcare costs in patients newly-diagnosed with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123:55-62.
- Joshi R, Joshi D, Cheriya P. Improving adherence and outcomes in diabetic patients. *Patient Preference and Adherence* 2017; 11:271-275.
- Timmreck TC, Randolph JF. Smoking cessation: clinical steps to improve compliance. *Geriatrics* 1993; 48: 63-66.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999; 21:1074-1090.
- Toobert D, Hampson S, Glasgow R. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 943-950.
- Linari MA, González C, Alvarinas J. Desarrollo y validación de un cuestionario sobre adherencia al tratamiento y costo de bolsillo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. Trabajos presentados en el XVII Congreso Argentino de Diabetes* 2010; 44(4): 336-337.
- Alayón A, Mosquera-Vásquez M. Adherencia al tratamiento basado en comportamientos en pacientes diabéticos. *Cartagena de Indias, Colombia. Rev Salud Pública* 2008; 10(5): 777-787.
- Ministerio de Salud de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 2013 (citado en 2019). Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf.
- Breilh J. El debate determinantes-determinación: aportes del análisis teórico, epistemológico y la determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva). *Rev Fac Nac Salud Pública* 2013; 31(1):13-27 (citado en 2019). Disponible en: <file:///C:/Users/Maria/Downloads/La%20determinaci%C3%B3n%20social%20de%20la%20salud%20como.pdf>.

ANEXO

Variable	OS	SOS	Jubilado
Sexo F/M	240/234	256/218	306/233
Edad: M, DS	56,59 (12,04)	54,38 (11,64)	69,87 (9,53)
Antigüedad DM2: (años)	8,95 (6,82)	8,85 (7,6)	12,64 (10,5)
Estudios: (N, %)			
NL	3 (0,62)	13 (2,68)	21 (3,79)
PI	35 (7,27)	111 (22,88)	123 (22,20)
PC	99 (20,58)	123 (25,36)	189 (34,11)
SI	43 (8,93)	96 (19,79)	66 (11,91)
SC	112 (23,28)	82 (16,9)	79 (14,25)
TI-UI	40 (8,31)	23 (4,74)	13 (2,34)
TC-UC	121 (25,15)	16 (3,29)	32 (5,77)
NC	28 (5,82)	21(4,32)	31 (3,59)
Antecedentes N, %			
HTA	223/257 (53,54%)	187/297 (61,36%)	181/373 (67,32%)
EC	426/55 (11,43)	420/65 (13,30)	460/94 (16,96)
DLP	255/226 (46,98)	237/248 (51,13)	282/272 (49,09)
RTN	371/110 (22,86)	285/200 (41,23)	370/184 (33,21)
IR	461/20 (4,15)	416/67 (13,87)	490/64 (11,55)
Neuropatía	416/65 (13,51)	341/144 (42,22)	433/121 (21,84)
Alt. hepáticas	445/36 (7,84)	429/56 (13,05)	482/72 (14,93)
HbA1c	7,45 (1,56)	8,22 (4,36)	7.88 (9,37)
Glucemias mg/dl: M, DS	140,88 (49,8)	164,98 (63,49)	145,17(42,91)

Fuente: elaboración propia.

OS: obra social; SOS: sin obra social; F: femenino; M: masculino; DS: desvío estándar; NL: no lee ni escribe; PI: primario incompleto; PC: primario completo; SI: secundario incompleto; SC: secundario completo; TI: terciario incompleto; TC: terciario completo; UI: universitario incompleto; UC: universitario completo; NC: no contestó; HTA: hipertensión arterial; EC: eventos cardiovasculares; DLP: dislipemia; RTN: complicaciones oculares; IR: complicaciones renales; alt. hepat.: trastornos hepáticos.

Tabla 1: Antecedentes y características clínicas.

PERCEPCIÓN Y CONSUMO HABITUAL DE BEBIDAS COMERCIALES ANALCOHÓLICAS ENTRE PACIENTES INTERNADOS

PERCEPTION AND HABITUAL CONSUMPTION OF COMMERCIAL ALCOHOLIC DRINKS BETWEEN INPATIENTS

Ana Laura Ferreira¹, Kathia Bajaroff¹, Paula Waissbrod²

¹ División Alimentación, Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² CESAC N° 39, Área Programática, Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Ana Laura Ferreira

E-mail: licanalauraferreira@gmail.com

Presentado: 30/11/18. Aceptado: 04/06/19

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés

RESUMEN

Introducción: el consumo de bebidas analcohólicas ha aumentado en los últimos años y se asocia al incremento de las enfermedades no transmisibles.

Objetivos: estimar la prevalencia y percepción acerca del consumo habitual de bebidas comerciales edulcoradas; establecer si existe asociación entre la percepción y su nivel de instrucción y el consumo.

Materiales y métodos: se incluyeron 105 pacientes mayores de 18 años internados que respondieron un cuestionario de elaboración propia sobre el consumo habitual y la percepción de las bebidas en estudio. Para estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central, de dispersión y proporciones, y para estadística inferencial chi cuadrado con un nivel de significancia de 0,05. Se empleó el programa Stata 14.

Resultados: la prevalencia del consumo habitual fue de 83,8% (n: 88, IC: 75,1-90) del cual predominó el consumo de bebidas con edulcorante calórico con 77,3% (n: 68), y dentro de ellas los jugos con 37,5%. La mayoría de los pacientes -67,6%- (n: 71 IC: 57,7-76,2) mencionó que percibía como no saludable a las gaseosas calóricas. En cuanto a las bebidas consideradas saludables, el 53,3% (n: 56 IC: 43,4-63) consideró saludable a los jugos calóricos y el 50,5% (n: 53, IC: 40,6-60,3) a las aguas saborizadas no calóricas. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p > 0,078$) entre la percepción y el nivel de instrucción. Existió asociación estadísticamente significativa entre el consumo de aguas saborizadas calóricas ($p = 0,039$) y no calóricas ($p = 0,024$), y la percepción de su carácter saludable.

En pacientes diabéticos e hipertensos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la percepción y el consumo habitual ($p > 0,11$).

Conclusiones: estos resultados muestran la necesidad de implementar educación alimentaria en la población para que puedan elegir con conocimiento cuáles son sus efectos sobre la salud.

Palabras clave: bebidas; percepción; consumo.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (43-50)

ABSTRACT

Introduction: the consumption of non-alcoholic beverages has increased in recent years, associated with the increase of non-communicable diseases.

Objectives: estimate the prevalence and perception of habitual consumption of commercial sweetened beverages; to establish if there is an association between perception and their level of instruction and consumption.

Materials and methods: 105 patients older than 18 years admitted were included. They answered a self-made questionnaire about habitual consumption and perception of the beverages under study. For descriptive statistics, measures of central tendency, dispersion and proportions were used, and for inferential chi square statistics with a level of significance of 0.05. The Stata 14 program was used.

Results: the prevalence of habitual consumption was 83.8% (n: 88, CI: 75.1-90), of which the consumption of beverages with caloric sweetener prevailed 77.3% (n: 68) and within them the juices 37.5%. The majority of patients 67.6% (n: 71 CI: 57.7-76.2) said that they perceived caloric soft drinks as unhealthy. As for the drinks considered healthy, 53.3% (n: 56 CI: 43.4-63) considered caloric juices healthy and 50.5% (n: 53, CI: 40.6-60.3) considered flavored non-caloric waters healthy. No statistically significant association was found ($p > 0.078$) between perception and level of instruction. There was a statistically significant association between the consumption of caloric flavored water ($p = 0.039$) and non-caloric ($p = 0.024$) and the perception of their healthy character. In diabetic and hypertensive patients, no statistically significant difference was found between perception and habitual consumption ($p > 0.11$).

Conclusions: these results show the need to carry out food education in the population so that they can choose knowing their effects on health.

Key words: beverages; perception; consumption.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (43-50)

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años se estudió la relación que existe entre la alimentación y su impacto en la salud de las personas. En la actualidad crecen los estudios donde se involucra el procesamiento industrial de los alimentos y su rol en el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles (ENT)¹. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad matan a 2,8 millones de personas cada año^{2,3}, lo cual representa una verdadera epidemia. Entre las ENT se encuentran la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer y las patologías respiratorias.

A lo largo de estos años, los resultados de varias investigaciones fueron determinantes en cuanto a las consecuencias sobre la salud derivadas del consumo de bebidas alcohólicas. Este tipo de bebidas se conocen como aguas saborizadas, gaseosas o jugos y pasaron a formar parte del consumo habitual de las personas. Existen numerosas publicaciones que describen el impacto de dichas bebidas en el desarrollo de obesidad, hiperglucemias, resistencia a la insulina, dislipemias e hipertensión arterial. Todas estas manifestaciones son componentes del síndrome metabólico (SM). Las personas que padecen SM tienen riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes⁴.

La OMS, la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO, sus siglas en inglés) y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer concordaron que entre los factores más importantes que promueven el aumento de peso, la obesidad y las ENT se encuentran: el consumo elevado de productos de bajo valor nutricional con contenido alto de azúcar, grasa y sal, y la ingesta habitual de bebidas azucaradas, entre otros⁵.

En el año 2015 se publicaron las primeras estimaciones cuantitativas del consumo de bebidas no alcohólicas en 187 países del mundo que informaron que, en 2010, la ingesta media global fue de 0,58 (IC 95%: 0,37-0,89) porciones/día de bebidas azucaradas (234 ml/día) y 0,16 (IC: 0,10-0,26) porciones/día de jugos de frutas. Hubo una heterogeneidad significativa en el consumo de cada bebida por región y edad. La ingesta de bebidas azucaradas fue más alta en el Caribe (1,9 raciones/día; IC: 1,2-3,0), y el consumo de jugos de fruta fue más alto en Australia y Nueva Zelanda (0,66 raciones/día; IC: 0,35-1,13). A nivel mundial, y dentro de las regiones, el consumo de bebidas azucaradas fue mayor en los adultos jóvenes y el de jugos de frutas mostró poca relación con la edad⁶.

En América Latina los datos sobre la venta de alimentos en 13 países demuestran que, entre los años 2000 y 2013, las ventas de bebidas azucaradas aumentaron un 33% en promedio, en tanto que las ventas de *snacks* ultraprocesados subieron un 56%. Estos cambios presentan una asociación significativa con un aumento simultáneo del índice de masa corporal medio de la población general de los mismos países⁷. Por otro lado, las encuestas realizadas en algunos países de la misma subregión revelan una ingesta elevada de bebidas azucaradas y un consumo limitado de frutas, hortalizas y agua, lo cual presenta una relación significativa con la obesidad y el sobrepeso en los niños y los adultos⁸.

Un estudio reveló que en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos, el aporte calórico diario por persona proveniente de las ventas de las bebidas alcohólicas azucaradas aumentó, mientras que la ingesta disminuyó levemente en regiones de altos ingresos (por ejemplo, América del Norte, Australia y Europa Occidental). También el estudio ubicó a Argentina en el cuarto lugar en aporte calórico proveniente de la venta de bebidas alcohólicas azucaradas dentro de la región⁹.

En Argentina el estudio HidratAR demostró que el consumo promedio de líquidos en la población estudiada fue de 2.050 ml/día, del cual el 50% correspondió a bebidas con sabor e infusiones azucaradas, un 29% a bebidas con sabor e infusiones sin azúcar y un 21% a agua pura¹⁰⁻¹¹.

El agua es vital para el normal funcionamiento del organismo. Aproximadamente el 80% de la hidratación corporal proviene de ingesta de diferentes bebidas y el 20% restante del agua de los alimentos.

Los ingredientes en las bebidas con impacto metabólico son: la sacarosa y fructosa para las bebidas endulzadas con edulcorantes calóricos, y ciclamato, aspartamo, acesulfame K y sucralosa en las no calóricas.

La fructosa, libre o integrando la sacarosa, es más adipogénica que igual cantidad de glucosa por no precisar insulina para su ingreso al hepatocito y no estar sujeta a control metabólico. De esta forma, sus átomos de carbono se almacenan como ácidos grasos por medio de un proceso de lipogénesis de *novo*, y propician el desarrollo de hígado graso no alcohólico e hipertrigliceridemia¹².

Las bebidas con edulcorantes no calóricos se usan comúnmente como una alternativa para el control del sobrepeso y la obesidad. En los últimos años diversos estudios consideran que este tipo de bebidas también influye en el desarrollo de la obesidad⁷.

El consumo de bebidas endulzadas con edulcorantes calóricos o no calóricos activa las células receptoras del gusto que se encuentran en las regiones superficiales a lo largo de la cavidad oral. Posteriormente los impulsos eléctricos se transmiten a través de las fibras sensoriales aferentes a las zonas del cerebro implicadas en el procesamiento cortical del gusto, lo cual permite experimentar una percepción del sabor asociado con el alimento consumido¹³.

Según investigaciones donde se tomaron datos de resonancia magnética funcional, el cerebro humano responde diferente según la presencia de sacarosa o edulcorantes no calóricos. Así, los edulcorantes no calóricos no son igual de gratificantes al cerebro que el azúcar. La sacarosa estimula la activación de cuerpo estriado. Ésta es la región del cerebro que participa en las vías de recompensa, la cual no se activa tras la ingesta de una solución de edulcorante no calórico¹⁴. La falta de respuesta a este último en el cerebro podría explicar la repetida necesidad de consumo de dulces en personas con sobrepeso y obesidad, consumidoras de bebidas con edulcorantes no calóricos. Por otro lado, las bebidas azucaradas, al tener poder de recompensa, promueven un mayor consumo calórico para quienes necesitan, a través de la ingesta, una sensación gratificante.

La disponibilidad de bebidas analcohólicas es muy amplia y el impacto en la salud no se informa a la población, siendo esto un factor modificable que podría prevenir el sobrepeso, la obesidad y las ENT.

Varias de estas bebidas se publicitan a través de frases o imágenes que pueden generar en el consumidor la creencia o ilusión de ingerir productos con beneficios para la salud, o al menos no perjudiciales. Es por esto que conocer acerca del consumo habitual y la percepción de las personas sobre las bebidas comerciales analcohólicas brindará conocimientos para optimizar la intervención nutricional y desarrollar, desde la competencia del profesional de la salud, estrategias de información y comunicación eficientes con el fin de concientizar a la población sobre los efectos perjudiciales de dichas bebidas sobre la salud.

Las ENT constituyen una epidemia y son la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, regional y nacional. El consumo de bebidas endulzadas con edulcorantes calóricos o no calóricos es parte de esta epidemia, y es por ello que se investigó sobre el consumo habitual y conocimiento de dichas bebidas en pacientes adultos internados en el Hos-

pital General de Agudos Dr. José María Penna para tener datos y generar acciones de concientización a profesionales de la salud, pacientes y población en general sobre una hidratación saludable y, de esta manera, contribuir a la reducción de los índices de morbimortalidad y, en consecuencia, de los costos para el sector salud.

Hipótesis

Existe un consumo habitual de bebidas analcohólicas edulcoradas junto con la creencia de que varias de ellas son saludables o no perjudiciales para la salud.

OBJETIVOS

General

- Estimar la prevalencia y percepción acerca del consumo habitual de bebidas comerciales edulcoradas entre los pacientes internados en el Hospital General de Agudos Dr. José María Penna.

Específicos

- Establecer la prevalencia de consumo habitual de bebidas analcohólicas edulcoradas y su percepción.
- Si existe asociación entre percepción, nivel de instrucción y consumo habitual.
- Si hay diferencias en cuanto a la percepción sobre las bebidas analcohólicas entre diabéticos e hipertensos respecto de los pacientes que no lo son.

Diseño

Estudio analítico, observacional, de corte transversal.

Población

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, que en su mayoría cursaron una internación breve en las unidades de Clínica Médica, Cirugía, Traumatología, Obstetricia, Ginecología y Urología del Hospital General de Agudos Dr. José María Penna durante los meses de octubre de 2017 a mayo de 2018. Se excluyeron aquellos pacientes que en el momento del estudio no pudieron alimentarse por vía oral y/o eran incapaces de responder el cuestionario debido a alteraciones del nivel de conciencia, amnesia o incapacidad de comunicación por déficit motor o sensorial y también los pacientes que no deseaban participar del estudio. La investigación se realizó desde octubre de 2017 a mayo de 2018. Se efectuó un muestreo probabilístico. El tamaño muestral fue de 105 de acuerdo a una prevalencia estimada de consumo habitual de 80%.

Reparos éticos

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Docencia e Investigación del hospital. Se solicitó a cada paciente internado su consentimiento para participar del estudio, para lo cual se informó sobre el procedimiento de la investigación, la confidencialidad de los datos y la utilidad de los resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó un cuestionario anónimo a completar por el investigador. Previamente a la recolección de los datos, se realizó una prueba piloto con el fin de verificar la claridad, comprensión y pertinencia de las preguntas.

El cuestionario constó de tres partes: 1) datos demográficos: edad, género, nacionalidad, nivel de instrucción, diagnóstico de diabetes e hipertensión referida por el paciente; 2) consumo habitual de bebidas analcohólicas, tipo de bebidas consumidas; 3) percepción de bebidas analcohólicas (saludables, poco saludables, no saludables, no sabe).

La edad se registró en años, el género como femenino y masculino, y la nacionalidad argentina, peruana, boliviana, paraguaya u otra. El nivel de instrucción se registró como primaria, secundaria, terciario y universitario completo o incompleto en cada caso.

Se consideró que el paciente tenía diabetes y/o hipertensión si refería que le dieron el diagnóstico de una o ambas patologías, y/o si estaba tomando medicación para ellas.

Se consideró el consumo habitual de bebidas comerciales analcohólicas cuando el paciente refería ingerir al menos una vez a la semana 500 ml (dos vasos medianos) o más durante los últimos tres meses algún tipo de bebida comercial analcohólica no láctea, líquida o para reconstituir, con o sin gas, endulzada con edulcorantes naturales y/o artificiales; es decir aquellos productos denominados comúnmente como gaseosas, jugos (líquidos o en polvo) y aguas saborizadas. Se incluyeron a las bebidas a base de soja (por ejemplo, "Ades") dentro de la categoría jugos.

Se categorizaron las bebidas analcohólicas como:

- Gaseosas endulzadas con edulcorantes calóricos.
- Gaseosas endulzadas exclusivamente con edulcorantes no calóricos.
- Jugos endulzados con edulcorantes calóricos.
- Jugos endulzados exclusivamente con edulcorantes no calóricos.
- Aguas saborizadas endulzadas con edulcorantes calóricos.
- Aguas saborizadas endulzadas exclusivamente con edulcorantes no calóricos.

A fin de facilitar la categorización se preguntó al paciente la marca y presentación comercial de la/s bebida/s que consumía, y el investigador asignó la categoría correspondiente.

La percepción se registró en cada una de las bebidas como de carácter saludable, poco saludable, no saludable o no sabe en cuanto a las bebidas comerciales analcohólicas.

Fuentes de datos e instrumentos de recolección

Los datos fueron referidos por los pacientes mediante la aplicación de un cuestionario de elaboración propia.

Método de almacenamiento y tratamiento estadístico

La información se registró en una base de datos realizada con el programa Microsoft Excel 2010. Se analizaron las variables con medidas de tendencia central y de dispersión y proporciones para estadística descriptiva, y chi cuadrado con un nivel de significancia del 0,05 para estadística inferencial con el uso del *software* Stata 14.

RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 105 pacientes que en su mayoría cursaba una internación breve y que cumplía con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 37 años y el rango de 18 a 87 años. La mayoría de los encuestados era argentino (n: 70, 66,7%). Entre ellos se observó un número mayor de mujeres (n: 74, 70,5%). El 44,8% (n: 47) tenía primaria completa y secundario incompleto. El 18,1% (n: 19) era diabético y un 18,1% (n: 19) hipertenso. En la Tabla 1 se presentan las características de la muestra.

Género	n	%
Femenino	74	70,5
Masculino	31	29,5
Nacionalidad		
Argentina	70	66,7
Boliviana	14	13,3
Paraguaya	14	13,3
Peruana	5	4,8
Otra	2	1,9
Nivel de instrucción		
No lee y no escribe, primaria incompleta	21	20
Primaria completa y secundaria incompleta	47	44,8
Secundaria completa	24	22,8
Estudios terciarios en curso o completos	13	12,4
Diabéticos	21	12,4
Hipertensos	19	18,1

Fuente: elaboración propia.

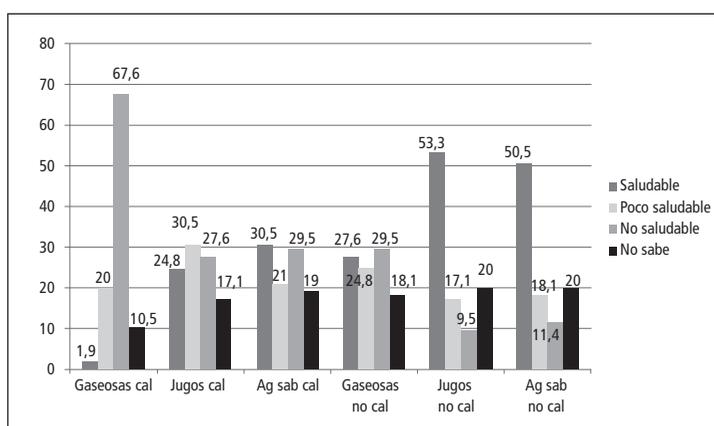
Tabla 1: Características de la muestra.

Se estimó la prevalencia del consumo habitual de bebidas comerciales analcohólicas y se observó que el 83,8% IC: 75,1-90 (n: 88) de la muestra consumía habitualmente algún tipo de bebida. Entre ellos predominó el consumo de bebidas analcohólicas con edulcorante calórico en un 77,3% (n: 68), bebidas analcohólicas con edulcorante no calórico en el 9,1% (n: 8) y pacientes que consumían ambos tipos de bebidas, 13,6% (n: 12).

En varios casos los pacientes consumían más de un tipo de bebida con lo cual la distribución de la frecuencia del tipo de bebidas se realizó sobre un total de 160 respuestas. El 37,5% (n: 60) de las bebidas consumidas fue jugos con edulcorantes calóricos y el 33,8% (n: 54) gaseosas con edulcorante calórico. Las bebidas menos consumidas fueron las gaseosas endulzadas con edulcorante no calórico representando el 1,9% (n: 3).

En cuanto a la percepción de los pacientes acerca del carácter saludable de las bebidas comerciales analcohólicas según tipo de bebida y endulzante utilizado, la mayoría de los pacientes, 67,6% IC: 57,7-76,2 (n: 71), mencionó que percibía como no saludable a las gaseosas con azúcar. En cuanto a las bebidas pensadas saludables, el 53,3% IC: 43,4-63 (n: 56) consideró saludable a los jugos o bebidas a base de soja con edulcorante no calórico y el 50,5% IC: 40,6-60,3 (n: 53) consideró saludable a las aguas saborizadas con edulcorante no calórico (Gráfico 1).

Se destaca que entre el 10 y el 20% del total de los pacientes respondieron "No sabe" con respecto al carácter saludable o no de las bebidas consideradas, es decir, no tenían una opinión formada. Valores similares se observaron entre los pacientes que sí consumían.



Fuente: elaboración propia.

Cal: calórico. Ag sab: aguas saborizadas.

Gráfico 1: Distribución porcentual de la percepción de los pacientes acerca del carácter saludable de las bebidas analcohólicas utilizadas.

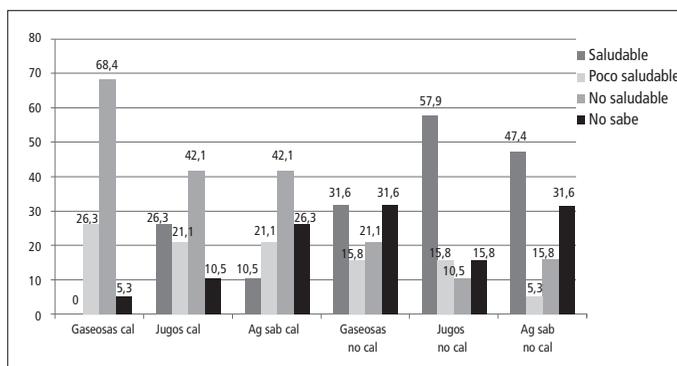
No se halló asociación estadísticamente significativa entre la percepción de las diferentes bebidas analcohólicas con los niveles de educación ($p=0,078$).

Luego se evaluó la asociación entre el consumo habitual y la percepción, y se encontró que existió asociación estadísticamente significativa entre el consumo habitual de aguas saborizadas con edulcorantes calóricos ($p=0,039$) y no calóricos ($p=0,024$) y su percepción como saludables.

Ninguno de los pacientes diabéticos e hipertensos encuestados consideró saludables a las gaseosas

con edulcorantes calóricos. El 32% de los pacientes diabéticos respondió no saber acerca del carácter saludable de las gaseosas y las aguas saborizadas con edulcorantes no calóricos.

En el Gráfico 2 se observa la percepción de los pacientes diabéticos sobre el carácter saludable de las bebidas. La mayoría consideró como no saludable a las bebidas con edulcorante calórico y saludable o refirió no saber, aquellas bebidas con edulcorante no calórico, resultando estadísticamente significativo ($p=0,001$).



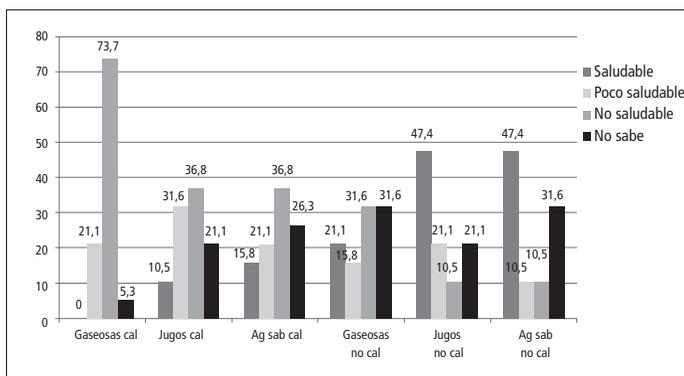
Fuente: elaboración propia.

Cal: calórico. Ag sab: aguas saborizadas.

Gráfico 2: Percepción del paciente diabético sobre el carácter saludable de las bebidas (%).

En relación a la población con hipertensión arterial (HTA) (Gráfico 3) se observa que la mayoría consideró como no saludables a las gaseosas con

edulcorante calórico y saludables a los jugos y aguas saborizadas con edulcorante no calórico de manera significativa ($p=0,001$).



Fuente: elaboración propia.

Cal: calórico. Ag sab: aguas saborizadas.

Gráfico 3: Percepción del paciente hipertenso sobre el carácter saludable de las bebidas (%).

Al determinar si existe asociación entre la percepción y el consumo habitual de los pacientes diabéticos e hipertensos que consumían bebidas comerciales analcohólicas se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,11$).

DISCUSIÓN

El patrón tradicional de alimentación saludable está siendo desplazado por comidas y bebidas ultra-procesadas, las cuales están aumentando rápidamente en los países de ingresos bajos y medios¹⁵.

Argentina es el país de mayor consumo de gaseosas en el mundo que alcanza valores de 131 litros anuales per cápita¹⁶. Si bien en la bibliografía no existe una definición de habitualidad del consumo de bebidas analcohólicas, se decidió tomar como punto de

corte 500 ml semanales en base a la experiencia diaria.

En una investigación realizada por Torresani y col. se evaluó el consumo de bebidas no alcohólicas de mujeres adultas en hospitales públicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y el conurbano bonaerense. El 78% consumía alguna bebida con contenido estándar de carbohidratos, mientras que el 85% lo hacía con bebidas sin carbohidratos o con reducido aporte de ellos¹⁶. Estas elevadas cifras son similares a las encontradas en nuestro estudio y el estudio HidratAR, el cual mostró que casi el 80% consumía bebidas analcohólicas¹⁰.

Según EUROMONITOR 2018 el consumo de bebidas comerciales gasificadas en Argentina disminuyó entre los años 2014 y 2016¹⁷. Los fabricantes multinacionales de gaseosas y agua embotellada alentaron a

los consumidores a través del aumento de las actividades de promoción y publicidad. Se espera que la preferencia de los consumidores avance hacia productos naturales dado que perciben que el jugo tiene la mejor imagen de salud y bienestar entre los consumidores. En 2017, empresas líderes buscaron fortalecer su liderazgo y reformularon sus carteras de productos, y lanzaron bebidas con beneficios adicionales (vitaminas C y E, zinc) empaquetadas en envases de cartón de alta calidad¹⁸. En nuestro estudio se observó un mayor número de consumo de jugos con edulcorantes calóricos, tal como se presentó en los resultados.

El estudio HidratAR también evaluó los motivos en la elección de las bebidas e infusiones con azúcar. El motivo que predomina al elegir es el sabor, mientras que en el agua y las bebidas sin azúcar prevalece la hidratación.

El estudio de Torresani y col. sobre consumo de bebidas no alcohólicas de mujeres adultas en nuestro país, arrojó que el motivo de elección más referido fue por "gusto" o "costumbre"¹⁶. Faciuto y col. analizaron las prácticas socio-alimentarias en la villa 31 y 31 Bis de Retiro, CABA¹⁹. En cuanto al grupo de bebidas observaron un consumo predominante de jugos y gaseosas, encontrando como justificativo la falta de gusto en el agua. En un estudio publicado por Kim et al. se observó que la elección de bebidas analcohólicas estaba más influenciada por la importancia en cuanto al sabor (72%) seguido por el precio y la salud²⁰. En nuestro trabajo las preguntas se dirigieron hacia la percepción en cuanto al carácter saludable de las bebidas y no se indagó sobre los motivos por los cuales elegían cada una de las bebidas.

En relación al nivel educativo, no se asoció en nuestro estudio con la percepción del carácter saludable de las bebidas evaluadas. Al respecto es interesante recalcar que un considerable porcentaje de los pacientes encuestados seleccionó la opción "no sabe" en cuanto a su percepción sobre cada bebida. Tal vez la amplia variedad de tipos de bebidas en el mercado, junto con una publicidad muchas veces engañosa y confusa, generan desorientación en los consumidores más allá de su nivel educativo. En su trabajo con adolescentes, Mekdes et al. concluyeron que la educación de los padres estuvo inversamente relacionada con la accesibilidad y el consumo de bebidas sin alcohol en los adolescentes. A su vez se ha informado que los padres con alto nivel educativo establecen en mayor medida reglas prohibitivas en sus hijos sobre el consumo de estas bebidas²¹.

Consideramos que es necesario que los mensajes

publicitarios reflejen el carácter nutricional de las bebidas de forma verídica y considerando todos sus aspectos, ya que es habitual que se enfatice alguna propiedad beneficiosa, como el agregado de vitaminas, dejando de lado otros componentes que la hacen perjudicial, tal como se detectó en diferentes estudios^{17,18,22}.

Si bien es cierto que para un paciente con diabetes el reemplazo de una bebida con edulcorantes calóricos por otra con edulcorantes no calóricos resulta menos perjudicial en lo que respecta a su patología, debe tenerse en cuenta que cada vez hay mayor evidencia de la asociación entre los edulcorantes artificiales y el aumento de riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con el consumo de edulcorantes calóricos²³. En nuestro estudio, aunque ningún paciente diabético consideró saludables a las gaseosas con edulcorantes calóricos, un 31% opinó que las gaseosas con edulcorantes no calóricos son saludables y de la misma manera opinó un 58% sobre los jugos con edulcorantes no calóricos. Cifras similares se observaron en los pacientes hipertensos. Lo que resulta más preocupante aún es que un 26% de los pacientes con diabetes consideró a los jugos con edulcorantes calóricos como saludables. Así, de acuerdo a la evidencia actual, el foco debe ponerse en reducir la ingesta de endulzantes en la población general, tanto de los calóricos como de los no calóricos²³. Por otro lado, la OMS recomienda reducir el consumo de azúcares libres a lo largo del ciclo de vida. Tanto para los adultos como para los niños, el consumo de azúcares libres debería reducirse a menos del 10% de la ingesta calórica total. Una reducción por debajo del 5% de la ingesta calórica total produciría beneficios adicionales para la salud²⁴, sin hacer referencia a los edulcorantes no calóricos.

La OMS y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer concluyen que las bebidas azucaradas son causantes de obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres²⁵.

Al evaluar estadísticamente las variables de percepción y el consumo habitual de los pacientes diabéticos e hipertensos se encontró que el consumo de estas bebidas no tiene relación con la percepción de su carácter saludable, lo cual se corrobora al encontrar datos relevantes referidos al consumo de bebidas en dichos pacientes: el 74% de los pacientes diabéticos refirió consumir algún tipo de bebida y de los mismos el 64% optaba por bebidas con edulcorantes calóricos. En cuanto a los pacientes hipertensos, el 63% refirió consumir algún tipo de bebida.

De lo antedicho se desprende la necesidad de desarrollar estudios cuantitativos que profundicen so-

bre los motivos de elección de las bebidas analcohólicas a pesar de una percepción no saludable de las mismas, y a su vez generar intervenciones en salud y educación.

CONCLUSIONES

Tal como se esperaba, en el presente estudio encontramos una elevada prevalencia de consumo habitual de bebidas analcohólicas comerciales (83,8%), predominando el consumo de las endulzadas con edulcorantes calóricos (77,3%). Por otro lado, al considerar los tipos de bebidas, prevalecieron los jugos con edulcorantes calóricos, siguiendo la tendencia hacia lo "natural" promovido por la industria. De la misma manera, los pacientes tuvieron una percepción saludable de las aguas saborizadas de manera significativa. Y en contraposición, las gaseosas con edulcorantes calóricos se percibieron como no saludables por la mayoría de los pacientes (67,6%).

Se encontró que el nivel de instrucción no influyó en la percepción sobre el carácter saludable de las bebidas.

Por otro lado, tanto los diabéticos como los hipertensos consumen bebidas analcohólicas con edulcorante calórico o no calórico por igual (que aquellos que no son diabéticos o hipertensos) y la percepción entre los que consumen algún tipo de bebida analcohólica no difiere de la percepción de los que no la consumen.

Por todo lo expuesto, consideramos fundamental desarrollar estrategias de educación alimentaria y concientización de las personas sobre los tipos de bebidas analcohólicas industrializadas, sus componentes, diferencias y consecuencias para la salud derivadas de su consumo habitual, todo esto acompañado por políticas públicas en cuanto a la promoción de hábitos de hidratación saludable y la regulación de la industria que abarque el etiquetado, promoción y publicidad de las bebidas analcohólicas.

REFERENCIAS

- World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: AICR; 2007. Disponible en: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf.
- Diez datos sobre la obesidad. Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>. Último acceso: 27/05/2017.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>.
- Vasanti SM, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2010 Nov; 33(11): 2477-2483.
- Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: tendencias, efecto sobre la obesidad e implicaciones para las políticas públicas. Washington, DC : OPS, 2015.
- Gitanjali MS, et al. Global, regional, and national consumption of sugar-sweetened beverages, fruit juices, and milk: a systematic assessment of beverage intake in 187 countries. *PLoS One* 2015; 10(8): e0124845.
- Pan American Health Organization. Consumption of ultra-processed food and drink products in Latin America: trends, impact on obesity, and policy implications. Washington: OPS; 2015.
- Caribbean Public Health Agency. Safeguarding our future development. Plan of action for promoting healthy weights in the Caribbean: prevention and control of childhood obesity 2014–2019. Puerto España: CARPHA; 2015. Disponible en <http://carpha.org/Portals/0/docs/HealthyWeights.pdf>.
- Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2):174-86.
- Zapata M, et al. HidratAR. Patrones de ingesta de líquidos de la población argentina. CESNI 2013.
- Carmuega E. Hidratación saludable. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil - CESNI, 2015. 1° Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- DiNicolantonio JJ, et al. The wrong white crystals: not salt but sugar as aetiological in hypertension and cardiometabolic disease. *Open Heart* 2014; 1: e000167. doi:10.1136/openhrt-2014-000167.
- Low YQ, et al. Review the role of sweet taste in satiation and satiety. *Nutrients* 2014; 6, 3431-3450.
- Smeets PA, et al. Consumption of caloric and non-caloric versions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. *Neuroimage* 2011 Jan 15; 54(2):1367-74.
- PAHO, WHO. Consumo de alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: Tendencias, impacto en obesidad e implicaciones de política pública. Disponible en: http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9871&Itemid=2&lang=es Fecha de acceso: 24-04-2018.
- Torresani ME, y col. Consumo de bebidas no alcohólicas y alteraciones del perfil metabólico en mujeres adultas. *Actualización en Nutrición* 2017; 18 (1): 2-8.
- Carbonates in Argentina. EUROMONITOR 2018. Disponible en: <http://www.euromonitor.com/carbonates-in-argentina/report>.
- Juice in Argentina. EUROMONITOR 2018. Disponible en: <http://www.euromonitor.com/juice-in-argentina/report>
- Facciuto A, y col. "El que tiene vergüenza, ni come ni almuerza". Cuando la vergüenza es sinónimo de pobreza. Estudio de prácticas socio-alimentarias en la villa 31 y 31 Bis, Retiro, CABA. *Revista Perspectivas Sociales* 2017; 19 (2).
- Kim H, et al. Lifestyle, dietary habits and consumption pattern of male university students according to the frequency of commercial beverage consumptions. *Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract)* 2011; 5(2):124-131.
- Gebremariam MK, et al. Perceived rules and accessibility: measurement and mediating role in the association between parental education and vegetable and soft drink intake. *Nutrition Journal* 2016; 15:76.
- Piaggio LR, y col. Diversión ultra-procesada: productos alimenticios dirigidos a niños y niñas en supermercados de Argentina. Aproximación a las estrategias publicitarias y la composición nutricional. *DIAETA* 2017; 35(159):9-16.
- Swithers SE. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite* 2015. Doi: 10.1016/j.appet.2015.03.027.
- Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición

Integrantes: Mónica Katz¹, Ana Cappelletti², Liliana V. Papalia³, Marianela Ackerman Aguirre⁴, Lilia Cafaro⁵, Martín Giannini⁶, Inés Kawior⁷, Carolina Pentreath⁷, Silvia Sáenz⁸, Martín Viñuales⁹

¹ Médica especialista en Nutrición, Fundadora del Equipo de Trastornos Alimentarios del Hospital Municipal Dr. Carlos G. Durand, Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición con Orientación en Obesidad, Directora de Cursos de Posgrado de Nutrición, Universidad Favaloro, creadora y Directora del Programa Online para Prevención de Ganancia de Peso www.fat-fit.com.ar, Fundadora y Directora de Núcleo Terapéutico Nutricional, Vicepresidenta del Congreso Mundial de Nutrición 2017, Directora del Centro Dra. Katz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción, Maestría en Efectividad Clínica, Universidad de Buenos Aires, Directora de Cursos de Postgrado en Obesidad, Universidad Favaloro, Miembro Fundadora de la Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad (SACO), Miembro de la Internacional Federation for the Surgery of Obesity (IFSO), Integrante de la Sociedad Argentina de Nutrición, Directora del Equipo de Tratamiento Interdisciplinario para el Control de la Obesidad (ETICO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición y Obesidad, Universidad Favaloro, certificación en Trastornos Alimentarios y Obesidad en la Práctica Asistencial, Certificación en Buenas Prácticas de Manufactura y Gestión de Servicios de Alimentación, Miembro titular y Coordinadora del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica especialista en Medicina Interna, especialista Universitaria en Nutrición, Magister en Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) y Universidad del Salvador, Directora Asociada del Curso de Postgrado en Obesidad, Universidad Favaloro (modalidad virtual), Docente e Investigadora de la Cátedra III Medicina Interna, UNNE, Directora del Área de Nutrición y Diabetes del Centro Integral de Endocrinología y Nutrición (CIEN), Corrientes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Misiones, Argentina

⁵ Médica Clínica y especialista en Nutrición, Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Miembro del Grupo de Trabajo de Obesidad de la SAN, Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Cirugía para el Tratamiento de la Obesidad (SACO), Médica del Equipo Multidisciplinario de Cirugía Bariátrica OCMI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médico especialista en Nutrición y Obesidad, Secretario del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Miembro del Centro Dra. Katz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Lic. en Nutrición, Integrante del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médica Clínica, Integrante del Grupo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Médico, especialista en Nutrición Universidad de Buenos Aires, Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Nutrición y del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Liliana V. Papalia

E-mail: drapapalia@gmail.com

Presentado: 18/03/19. Aceptado: 04/06/19

Conflictos de interés: las Dras. Mónica Katz y Ana Cappelletti son miembros del Comité Asesor de Obesidad y oradoras en eventos científicos para Novo Nordisk; la Dra. Liliana Papalia se desempeña como oradora en eventos de Novo Nordisk, y la Dra. Marianela Ackerman como oradora en eventos de Novo Nordisk. Los demás autores declaran que no existe conflictos de interés.

RESUMEN

La terapia farmacológica es una gran deuda pendiente en el tratamiento de la obesidad. Por este motivo, esta revisión estudia, con criterio médico, los fármacos disponibles en la actualidad para su adecuado abordaje, siempre implementado por un profesional idóneo. Además se exponen cuáles serían las características de un fármaco ideal que pudiera desarrollarse en un futuro, en función del entendimiento complejo de la patología, para ayudar al paciente a transitar la enfermedad crónica, junto con las necesarias herramientas de cambios en el estilo de vida, plan alimentario personalizado, ejercicio, tratamiento cognitivo conductual y, en los casos que lo requieran, cirugía bariátrica.

Palabras clave: obesidad; fármacos; tratamiento.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (51-62)

ABSTRACT

Pharmacological therapy is an outstanding issue in the treatment of obesity. For this reason, this review studies, with medical criterion, the drugs currently available for its proper approach, always carried out by a qualified professional. In addition it proposes the characteristics of an ideal drug that could be developed in the future, which, according to the deep understanding of the pathology, could help the patient transit the chronic disease, coupled with the necessary tools of lifestyle changes, personalized food plan, exercise routines, cognitive behavioral treatment and in those cases that require it, bariatric surgery.

Key words: obesity; drugs; treatment.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (51-62)

INTRODUCCIÓN

La pérdida de peso voluntaria representa un gran desafío. La reducción de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético son contrarrestados por respuestas psico-neuro-endocrinas adaptativas. La reducción de la masa corporal genera, antes o después, un aumento del apetito y una disminución del gasto energético.

Es por ello que la terapia farmacológica es una gran deuda pendiente para el tratamiento de la obesidad. Ocupa la segunda y necesaria línea terapéutica entre las intervenciones sobre el estilo de vida (alimentación equilibrada, ejercicio y abordaje cognitivo conductual) y la cirugía bariátrica, con indicaciones precisas y elevados costos, mayor riesgo y, por ende, accesible para un porcentaje bajo de la población.

Históricamente, y aún en la actualidad, existen barreras para la indicación y uso de fármacos contra la obesidad: falta de médicos especializados en el área, mala prensa de las drogas antiobesidad alimentada por aspectos sobre eficacia y seguridad de los mismos, costo elevado en algunos casos, comprensión incompleta de la compleja etiopatogenia de la obesidad, expectativas irreales sobre el descenso de peso, entre otras.

Con respecto a la seguridad, como muchos medicamentos para perder peso se han retirado a lo largo de los años debido a sus efectos adversos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) tiene criterios muy estrictos para su aprobación.

Existe una compleja y redundante red de mecanismos neurales reguladores del balance energético con centro en el hipotálamo. Esta regulación homeostática, junto con los mecanismos de recompensa-cognitivo-emocional del sistema córtico límbico y los efectores periféricos, ofrecen múltiples blancos para el desarrollo de nuevas drogas.

Las intervenciones farmacológicas en el campo de la obesidad se han encaminado en tres líneas fundamentales:

- Disminuir la sensación de hambre.
- Interferir en la absorción intestinal de nutrientes.
- Incrementar el gasto calórico.

El fármaco ideal para el tratamiento de la obesidad sería aquel que cumpla las siguientes condiciones:

- Producir una pérdida dosis-dependiente de la grasa corporal.
- No afectar la masa magra.
- Permitir el mantenimiento del peso alcanzado.
- Estar exento de efectos adversos, incluso durante tratamientos prolongados.

- Carecer de potencial adictivo.

Aunque varios de los fármacos existentes en la actualidad cumplen totalmente estas condiciones, esta revisión se centrará en las características de cada uno de ellos y su utilidad clínica teniendo en cuenta que aquellos antiobesidad recientemente aprobados tendrían un mejor y más seguro perfil de seguridad y eficacia^{1,2,3,4}. Asimismo esta revisión se centra en las características de los principales fármacos disponibles en la actualidad y su utilidad clínica.

Lorcaserina

La lorcaserina es una droga con actividad agonista selectiva sobre los receptores de serotonina 2C (5-HT_{2c}). Estos receptores están distribuidos a nivel del hipotálamo, sustancia nigra y plexos coroides. Se trata de un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{2c}. Su selectividad es 50 veces mayor por el receptor 5-HT_{2c} que por 5-HT_{2a} y unas 100 veces mayor que por el 5-HT_{2b}. Cabe aclarar que la activación de los receptores 5-HT_{2a} y 5-HT_{2b} produce efectos no deseados como alucinaciones y cambios en el espesor en válvulas cardíacas y en la presión pulmonar.

Su mecanismo de acción involucra a las neuronas hipotalámicas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC). Posee acción anorexígena y aumenta la saciedad⁵.

Fue aprobada por la FDA en el año 2012 para el tratamiento crónico de la obesidad en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ó ≥ 27 kg/m² con enfermedades relacionadas con la obesidad (diabetes tipo 2 -DM2-, hipertensión arterial y dislipidemia). También fue aprobada en México (julio de 2016) y Brasil (diciembre de 2016).

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no la aprobó hasta el momento; tampoco la Unión Europea por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En Estados Unidos se comercializa en comprimidos de 10 mg. La dosis indicada es de 10 mg cada 12 h. La formulación de acción prolongada, de 20 mg, se administra una vez por día y se comercializa desde julio de 2016⁶.

Los efectos adversos de esta droga incluyen cefalea, fatiga, náuseas, boca seca, constipación e hipoglucemia en pacientes con diabetes. En estudios preclínicos en ratas se detectaron tumores mamarios. Como toda droga serotoninérgica tiene interacciones tanto con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de serotonina y

noradrenalina. Por este motivo deben evitarse estas asociaciones debido al riesgo de causar síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno⁷.

Está contraindicada en el embarazo y la lactancia. Su uso no está aprobado en menores de 18 años; tampoco se recomienda en mayores de 65 años por el escaso número de integrantes de ese grupo etario que participaron en los estudios de fase III. No se recomienda en personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular, patología coronaria, accidente cerebrovascular, arritmias, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, hipertiroidismo, glaucoma, estados de agitación, antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol y de hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas⁸.

Su aprobación por parte de la FDA en el año 2012 se basó en los resultados de tres estudios clínicos: BLOOM (IMC ≥ 27 -45, sin diabetes) (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*), BLOSSOM (IMC ≥ 27 -45, sin diabetes), en el cual participaron pacientes con sobrepeso y obesidad, y el BLOOM DM (*Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM - ≥ 27 -45, en diabetes mal controlada*), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina glicosilada A1c: 7%-10%⁹. La pérdida de peso en la mayoría de los estudios fue igual o mayor al 5% en la mitad de los pacientes que recibió el fármaco. El BLOOM fue un estudio randomizado, doble ciego, placebo control, que enroló a 3.182 pacientes con un IMC promedio de 36.2 kg/m². Los participantes recibieron lorcaserina 10 mg dos veces por día o placebo, sumado a dieta y ejercicio durante 52 semanas. En la semana 52 los pacientes con placebo continuaron recibiendo, pero los pacientes con lorcaserina fueron reasignados a recibir lorcaserina o placebo por otras 52 semanas. Luego de un año, en el grupo con lorcaserina, la media de la pérdida de peso fue de 5,8 kg vs 2,2 kg en el grupo con placebo ($p < 0.001$). El grupo con lorcaserina mantuvo el descenso de peso luego de dos años del estudio y también presentó cambios significativos en el colesterol, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la glucemia plasmática, la insulinemia, la hemoglobina A1c y la circunferencia de cintura.

En el estudio BLOOM-DM el descenso de niveles de la HbA1c resultó de 0,9% en el grupo lorcaserina vs 0,4% en el grupo placebo.

Dado que uno de los motivos de la retirada del mercado de varios fármacos antiobesidad fueron los

efectos adversos cardiovasculares, se planificó el estudio CAMELLIA-TIMI 61 (Efectos cardiovasculares y metabólicos de lorcaserina en pacientes con sobrepeso y obesidad)^{10,11}. Éste incluyó 12.000 pacientes y su objetivo principal fue evaluar la incidencia de eventos adversos mayores cardiovasculares definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Luego de 3,3 años no se observaron diferencias significativas entre el grupo de intervención y placebo en relación con eventos cardiovasculares¹².

Fentermina/topiramato

La fentermina es una feniletilamina simpaticomimética con efecto anorexígeno. La FDA la aprobó en 1959 para el control de peso para uso de 12 semanas. Su mecanismo de acción se centra en el incremento de liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC).

Los efectos secundarios más comunes que se presentan incluyen sequedad de boca e insomnio. En relación con la seguridad cardiovascular, se asocia con hipertensión pulmonar primaria, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial y eventos isquémicos. Por lo tanto, está contraindicada en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión no controlada¹³.

Por su parte el topiramato es un fármaco neuroestabilizador aprobado para tratar la epilepsia en 1996 y la profilaxis de la migraña en 2004¹⁴. Los mecanismos de pérdida de peso asociados al topiramato aún no se han dilucidado si bien se postula la inhibición del efecto orexígeno del glutamato a nivel central^{15,16}.

Con la asociación de ambos fármacos se obtiene un efecto sinérgico en la pérdida de peso. La combinación de fentermina/topiramato (ER, lanzamiento extendido) se aprobó en 2012 para su uso en Estados Unidos (FDA). Para su aprobación los ensayos clínicos fueron el EQUIP¹⁷ en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m², tratamiento por 56 semanas (fentermina 3,75 mg/topiramato 23 mg; fentermina 15,0 mg/topiramato 92 mg y placebo) y el CONQUER¹⁸ en pacientes con IMC entre 27 y 45 kg/m², con dos o más comorbilidades, tratamiento por 56 semanas (fentermina 7,5 mg/topiramato 46 mg; fentermina 15 mg/topiramato 92 mg y placebo).

Existen cuatro presentaciones con diferentes dosis de ambas moléculas. La dosis de inicio es de 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato, siendo la dosis habitual de mantenimiento de 7,5 mg de

fentermina y 46 mg de topiramato. La dosis máxima es de 15 mg de fentermina y 92 mg de topiramato. De no alcanzarse un 5% de pérdida de peso luego de 12 semanas con la dosis máxima, su uso debería discontinuarse. Se recomienda que la suspensión sea gradual dado que su retiro abrupto podría causar convulsiones. Una estrategia común es la de días alternos por una semana antes de su suspensión. Cada medicamento conlleva diferentes efectos adversos que deben tenerse en cuenta¹⁹.

Con la combinación de menor dosis se obtuvo 7,8% de pérdida de peso, mientras que con la dosis más alta, 9,8% de pérdida de peso vs 1,2% en el grupo placebo ($p < .0001$).

Además el ensayo SEQUEL²⁰, extensión del estudio CONQUER, mostró que las pérdidas de peso se mantuvieron a los dos años. Hubo mejoría significativa en la presión arterial, así como en el control de la diabetes tipo 2 (DM2).

Los efectos psiquiátricos fueron bajos, con incidencia $< 5\%$ de depresión o ansiedad, si bien fueron ligeramente mayores en pacientes que utilizaban más dosis, así como los desórdenes de atención. La combinación de mayor dosis también aumentó el riesgo de nefrolitiasis (por la inhibición de la anhidrasa carbónica asociada al uso de topiramato), pero no se halló ese efecto con las dosis más bajas.

Los eventos adversos comunes en estos ensayos fueron dosis dependiente e incluyeron boca seca, insomnio, disgeusia, constipación, mareos, cefalea y parestesias. La suspensión del fármaco debido a eventos adversos fue del 4,4%-19%²¹.

Debido a que la fentermina es un agente simpaticomimético tiene el potencial de aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Datos de los ensayos clínicos mostraron un pequeño aumento en la frecuencia cardíaca en individuos con la dosis más alta en comparación con placebo. No hubo diferencia significativa en las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores entre quienes utilizaron la combinación de drogas y el placebo.

Sin embargo, dado que los ensayos individuales no tuvieron la potencia suficiente como para detectar diferencias significativas en la seguridad cardiovascular, la agencia europea EMA rechazó la combinación fentermina/topiramato. Esta denegatoria se basó en la falta de evidencia en seguridad cardiovascular a largo plazo, la preocupación en relación con los eventos adversos psiquiátricos y cognitivos, y su potencial de abuso²².

La FDA, sin embargo, la aprobó con la condición

de que se realizaran estudios de seguridad cardiovascular. Está clasificada por la FDA como un fármaco tipo IV y sólo está disponible bajo control por el programa *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS)²³. Se trata de una estrategia de seguridad para manejar potenciales riesgos asociados con una molécula y permitir a los pacientes continuar con el acceso a ese fármaco.

Metformina

La metformina (MET) comenzó a utilizarse en 1957. La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes la sugirieron como el tratamiento oral de primera línea para tratar la DM2²⁴.

La MET es un fármaco ampliamente utilizado con claros beneficios en relación con el metabolismo de la glucosa. Los mecanismos que subyacen a estos beneficios son complejos y aún no se comprenden completamente. Se ha demostrado que la MET actúa a través de la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y por inhibición de la respiración mitocondrial. Existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente la función de la MET²⁵.

Su función principal es inhibir la gluconeogénesis hepática, mejorar la sensibilidad periférica a la insulina, reducir la absorción gastrointestinal de glucosa, disminuir la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo al favorecer el transporte y captación de glucosa, reducir el almacenamiento de TG, y aumentar la lipólisis y la β -oxidación en el tejido adiposo e inducir apoptosis²⁶.

Además la MET reduce la respuesta inflamatoria crónica al menos parcialmente mediante la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa. Simultáneamente disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno por lo que reduciría el daño del ADN y la mutagénesis.

La dosis utilizada es de 500 a 3.000 mg. Los efectos adversos de la MET son vómitos, diarrea, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y pérdida del apetito. La acidosis láctica es rara y puede ocurrir cuando hay insuficiencia renal. No se debe recomendar con creatinina mayor de 1,5 y de 1,4 mg/dL en hombres y mujeres respectivamente²⁷.

Los efectos que justifican la pérdida de peso son múltiples: reduce la absorción de carbohidratos en el intestino, suprime la gluconeogénesis hepática, inhibe la gluconeogénesis, aumenta la sensibilidad a la

insulina e incrementa los niveles del GLP-1²⁸. Además reduce el perímetro de cintura, el IMC, la presión arterial diastólica, los triglicéridos y la relación glucosa/insulina

Lamentablemente pocos ensayos evaluaron la pérdida de peso como objetivo primario en el tratamiento con MET. En un estudio en el que se exploraron la eficacia y seguridad de la MET en la pérdida de peso, el 44% de los participantes adelgazó después de comenzar con la droga. La pérdida de peso reportada fue de 1 a 5 kg en un 45,4% y hasta de 10 kg en un 32% de los participantes. Además el 23% de los pacientes no experimentó ningún efecto adverso, salvo dolor abdominal (31%) o pérdida del apetito (29%)^{29,30}.

Por su parte los resultados del *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS), que examinó los efectos a largo plazo de MET durante 10 años, evidenció que el grupo con MET perdió peso $2,06 \pm 5,65\%$ y circunferencia de cintura $2,13 \pm 7,06$ cm. Los autores concluyeron que la metformina es segura y bien tolerada. La pérdida de peso se relaciona con la adherencia a la metformina y es duradera durante al menos 10 años de tratamiento³¹.

Otro grupo de investigadores demostró que la pérdida de peso promedio en el grupo tratado con metformina fue de $5,8 \pm 7,0$ kg ($5,6 \pm 6,5\%$), mientras los controles sin tratar ganaron $0,8 \pm 3,5$ kg ($0,8 \pm 3,7\%$) en promedio. Los pacientes con resistencia severa a la insulina perdieron significativamente más peso en comparación con los pacientes sensibles a la insulina. El porcentaje de pérdida de peso fue independiente de la edad, el sexo o el IMC³².

En un análisis retrospectivo en pacientes con hiperglucemia e hiperinsulinemia tratados con 2.000 mg/día de MET se observó disminución de peso y circunferencia de cintura de 11,8 Kg y 9,40 cm respectivamente³³. Por su lado, un metaanálisis en niños y adolescentes mostró que a un año la MET, a dosis entre 1.000 y 2.000 mg/día, se asoció a pérdida de peso que vuelve a incrementarse al discontinuar el fármaco³⁴.

Orlistat

El orlistat es un inhibidor de las lipasas intestinales aprobado por la FDA en 1997. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la digestión y absorción de las grasas dado que se une selectivamente a las lipasas tanto intestinales como pancreáticas, enzimas que intervienen en la hidrólisis de los triglicéridos de los alimentos. Disminuye la digestión y genera malabsorción de las grasas dietarias. De hecho,

reduce un 30% la absorción de los triglicéridos (TG) dietarios a una dosis de 120 mg tres veces al día. Sus efectos adversos incluyen manchas oleosas, heces líquidas, flatulencia y dolor abdominal e incontinencia fecal. Además se encontró que el orlistat reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E), por lo cual se recomienda suplementar estas vitaminas cuando se administra dicho fármaco por más de un año continuo y en niños menores de 12 años.

Un metaanálisis en el que se evaluaron 11 estudios con orlistat a largo plazo (n=6.021) evidenció una reducción adicional al placebo de 2,7 kg (IC 95% 2,3-3,1) o 2,9% (IC 95% 3,8-5,4%) al año de tratamiento. El número de pacientes que logró una pérdida de peso >al 5% inicial fue del 21% más en relación al placebo³⁵.

El estudio Xenical en la Prevención de la Diabetes en Sujetos Obesos (XENDOS) evidenció que en comparación con los cambios en el estilo de vida solo, orlistat más los cambios en el estilo de vida produjeron una mayor pérdida de peso en una población obesa. La pérdida de peso promedio después de cuatro años fue significativamente mayor con orlistat (5,8 vs 3,0 kg con placebo; $p < 0,001$)³⁶.

En otro estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, prospectivo a cuatro años que evaluó orlistat en la prevención de diabetes, con 3.304 pacientes, de los cuales un 21% tenía alterada la tolerancia a la glucosa, la pérdida de peso fue de 4,1 Kg en el grupo placebo y de 6,9 Kg en el grupo de orlistat.

Recientemente, considerando a la obesidad y las dislipidemias como determinantes en el desarrollo del síndrome metabólico, se planteó la asociación de orlistat con distintos fármacos (fibratos, estatinas, niacina, resinas y ezetimibe) como mecanismo *multitarget*, así como la asociación de fentermina/topiramato, bupropión y naltrexona y liraglutida³⁷.

El orlistat es el único fármaco aprobado por la FDA para uso pediátrico en chicos mayores de 12 años³⁸.

Naltrexona/bupropión

La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides utilizado para el tratamiento del alcoholismo y la dependencia a los opioides. No existe evidencia que *per se* genere modificaciones en el peso corporal. Por su parte el bupropión es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina usado en la cesación tabáquica y como antidepresivo. La combinación naltrexona/bupropión produce una pérdida de peso generada por la sinergia de ambas moléculas.

Las células pro-opiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato del hipotálamo producen la hormona estimulante de los melanocitos (alfa-MSH) y betaendorfina, un opioide endógeno. A su vez, la alfa-MSH activa el receptor de la melanocortina-4 (MC4R) en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que disminuye la ingesta, incrementa el gasto energético y genera pérdida de peso. Sin embargo, la betaendorfina reduce la actividad de las células POMC al unirse al receptor mu-opioides (MOP-R).

La naltrexona, al ser un antagonista competitivo de los receptores opioides, bloquea el MOP-R y produce una respuesta más pronunciada del bupropión sobre las neuronas anorexígenas, pues interrumpe la inhibición de las beta-endorfinas en células POMC^{39,40,41,42,43}.

El bupropión mejora la liberación de alfa-MSH y aumenta además los niveles de dopamina, norepinefrina y estimula las neuronas anorexígenas del sistema mesolímbico, y conduce a la supresión del apetito. La combinación de naltrexona/bupropión mejora el efecto de la señalización POMC más que ambos fármacos aislados.

La asociación naltrexona/bupropión para el tratamiento de la obesidad fue aprobada por EMA y FDA en 2015.

Se recomienda iniciar con 8 mg/90 mg hasta alcanzar la dosis completa de 32 mg/360 mg naltrexona/bupropión respectivamente^{44,45}.

La eficacia y seguridad de esta combinación se confirmó en cuatro ensayos clínicos multicéntricos de fase III, aleatorizados con placebo como grupo control: COR-1, COR-BMOD, COR-D y COR-2 (Investigación de la Obesidad, CONTRAVE). Participaron 4.536 pacientes. En los tres primeros estudios el período de observación fue de 56 semanas y en el COR-2 de 28 semanas. El promedio de reducción del peso fue de entre 5,9 y 11,5% vs 1,8-7,3% de los que tomaban placebo.

El porcentaje de pacientes que redujo el 5% del peso inicial fue del 50% y un 30% logró un descenso del 10%. Además se observó una importante reducción del perímetro de cintura, mejoría de la sensibilidad a la insulina y del perfil lipídico.

Los efectos adversos más comunes son náuseas, constipación, cefalea, vómitos, vértigo, insomnio y sequedad de boca. Se observó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca (1-3 latidos por minuto)⁴⁶.

Esta combinación no debe usarse con medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo, y debe emplearse con mucha precaución especialmente si el paciente recibe fármacos noradrenérgicos

e inhibidores de la monoaminoxidasa. Está contraindicada en el embarazo y la lactancia, así como también en niños y adolescentes.

Liraglutida

La liraglutida es un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) con homología del 97% con el humano de administración subcutánea⁴⁷. Pertenece a la familia de las incretinas. Se origina a partir del proglucagón en las células L del íleon, yeyuno y colon. Incrementa la síntesis y secreción de insulina en forma dependiente de la glucosa (sólo ejerce esta acción si la glucemia está elevada) y suprime la del glucagón⁴⁸.

A nivel del sistema nervioso central se hallaron receptores en hipotálamo a nivel de los núcleos supraóptico, paraventricular y arcuato, donde ejerce efecto anorexígeno. Principalmente aumenta la expresión de CART (*cocaine amphetamine related transcript*) y disminuye la de neuropéptido Y -NPY/AGRP (*agouty related peptide*) en el núcleo arcuato, lo que resulta en incremento de la saciedad⁴⁹.

La liraglutida se aprobó en Europa por EMA en 2009 y en Estados Unidos en 2010 por la FDA para uso en pacientes con DM2 a partir de la evidencia obtenida a partir del Programa Clínico *Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence* (SCALE). En 2018 fue aprobada por la ANMAT para uso en personas con obesidad.

La dosis de 3 mg de liraglutida sumada a dieta y ejercicio ofrece el perfil más favorable para la reducción del peso corporal⁵⁰. Esta dosis es superior a la requerida para el tratamiento de la diabetes.

El Programa SCALE de estudios clínicos evalúa la eficacia y seguridad de liraglutida 3,0 mg en el descenso y mantenimiento de la pérdida del peso en pacientes obesos o con sobrepeso y comorbilidades asociadas.

En un primer estudio a 56 semanas se evaluaron 3.731 pacientes con obesidad (IMC >30) o sobrepeso (IMC >27 con hipertensión arterial o dislipemia), sin diabetes al inicio (SCALE prediabetes). Se randomizaron a recibir liraglutida o placebo, pacientes con y sin prediabetes al momento del *screening*. Todos realizaron dieta con reducción de 500 kcal al requerimiento diario y ejercicio de 150 minutos semanales.

La media de descenso de peso resultó del 8% en el grupo que recibió liraglutida vs 2,4% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). El 63,2% de los pacientes que recibió la droga bajó más de un 5% del peso, el 33,2% más del 10% y 14,4% más del 15%, con diferencias significativas respecto de quienes recibieron placebo.

La prevalencia de DM fue significativamente menor con liraglutida tanto en quienes tenían prediabetes

al *screening* como en quienes no la tenían⁵¹. En el estudio SCALE Diabetes a 56 semanas los pacientes con prediabetes fueron nuevamente randomizados con el objetivo principal de evaluar el desarrollo de diabetes a tres años. El tiempo estimado para el inicio de DM2 fue 2,7 veces más largo con liraglutida 3,0 mg vs placebo durante el período del tratamiento ($p < 0,0001$). Esto corresponde a una reducción del riesgo de aproximadamente 80% para liraglutida vs placebo⁵².

Liraglutida mostró perfil de eficacia y seguridad respecto de los parámetros de riesgo cardiometabólico⁵³.

Sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, en especial las náuseas que se presentaron aproximadamente en el 40% de los pacientes en las primeras semanas del tratamiento. Se reportó una posible relación con el desarrollo de pancreatitis en el grupo de la liraglutida (0,3%) vs el grupo placebo (0,1%), de los cuales nueve se clasificaron como casos leves.

La aparición de eventos adversos relacionados con litiasis biliar se reportó mayor en pacientes con liraglutida vs placebo 2,5% y un 1% de los pacientes respectivamente. Conviene recordar acerca de la asociación de litiasis biliar relacionada tanto con la obesidad como con el descenso de peso.

No hubo casos de carcinoma medular de tiroides o hiperplasia de células C, pero se recomienda evitar la liraglutida en pacientes con antecedentes familiares y personales de este tipo de tumor.

En el SCALE Diabetes se compararon las dosis ha-

bituales para el tratamiento de la DM (1,8 mg/día de liraglutida) con 3 mg. La pérdida de peso fue significativamente mayor para liraglutida 3 mg (-6%)⁵⁴.

El SCALE apnea del sueño mostró la mejoría de esta patología sumada a las ya referidas en el peso corporal y otros parámetros cardiometabólicos. Estos resultados cobran importancia ya que el 60-70% de las personas con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) tienen sobrepeso y aproximadamente el 58% del SAOS se atribuye al exceso de peso⁵⁵.

Finalmente, tal vez los más interesantes resultados, se obtuvieron en el SCALE Mantenimiento. Este ensayo con doble enmascaramiento y controlado con placebo examinó la eficacia de liraglutida 3,0 mg para mantener una reducción de peso anterior lograda con una dieta baja en calorías. Los participantes aptos eran adultos con peso corporal estable y un IMC ≥ 30 kg/m² ó >27 kg/m² con comorbilidades de dislipidemia o hipertensión tratadas o no tratadas. Aquellos que habían reducido su peso corporal en $\geq 5\%$ durante el período de preinclusión se aleatorizaron a liraglutida 3,0 mg o placebo durante 56 semanas luego de un período de seguimiento de 12 semanas sin fármaco.

Tras una reducción de peso $\geq 5\%$ luego de una dieta baja en calorías, el tratamiento con liraglutida 3,0 mg indujo una reducción de peso adicional del 6,2%, mantuvo la pérdida de peso generada por la dieta en el 81,4% de los sujetos y produjo una reducción de peso adicional $\geq 5\%$ en el 50,5%, y una disminución de peso adicional $\geq 10\%$ en el 21,6%⁵⁶.

Drogas	Mecanismo de acción	% de pérdida de peso	
		Placebo	Droga
Lorcaserina 10 mg dos veces por día	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{2c} , con baja afinidad por otros receptores serotoninérgicos	-2,50%	-5,80%
Fentermina/topiramato (ER) Fentermina 7,5 mg/topiramato 46 mg o Fentermina 15 mg/topiramato 92 mg, oral Indicado como rescate (requiere titulación)	Simpaticomimético anticonvulsivante (modulación del R _c GABA, inhibidor de anhidrasa carbónica, antagonista glutamato)	-1,2%	-7,8% (dosis media) -9,8% (dosis plena)
Metformina 500 a 3.000 mg	AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y por inhibición de la respiración mitocondrial	-0,8 ± 3,7%	-5,6±6,5%
Orlistat 120 mg oralmente tres veces al día antes de las comidas	Inhibidor de la lipasa pancreática	-2,6% *	-6,1%*
Naltrexona/bupropión 32 mg/360 mg naltrexona/bupropión	Antagonista de los receptores opioides, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	-1,8%	-5,9%
Liraglutida 3 mg diariamente inyectable (requiere titulación)	Análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)	-2,4%	-8%

ER: lanzamiento extendido.

* Suponiendo que el paciente promedio en los grupos de orlistat y placebo pesaba 100 kg al inicio del estudio.

^a La información proviene de la etiqueta del producto de EE.UU., excepto donde se indique. Los datos que respaldan estas tablas se derivan del etiquetado de información de prescripción aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Adaptado de: Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH. Gestión de la obesidad. *The Lancet* 2016; 387 (10031): 1947-56

Tabla 1: Medicamentos para manejo de peso corporal: mecanismo de acción, dosificación y resultados^a.

Droga	LDL	HDL	TGL	PAS	A1C
Fentermina/topiramato ER	↓	↑	↓	↓	↓
Locaserina	↓	-	↓	↓/-	↓
Naltrexona/bupropión SR	-	↑	↓	↑	↓
Liraglutida	↓	↑	↓	↓	↓

TGL: triglicéridos; PAS: presión arterial sistólica; ER: lanzamiento extendido; SR: liberación sostenida.

Tabla 2: Efectos cardiovasculares con drogas para el descenso de peso corporal.

Fármacos antidepressivos-ansiolíticos

En la actualidad tanto los trastornos depresivos y el trastorno por ansiedad generalizada son patologías de gran impacto en la población general y particularmente en personas con obesidad.

Se estima que las personas obesas poseen un riesgo 55% mayor de sufrir depresión a lo largo de la vida, mientras que las personas deprimidas tienen un 58% de aumento del riesgo de volverse obesas⁵⁷. Estas entidades tienen una alta prevalencia y ambas conllevan un aumento del riesgo cardiovascular, con importantes repercusiones en la Salud Pública. A su vez, ambos son trastornos muy invalidantes.

Dentro de los pacientes con obesidad que consultan para perder peso, el 30% presenta prevalencia de trastorno por atracón⁵⁸. Este trastorno se caracteriza por recurrentes episodios de descontrol alimentario, altamente angustiados y que no se asocian a conductas compensatorias (DSM V). El mismo se vincula además a dietas restrictivas, realizadas o no bajo control profesional⁵⁹. Es un trastorno común y crónico cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos tiempos. El 73,8% de los pacientes que padece este tipo de trastorno tuvo al menos un trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida y el 43,1% lo presentó de manera concurrente. El trastorno por atracón se asocia con una psicopatología más severa que incluye trastornos anímicos, mayormente depresivos, de ansiedad y trastornos relacionados con abuso de sustancias, especialmente alcoholismo⁶⁰.

Si bien el descontrol alimentario y los atracones responden a tratamiento psicológico, los antidepressivos son efectivos y necesarios en muchos pacientes. Desde el punto de vista psicofarmacológico los antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina son de elección. Los cuadros asociados a la obesidad en los cuales están indicados son: depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por atracón, bulimia nerviosa y síndrome de comedor nocturno.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina fluoxetina y sertralina se aprobaron para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. No son fár-

macos aprobados como agentes antiobesidad por lo cual su uso es *off label*.

La fluoxetina es un agente serotoninérgico que inhibe la recaptación de serotonina al actuar sobre los receptores 5-HT1B y 5-HT2C y regula la ingesta de alimentos. Se observó que la activación de estos receptores promueve el clivaje de la POMC, lo que libera alfa-MSH con su consecuente efecto anoréxico⁶¹. Otra de las posibles acciones producidas por la fluoxetina sería por intermedio de las vías del factor neurotrófico derivado de la leptina y el cerebro (FNDC o BDNF, del inglés *brain derived neurotrophic factor*), actores fundamentales en la homeostasis del peso corporal⁶².

En el caso del trastorno por atracón la fluoxetina es efectiva a dosis de 60 mg/día, y tuvo éxito al inducir reducciones de peso modestas pero estadísticamente significativas en los ensayos clínicos a 12 semanas sumada a una dieta baja en calorías en la población con IMC >30. Suprime la ingesta inducida por estrés y selectivamente disminuye el consumo de carbohidratos^{63,64}.

Es bien tolerada y relativamente segura en el tratamiento a corto plazo de la obesidad como complemento de una dieta baja en calorías⁶⁵. Los efectos secundarios más notorios fueron anorexia y náuseas, y los demás efectos secundarios observados generalmente fueron leves y tolerables⁶⁶.

Dentro de los efectos adversos se destacan los trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y entre los efectos adversos a largo plazo, el aumento de peso y las alteraciones sexuales⁶⁷. Las ventajas de este fármaco es su vida media larga, por lo cual no produce síndrome de discontinuación. Las desventajas son que puede producir insomnio y agitación.

La sertralina es un inhibidor de la recaptación de serotonina actuando sobre 5-HT1 y en menor medida de la dopamina. La dosis es de 50-200 mg/día. Presenta pocas interacciones farmacocinéticas, tiene una vida media de 22 a 36 h con metabolismo hepático y excreción renal. Posee riesgo de síndrome serotoninérgico si se asocia con otros fármacos serotoninérgicos. Puede ocasionar abstinencia mode-

rada. Los efectos adversos en general son cefalea, malestar gastrointestinal, mareos, hiporexia y alteraciones sexuales^{68,69}.

Futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad

Los fármacos antiobesidad poseen una poca auspiciosa historia⁷⁰. El controvertido recorrido de estas drogas tiene variadas causas. En principio la obesidad es una patología grave, compleja y cuya etiopatogenia esta incompletamente dilucidada. Los mecanismos que regulan el balance energético son redundantes: superponen sus mecanismos, vías, hormonas y neurotransmisores. A su vez el sistema homeostático está influenciado por el sistema social, el hedónico y de recompensa, factores de índole psicológico y cognitivo al punto que, de hecho, se constituyen en elementos barrera para la efectividad de los fármacos que apuntan a *targets* del sistema homeostático exclusivamente.

Es por ello que no es sorprendente que algunas moléculas recién lanzadas al mercado no han sido totalmente comprendidas y por lo tanto inadecuadamente utilizadas, otras tuvieron falsos comienzos, fracasos tempranos, ya sea en su etapa clínica de desarrollo o en comercialización. Ejemplos válidos han sido la fenfluramina, la sibutramina y el rimonabant. Este fenómeno genera muchas veces que los médicos evalúen negativamente ser prescriptores de nuevas moléculas para el tratamiento de los pacientes con obesidad.

Además existe escasez de capital humano especializado en esta patología. La mayoría de los profesionales se ha formado en una época en la cual la obesidad no era considerada una enfermedad. La mayoría de los sistemas de salud y el público asume erróneamente que quienes poseen formación en Nutrición o Endocrinología cuentan con los conocimientos teóricos y las destrezas prácticas necesarias para abordar la problemática del paciente con exceso de peso.

Por otro lado, los médicos de atención primaria, principales detectores de la problemática, no están capacitados para el manejo moderno de la patología. Cabe aclarar que desde nuestro Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) se considera que, dada su extremadamente alta prevalencia, la obesidad y la diabetes debieran ser especialidades.

Existe un fenómeno en este campo del saber: un paradigma centrado en las comorbilidades y no

en la obesidad como generadora de otras patologías. Esto produce falta de cobertura de los tratamientos de la obesidad. De hecho, en nuestro país contamos con una Ley de Obesidad, mal llamada, de Trastornos Alimentarios vigente, sin reglamentar en su totalidad. La cobertura reglamentada hasta el momento sólo incluye la cirugía bariátrica y un único fármaco, el orlistat. Para agregar complejidad al contexto actual, si bien es crucial la adecuación de un fármaco al perfil de cada paciente, se cuenta con escasa farmacopea para abordarla, al menos en Argentina. La Guía de Tratamiento de la Obesidad del Ministerio de Salud de la Nación incluye exclusivamente un fármaco, como hemos referido anteriormente, pero no se incluyeron ni siquiera psicofármacos muchas veces necesarios para un paciente con ingesta no homeostática sino emocional o inducida por estrés. Paradójicamente se cubren todos los fármacos para tratar las enfermedades causadas por la adiposopatía: dislipidemia, diabetes, hipertensión, cáncer, trombosis, esteatosis hepática o artrosis.

Una consecuencia negativa es que si los médicos no poseen capacitación ni están dispuestos a utilizar los fármacos disponibles por cuestionamientos de seguridad o eficacia, por supuesto que los pacientes poseen enormes reservas por las mismas razones. Un fenómeno sorprendente es que muchas personas que padecen obesidad no aceptan tratamiento farmacológico, pero están dispuestas a someterse a una cirugía bariátrica.

Siempre existirá un núcleo de personas que recurre a la medicación por fuera del sistema de salud ofrecida por oportunistas. Muchas utilizan opciones de venta libre, suplementos dietarios, algunos de los cuales no posee evidencia científica, sin siquiera contar con asesoramiento profesional. Esto dispara dos efectos: por un lado, el desvío de recursos económicos familiares, y por el otro, que los pacientes no sólo perciban fracaso sino que, junto con ello y al abandono del tratamiento, se genere reganancia de peso.

Muchas veces se agrega el hecho de que las expectativas de los pacientes acerca de la pérdida de peso se alejan de la evidencia generada por la mayoría de los protocolos de investigación y de los consensos -5-10% de descenso de peso en 6-12 meses. Las personas buscan cuantía y velocidad de descenso sin el esfuerzo que implica cambiar el estilo de vida. Esto no se ha generado espontáneamente. Lo han aprendido del equipo de salud que, según el paradigma siglo XX, centraba el éxito terapéutico en los kilos perdidos rápidamente, no en los beneficios

metabólicos o comportamentales sostenidos en el tiempo o la disminución de la morbimortalidad.

Para transitar un recorrido exitoso en el uso de fármacos antiobesidad se necesitará un nuevo paradigma. Los profesionales deberán considerar a la obesidad una patología crónica. Será imprescindible, del mismo modo que en otras como la hipertensión o la diabetes, el uso de bajas dosis de moléculas combinadas dirigidas a distintos *targets* moleculares. Esta estrategia posee mayor eficacia y mayor seguridad que un único fármaco dirigido a un mecanismo único a altas dosis.

La polifarmacoterapia de la obesidad recién inicia su desarrollo. Un ejemplo es la asociación amilina/leptina o amilina/pramlintida con agentes de acción central como la fentermina^{71,72}.

Otra estrategia desde este nuevo paradigma involucra el desarrollo de moléculas agonistas duales o tri-agonistas. Un ejemplo del primer tipo es el receptor de glucagón y el GLP-1R^{73,74}. De esta manera la propiedad agonista del receptor GLP-1 podría minimizar el riesgo diabetogénico de un agonismo excesivo de glucagón mientras se aprovecha la sinergia. Y estos patrones de ocupación de receptores se asemejan más la regulación fisiológica. También es posible incorporar otros factores más allá de incretinas a una molécula única agonista.

Para mejorar la eficacia de los tratamientos es imprescindible comprender mejor los mecanismos a nivel conductual. Para disminuir los fracasos sería dejar de hacer énfasis sólo en *endpoints* como peso sino estudiar con mayor intensidad los indicadores del proceso de cambio comportamental a largo plazo que es muy limitado^{75,76,77}.

Dado que el exceso de órgano adiposo aisladamente poco informa acerca de la etiopatogenia de la enfermedad, será necesario contar con una mejor caracterización de los sub-fenotipos obesos. Esto permitirá acceder a un abordaje más personalizado⁷⁸.

Algunas de las nuevas drogas que se encuentran en etapa de investigación son:

- De acción central. Setmelanotida, un agonista selectivo del receptor 4 de melanocortinas, velneparit un antagonista del receptor 5 de NPY, una asociación zonisamida-bupropión, un bloqueador del receptor canabinoide tipo-1.

- De acción periférica/central. Análogo GLP-1 como semaglutida, análogos de amilina, davalintida, un agonista dual de los receptores de amilina y calcitonina, agonistas duales GLP-1/glucagón, agonistas del receptor de oxyntomodulina, triples ago-

nistas, análogos de leptina, asociación pramlintida-metreleptina e hidrogeles⁷⁹.

- Vacunas. Anti-ghrelina, somatostatina y adenovirus 36.

El tratamiento farmacológico de la obesidad atraviesa una etapa prometedora. Se aprobaron nuevos fármacos mientras que otros asoman en el horizonte. Sin embargo, experiencias regulatorias recientes sugieren que existen grandes desafíos por delante en relación con las nuevas moléculas en las cuales el tratamiento farmacológico de la obesidad posee una renovada oportunidad de ocupar el lugar que merece dada la urgente necesidad sanitaria.

REFERENCIAS

1. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for patients with obesity. *Clinical Chemistry* 2018; 64:1000-000.
2. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(14):1975-1978.
3. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; Vol. 5(3) 135-148.
4. Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014.
5. Cappelletti A, Katz M, y col. Obesidad. Encrucijadas y abordajes. 2017, pag 400.
6. Bessesen DH, Van-Gaal FL. Obesity 2. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Mar; 6(3):237-248.
7. Gadde KM, Apolzan JW, Berthoud HR. Pharmacotherapy for patients with obesity. *Clin Chem* 2018 Jan; 64(1):118-129
8. Saunders K, Alpala P, Leon I. Pharmacotherapy for obesity. *Endocrinol Metab Clin A Am* 2016; 45:521-538
9. O'Neil PM, Smith RS, Weissman NJ. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity journal* 2021; Vol 20, 7
10. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424-34.
11. Benaiges D, Botet JP, Flores-Le Roux JA. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. *Clin Investig Arterioscler* 2017.
12. Bohula E. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *New England J oruenal of Medicine* 2018; 379:1107-1117 Doi: 10.1056/NEJMoa1808721.
13. Rothman RB, Hendricks EJ. Phentermine cardiovascular safety. *Am J Emerg Med* 2009 Oct; 27(8):1010-3.
14. Yaman M, Uçok K, Demirbas H, Genc A, Oruc S, Karabacak H, et al. Effects of topiramate use on body composition and resting metabolic rate in migraine patients. *Neurol Sci* 2013; 34:225-9.
15. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011; 2011:189-99.

16. Maryanoff BE, Costanzo MJ, Nortey SO, Greco MN, Shank RP, Schupsky JJ, et al. Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. *J Med Chem* 1998; 41:1315-43.
17. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:330-342.
18. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377:1341-1352.
19. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 Suppl 1:S7-S11.
20. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
21. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, et al. Evaluation of phentermine and topiramate vs phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:2163-2171.
22. EMA. Assessment report, Qsiva, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002350/WC500144300.pdf.
23. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/Scripts/Cder/Rems/index.cfm>.
24. Thomas I, Gregg B. Metformin: a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes* 2017 Feb;18(1):10-16.
25. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167-1174.
26. Viollet B, Guigas B, Sanz-García N, Leclerc J. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012;122:253-270.
27. Misbin RI, Green I, Stadel BV. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with etformin. *N Engl J Med* 2008; 338:265.
28. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 489-494.
29. Al-qallaf S. Mahmood efficacy and safety of metformin in weight loss. *Bahraini Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2016; 6(06):91-95.
30. Venditti E, Bray GA, Carrion-Petersen ML; the Diabetes Prevention Program Research Group. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes* 2008; 32:1537-1544.
31. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677-1686.
32. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
33. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001; 50:856-61.
34. Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(2):78-85.
35. Cappelletti A, Katz M, González C. *Obesidad, Encrucijadas y abordajes* 2017; 397-407.
36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27(1):155-61.
37. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: focus on adipose. *Tissue Int J Endocrinol* 2018 Jan 17; 2018:2637418. Doi: 10.1155/2018/2637418. eCollection 2018.
38. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2018 Apr; 17(4):379-385. Doi: 10.1080/14740338.2018.
39. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(6):558-70.
40. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(1): 30-9. Article that discusses the basis for combination bupropion and naltrexone and how they act synergistically.
41. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:20-110.
42. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* 2013; 21:43-935.
43. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23; S1:S7-11.
44. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2010; 376(9741):595-605.
45. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(10):990-1004
46. Halpern B, Faria AM, Halpern A. Bupropion/naltrexone fixed-dose combination for the treatment of obesity. *Drugs Today* 2011 (Barc) 2011; 47(8):575-81.
47. Iepsen E, Torekov S, Holst J. Therapies for inter-relating diabetes and obesity - GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(17):2487-500.
48. Cappelletti A, Katz M, y col. *Obesidad. Encrucijadas y abordajes*, 2017. Ed. Akadia.
49. Secher A, Jelsing J, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4473-4488.

50. Astrup A, Carraro R, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:843-54.
51. Pi-Sunyer X, Astrup A, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *NEJM* 2015; 373(1):11-22.
52. le Roux C, Astrup A, et al. Three years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389: 1399-409.
53. Pi Sunyer X, et al. AACE 2014. Abstract 700.
54. Davies M, Bergenstal R, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7):687-699.
55. Blackman A, Foster G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity* 2016; 1-10.
56. Wadden T, Hollander P, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance Randomized Study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:1443-51.
57. Luppino F, de Wit L, Zitman F, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67(3):220-229.
58. Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 May; 25 Suppl 1:S51-5.
59. Braquinsky N. Obesidad. Encrucijadas y abordajes. En: Cappelletti A, Katz M, y col. Capítulo: Obesidad y Psiquiatría. Vínculos clínicos y farmacológicos. Págs: 409- 416. 2018.
60. Wilson GT, Wilfley DE, Agras WS, Bryson SW. Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Jan; 67(1):94-101.
61. González C. Obesidad. Encrucijadas y Abordajes, Cappelletti A, Katz M. Tratamiento Farmacológico. Un complemento necesario. Pág 397-407, 2017.
62. Scabia G, Barone I, et al. The antidepressant fluoxetine acts on energy balance and leptin sensitivity via BDNF. *Scientific Reports* 2018; 8:1781.
63. McQuirk J, Silverstone T. The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. *Int J Obes* 1990; 14:361-72.
64. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67:27-55.
65. Huang CC, Chian CY, Lin JD. Short-term treatment of obesity with fluoxetine as a supplement to a low calorie diet. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1998 Mar; 21(1):50-6.
66. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004 Jul 12; 164(13):1395-404.
67. Garay C. Terapia cognitivo conductual y psicofarmacología. Una guía para combinar tratamientos en salud mental 2016; 1° Ed, Buenos Aires: Librería Akadia Editorial.
68. Nielsen JA, Chapin DS, Johnson JL Jr, Torgersen LK. Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:185S-9.
69. Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ, et al. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: A controlled clinical trial. *Obes Res* 1995; 3:549-57.
70. Li MF, Cheung BM. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes* 2011; 2:19-23.
71. Roth JD, Trevaskis JL, Turek VF, Parkes DG. Weighing in on synergy: preclinical research on neurohumoral anti-obesity combinations. *Brain Res* 201; 1350, 86-94.
72. Aronne LJ, Halseth AE, Burns CM, Miller S, Shen LZ. Enhanced weight loss following coadministration of pramlintide with sibutramine or phentermine in a multicenter trial. *Obesity* 2010; 18, 1739-1746.
73. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, Findeisen H, Bruemmer D, Drucker DJ, Chaudhary N, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009; 5, 749-757.
74. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake: insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361, 1219-1235.
75. Halford JCG, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkham TC, Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 201; 6, 255-269.
76. Kennett GA, Clifton PG. New approaches to the pharmacological treatment of obesity: Can they break through the efficacy barrier? *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97, 63-83.
77. Rodgers RJ, Holch P, Tallett AJ. Behavioural satiety sequence (BSS): Separating wheat from chaff in the behavioural pharmacology of appetite. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97, 3-14.
78. Bhat SP, Sharma A. Current drug targets in obesity pharmacotherapy: a review. *Curr Drug Targets* 2017; 18(8):983-993.
79. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):147-161. Doi: 10.1007/s13679-018-0300-4.

DIABETES Y CÁNCER DE MAMA, RELACIÓN PELIGROSA DE DOS ENTIDADES CON ALTA PREVALENCIA

DIABETES AND BREAST CANCER, DANGEROUS RELATIONSHIP OF TWO ENTITIES WITH HIGH PREVALENCE

Daniela Maltagliatti¹, Carlos Buso², Analia Adad³, Cinthia Cela⁴, Eugenia Croxatto⁵, Juliana Figueroa⁶, Claudia Folino⁷, Gabriel Hernández⁸, Martín Maraschio⁹, Andrea Miranda¹⁰, Mariana Ojeda¹¹, Silvina Pozniak¹², Alicia Sarmiento¹³, Dana Sobol¹⁴

¹ Médica de Planta, Servicio de Patología Mamaria, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Jefa de Internación Clínica Médica, Hospital Municipal Julio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Naval Pedro Mallo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica de Planta, Servicio de Clínica Médica, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médica de Planta e Instructora de Residentes, Hospital Julio C. Perrando, Chaco, Argentina

⁷ Médica de Planta, Unidad Metabólica, Fundación Favalaro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médico de Planta, Policlínico ADOS, Neuquén, Argentina

⁹ Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital de Azul, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Médica de Planta, Unidad de Diabetología, Hospital Santamarina, Montegrande, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹¹ Directora del Programa de Diabetes, Ministerio de Salud Pública, Chaco, Argentina

¹² Médica de Planta, Consultorios ENDO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹³ Médica de Planta, Servicio de Endocrinología y Diabetes, Centro de Salud N° 41 (Tres Cerritos) y Centro de Salud N° 1 (Villa Primavera), Salta, Argentina

¹⁴ Médica de Planta, Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Municipal de Oncología Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Carlos Buso, Daniela Maltagliatti
E-mail: cjbuso@yahoo/ danielamaltagliatti@hotmail.com
Presentado: 18/03/19. Aceptado: 19/05/19

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

RESUMEN

Las personas con diabetes no sólo tienen mayor riesgo de cáncer, sino que estadísticamente el cáncer de colon y de mama son los más habituales que presentan mayor probabilidad de morir por la enfermedad, con aumento del riesgo de recurrencia loco-regional y a distancia.

El riesgo de padecer diabetes aumenta con la edad, y en pacientes que reciben quimioterapia es mayor en los primeros dos años luego del tratamiento.

El estado de hiperinsulinemia incrementa el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, sus siglas en inglés) y disminuye su globulina transportadora, además aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias y protrombóticas. En consecuencia se produce la activación de vías intracelulares que determinan la proliferación y aumento de la supervivencia celular, disminución de la apoptosis y estimulación de la angiogénesis.

La metformina es una biguanida sintética, utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) no insulino dependiente, que mejora la incidencia, complicaciones y mortalidad por cáncer. Posee efectos antineoplásicos por mecanismos sensibilizadores de la insulina y otros pro-apoptóticos que alteran el desarrollo de la célula madre carcinomatosa e interfieren en la carcinogénesis.

ABSTRACT

People with diabetes have higher risk of cancer, and statistically the colon and breast cancer are the most common, with greater probability of dying from the disease and increased risk of locoregional recurrence and distance.

The risk of diabetes increases with age, and in patients receiving chemotherapy is higher in the first two years after treatment.

Hyperinsulinemia increases the insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) and decreases your globulin, also increases the production of pro-inflammatory and prothrombotic cytokines. Consequently, intracellular pathways are activated, so it determines the proliferation and increased cell survival, decrease in apoptosis and stimulation of angiogenesis occurs.

Metformin is a synthetic biguanide, used in the treatment of diabetes mellitus (DM) non-insulin dependent, which improves the incidence complications and mortality from cancer. It has anti-cancer effects by sensitising mechanisms of insulin and other pro-apoptotic actions which modify the carcinomatous stem cell development and interfere in carcinogenesis.

La sobrevida libre de enfermedad mejora con la utilización del antidiabético motivo por el cual cobra importancia el empleo de estrategias de tamizaje y prevención de alteraciones metabólicas en pacientes oncológicos.

Palabras clave: cáncer de mama; diabetes mellitus.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (63-68)

Disease-free survival improves with the use of this drug, so it's important the use of strategies for screening and prevention of metabolic disorders in cancer patients.

Key words: breast cancer; diabetes mellitus.

Actualización en Nutrición 2019; Vol. 20 (63-68)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer son patologías frecuentes, con un incremento de la incidencia a nivel mundial. Epidemiológicamente la evidencia sugiere que la diabetes empeora la evolución del cáncer y aumenta la mortalidad específica, y constituye un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer por reducción de la supervivencia y menor tasa de respuesta a los tratamientos¹.

Aproximadamente 79 millones de personas en Estados Unidos tienen insulinoresistencia, y cerca de un millón de nuevos casos de diabetes se diagnostica anualmente. En Argentina, cuatro de cada 10 personas presentan sobrepeso y dos de cada 10 obesidad; ocho de cada 10 personas de 18 años y más se realizaron controles de glucemia, y una de cada 10 personas presentaron diabetes o glucemia elevada, según datos de la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada en 2013².

La obesidad constituye un punto fundamental, además del sedentarismo y la edad. La dieta, entendida como las variaciones regionales de cada tipo poblacional, expone de manera selectiva a diferentes tipos de tumores. Aquí la genética constituye sólo una parte minoritaria de la incidencia, en tanto

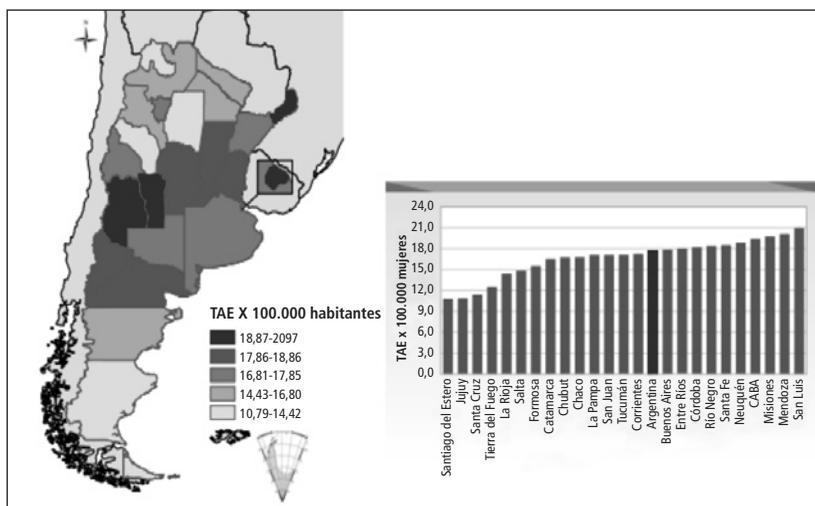
que el ambiente y su implicancia epigenética tienen el peso mayor.

La DM se asocia a mayor incidencia de varios tumores, entre ellos el cáncer de mama con una tasa de 73 casos por cada 100.000 mujeres. Solo 1% se presenta en hombres y más del 75% de las mujeres con cáncer de mama no tiene antecedente familiar de dicha enfermedad³.

Argentina, luego de Uruguay, es el país de América con la tasa de mortalidad más alta por cáncer de mama. En el país se presenta una gran diferencia en la tasa de mortalidad entre las distintas jurisdicciones. La más elevada se registró en San Luis (21 casos por cada 100.000 mujeres) y la más baja en Santiago del Estero (10,8 casos por cada 100.000 mujeres)³ (Figura 1).

Se estima que en 2018 se produjeron más de 21.000 nuevos casos por año, lo cual representa el 31,8% de todos los cánceres entre las mujeres, y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres argentinas³.

La DM y el cáncer de mama son enfermedades frecuentes de enorme impacto sanitario en todo el mundo, por lo tanto el estudio de su asociación cobra fundamental importancia.



Fuente: SIVER-Ca en base a datos de la DEIS. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Instituto Nacional del Cáncer (INC), 2018.

Figura 1: Mortalidad por cáncer de mama en mujeres según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes. Argentina, 2016

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica

Como fuentes de información se consultaron las bases de datos Medline/Pubmed. Se utilizaron filtros temáticos relacionados con cáncer, cáncer de mama y diabetes. Se elaboró un protocolo *ad hoc* de recolección de información.

RESULTADOS

La DM pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores que pierden su sensibilidad a la insulina⁴.

La DM1, también conocida como diabetes insulino-dependiente, se inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica originada por la destrucción específica de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Estas células tienen como función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia⁵.

En el desarrollo de la DM2 se conjugan varios defectos para determinar finalmente la hiperglucemia. Se habla de resistencia periférica a la insulina aquella que se produce en el músculo estriado donde disminuye la captación y el metabolismo de la glucosa, y de resistencia central a la insulina a la que se desarrolla en el hígado donde aumenta la producción de glucosa y determina la hiperglucemia de ayuno, lo que estimula la producción de insulina en las células beta. Cuando éstas no pueden producir la cantidad de hormona suficiente para contrarrestar esta insulinoresistencia (IR), aparece la hiperglucemia que indica la presencia de una falla en la secreción de insulina.

La DM2 se asocia con una falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina, además de pérdida de la masa celular por la glucotoxicidad. Sin embargo el receptor a insulina presenta alteraciones en su función. Cuando la insulina se une a su receptor en células del músculo, inicia las vías de señalización complejas que permiten la translocación del transportador GLUT-4 localizado en las vesículas hacia la membrana plasmática para llevar a cabo su función de transportar la glucosa de la sangre al interior de la célula. La señalización del receptor termina cuando es fosforilado en los residuos de serina/treonina en la región intracelular para su desensibilización, lo cual finalmente permite la internalización del receptor^{6,7}.

Otro defecto que favorece el desarrollo de DM es la disminución del efecto de la incretina en conjunto con el aumento de la secreción de glucagón en el período postprandial, efecto que se ha comprobado sólo en algunos pacientes debido a la rápida producción y desaparición de estas sustancias.

Cuando la hiperglucemia se mantiene, aunque sea en nivel moderado, se produce glucolipotoxicidad sobre la célula beta, lo que altera la secreción de insulina y aumenta la resistencia a esta hormona a nivel hepático y muscular; por lo tanto la falta de tratamiento apropiado favorece la evolución progresiva de la DM⁸.

Las causas que desencadenan la DM2 se desconocen en el 70-85% de los pacientes; al parecer influyen diversos factores como la herencia poligénica y los factores de riesgo.

La ingesta de alcohol, la insulinoresistencia, el aumento del estrés oxidativo, el consumo de tabaco y la hiperglucemia crónica de cualquier grado se relacionan con el cáncer de manera directa. Aquí existe plausibilidad biológica demostrable en animales de laboratorio y líneas celulares^{9,10,11,12}.

El riesgo de padecer cáncer de mama se vincula con la diabetes y la obesidad. Los altos niveles de insulina podrían ser una de las razones dado que promoverían la aparición y el crecimiento de las células carcinomatosas al aumentar el riesgo de padecer esta enfermedad. En pacientes obesas, el incremento de los estrógenos biodisponibles debido a la aromatización periférica junto con el efecto de la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, sus siglas en inglés), se consideran los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del cáncer de mama en esta población¹³ (Figura 2).

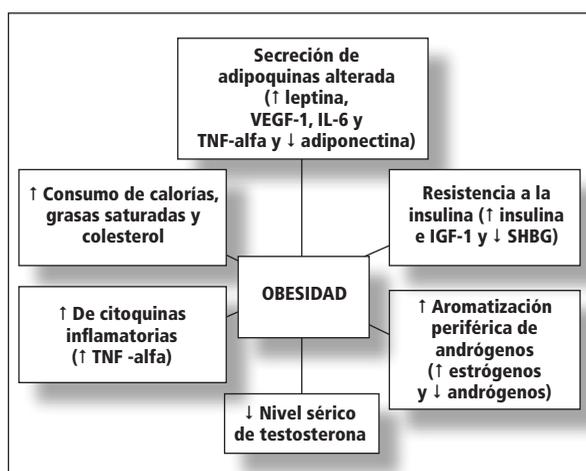


Figura 2: Factores que modifican la evolución del cáncer.

Las pacientes son expuestas durante el estado de insulinoresistencia al incremento de los niveles circulantes de insulina y otros factores de crecimiento insulino-símiles, lo cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Otros elementos como el tabaquismo o la terapia de remplazo hormonal, entre otros, se suman a los factores de riesgo. Este efecto oncogénico parece ser acumulativo¹⁴.

El cáncer de mama se asocia con la DM2 y múltiples estudios epidemiológicos demostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama en esta población de aproximadamente un 10-20%. Las pacientes que padecen DM presentan un riesgo 23% mayor de padecer cáncer de mama y un 38% más de probabilidades de morir a causa de esta enfermedad. En personas con valores de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $\geq 7\%$ puede aumentar la recurrencia de esta neoplasia¹⁵.

Esta enfermedad metabólica aumenta, además, el riesgo de cáncer de mama avanzado. Las mujeres con diabetes tienen 14% más riesgo de sufrir cáncer de mama en estadio II, 21% en estadio III y hasta un 16% en estadio IV, en comparación al riesgo de cáncer de mama en estadio I¹⁶.

Aunque la mortalidad por todas las causas es mayor en pacientes diabéticas, la mortalidad específica por cáncer de mama fue mayor entre mujeres con larga evolución de la diabetes y aquellas con enfermedad cardiovascular. Las mujeres con DM que padecen enfermedad cardiovascular tuvieron más del doble de incremento en mortalidad específica por cáncer de mama comparada con aquellas no diabéticas.

El carcinoma ductal infiltrante, subtipo luminal, es el más frecuente hallado en esta población. De acuerdo a la información recogida por Blows et al. de 10.159 casos de carcinoma de mama procedentes de 12 estudios diferentes, se reveló que el 78% del total de casos (7.243 casos) correspondía a este tipo de carcinoma¹⁷ (Figura 3).

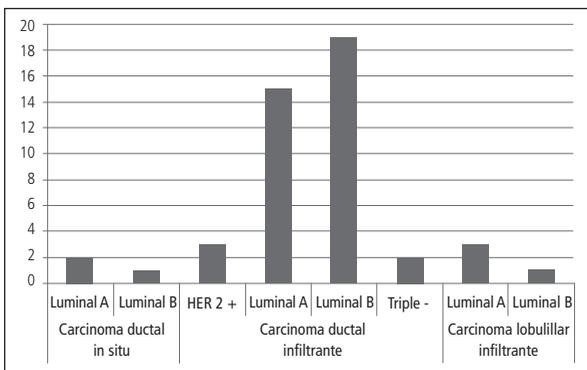
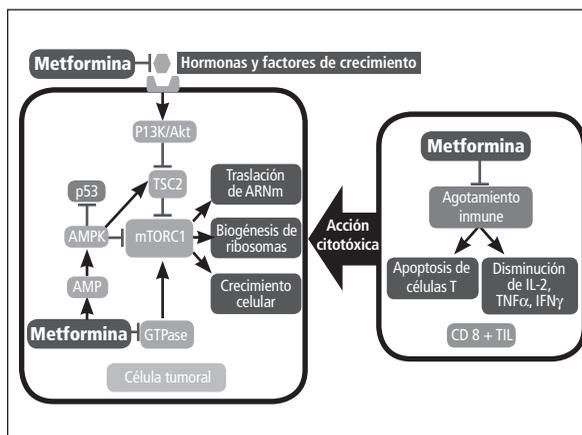


Figura 3: Variedades histológicas del cáncer de mama.

La supervivencia tras cinco años del diagnóstico de cáncer de mama es un 15% menor que en las mujeres que no sufren diabetes, asociado al hecho de que aquellas que sufrían simultáneamente diabetes y cáncer de mama avanzado eran susceptibles de tener tumores más grandes y agresivos¹⁶.

La insulina es una hormona anabólica que estimula la proliferación celular y sus efectos sobre la proliferación de las células tumorales¹⁸. Niveles altos de insulina pueden promover el crecimiento tumoral a través del efecto directo sobre el tejido epitelial por interacción con la familia de receptores del factor de crecimiento insulino-simil (IGF), o en forma indirecta por afectación de los niveles de IGFs, hormonas sexuales y adipoquinas¹.

La metformina es una biguanida con amplia utilización en el tratamiento de la DM2⁹. Se comporta como insulino sensibilizadora al reducir la gluconeogénesis hepática y fomentar la utilización de la glucosa periférica. Produce disminución de los niveles de glucemia e insulinemia por activación del AMPK (proteína quinasa activada por AMP) e inhibición de la cascada de señales mTOR (diana de rapamicina en células de mamíferos)¹. Además la activación inducida por metformina de AMPK es mediada por la quinasa hepática supresora de tumores LKB1 (quinasa hepática 1), lo que sugiere el potencial antitumoral de esta droga. AMPK inhibe la actividad de mTOR en la vía de traducción de señales PI3K/AKT/mTOR, la cual estimula la proliferación celular¹⁹ (Figura 4).



TSC2: tuberina; mTor: diana de rapamicina en células de mamíferos; CD8 + TIL: cluster de diferenciación 8 + linfocitos intratumorales; IL-2: interleuquina 2; TNFα: factor de necrosis tumoral α; IFNγ interferon γ.

Figura 4: Adaptación de la metformina en el tratamiento del cáncer.

Otros mecanismos adicionales de la metformina son la inhibición de la progresión del ciclo celular por activación de la proteína p53, la disminución de la expresión de la ciclina D1 y la reducción de la expresión de HER 2 por inhibición directa de p70S6KI, el cual se comporta como efector de mTOR^{19,20}.

El efecto inmunomodulador de esta droga se evidencia por la inhibición de la apoptosis de CD8+ TILs e incremento en la población de células T de memoria. Esto podría mejorar la respuesta inmune ante las células tumorales, sugiriendo su uso como sensibilizadora o como inmunoterapia, asociada a las quimioterapias convencionales.

Se ha demostrado la eficacia de la metformina en todos los subtipos tumorales: luminales A, B y HER 2. Los tumores triple negativos TNBC (cáncer de mama triple negativo) conforman el 15% de los tumores mamarios, con alta prevalencia en premenopáusicas, afroamericanas e hispanas, caracterizándose por su alta agresividad, recurrencias precoces y metástasis a distancia. En el análisis de este subtipo tumoral, un estudio reveló la capacidad de la metformina para inhibir el crecimiento celular a dosis similares a la utilizada para el tratamiento de la DM2 al producir supresión del KI 67, detención del ciclo celular en fase G1 e inducir la apoptosis por vía intrínseca y extrínseca vía caspasa 8 y 9. Este subtipo tumoral se asocia a mal pronóstico y opciones de tratamiento limitadas, motivo por el cual este hipoglucemiante constituye una posible y atractiva opción terapéutica¹⁹.

Sin embargo, en una de las líneas celulares de tumores RE (receptores estrogénicos), llamada MDA-MB435, se observó aumento de la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular que promueve el crecimiento de los vasos sanguíneos que alimentan el tumor²¹.

Numerosos trabajos centraron su interés en la investigación de la metformina como un potencial agente antitumoral para el tratamiento del cáncer de mama. Evidencias clínicas y experimentales demuestran además efectos beneficiosos de la metformina en la enfermedad de Alzheimer, poliquistosis ovárica y obesidad.

Tanto la dosis óptima como el tiempo de tratamiento se abordan en la revisión de Young et al. y se observa diversidad de datos en los trabajos analizados. Sin embargo se requirieron 1.000-2.250 mg/día para disminuir el tamaño tumoral en modelos xerográficos. Se ha utilizado como monodroga o combinada con quimioterapia, con resultados prometedores en

la mayoría de los datos presentados²⁰.

La Sociedad Argentina de Mastología en su "Consenso de alto riesgo para cáncer de mama" del año 2014 no recomienda el uso de metformina para la prevención o tratamiento del cáncer de mama hasta contar con información más convincente²².

CONCLUSIONES

Epidemiológicamente la diabetes empeora el cáncer de mama y aumenta la mortalidad específica. Si bien la genética influye en la aparición de diabetes, obesidad y cáncer, en muchos pacientes contribuyen problemas de la alimentación y el estilo de vida, por lo cual una dieta balanceada y un estilo de vida saludable asociado a farmacoterapia podrían minimizar el riesgo de cáncer de mama.

Existe relación entre el desarrollo de la neoplasia y el estado de hiperinsulinemia¹³. Debido a ello, la metformina podría utilizarse en el tratamiento del cáncer al reducir la recurrencia y la mortalidad específica¹⁴.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) mejora con la utilización del antidiabético oral^{14,15}, motivo por el cual puede concluirse que la asociación de este fármaco con el tratamiento oncológico específico mejoraría el pronóstico de pacientes con cáncer de mama, independientemente del tiempo de tratamiento con el hipoglucemiante.

La farmacocinética, la seguridad y las reacciones adversas de esta droga son ampliamente conocidas, y los resultados de su aplicación en el campo de la Oncología son prometedores, por ende se necesita mayor cantidad de estudios que pueda validar la aplicación de esta droga en el tratamiento del cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Zhihong G, Aragaki AK, Chlebowsky RT, Mason JE, Rohan TE, Chen C, Vitolins MZ, Tinker LF, Leblanc ES, Kuller LH, Hou L, Lamonte MJ, Luo J, Wende JW. Diabetes, metformin and incidence of and death from invasive cancer in postmenopausal women: results from the women's health initiative. *Int J Cancer* 2016; 138(8): 1915-1927.
2. INDEC. Tercera Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la Nación. 2013.
3. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de situación de salud por cáncer. Argentina, 2018. Instituto Nacional del Cáncer.
4. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 1332-1340.
5. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S25-S31.
6. Cipolletta E, Campanile A, Santulli G, Sanzari E, Leosco D, Campiglia P, Trimarco B, Iaccarino G. The G protein coupled receptor kinase 2 plays an essential role in beta-adrenergic receptor-induced insulinresistance. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 407-415.

7. Stöckli J, James DE. Insulin action under arrestin. *Cell Metab* 2009; 9: 213-214.
8. López-Stewart G. Diabetes mellitus: classification, pathophysiology, and diagnosis. *Medwave* 2009 Dic; 9(12). Doi: 10.5867/medwave.2009.12.4315.
9. Giovanucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
10. Kong APS, Chan JCN. Cancer risk in type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2012; Vol 12, Issue 4:325-328.
11. Onitilo AA. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control* 2012 June; 23(6):967-981.
12. González N, Prieto I, et al. Update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget* 2017 Mar 14; 8(11): 18456-18485.
13. Hortobagyi GN, De la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, Khaled H, Liu MC, Martin M, Namer M, O'Shaughnessy JA, Shen ZZ, Albain KS. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(5):391-401.
14. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann of Oncology* 2016; 27: 2184-2195.
15. Gárciga-Cardoso F, Licea-Puig M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. *Rev Peru Epidemiol* 2012; 16(2).
16. Lipscombe LL, Fischer HD, Austin PC, Fu L, Jaakkimainen RL, Ginsburg O, Rochon PA, Narod S, Paszat L. The association between diabetes and breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015; 150(3):613-620.
17. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010.
18. Mehmet U, Ozge TC, Aytekin O. Association between metabolic syndrome and cancer. *Ann Nutr Metab* 2016; 68:173-79.
19. Haruko I, Kouji B, Megumi Y, Miho I, Masataka A, Kanako N, Kiyoko U, Yuya N, Kenta M, Yusuke K, Eiichiro T, Daisuke A. Metformin: a candidate for the treatment of gynecological tumors based on drug repositioning (review). *Oncology Letters*. 2016;11:1287-1293.
20. Young KC, Ayush A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S, Kaplan J, Kalyan A, Altman JK, Platanius L, Giles F. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget* 2016; 7(26): 40767-40780.
21. Hede K. Doctors seek to prevent breast cancer recurrence by lowering insulin levels. *JNCI* 2008; 100(8):530-532.
22. Sociedad Argentina de Mastología. Consenso Nacional Inter-sociedades sobre alto riesgo para cáncer de mama. 2014.



Sociedad Argentina de Nutrición

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS 2019

DIPLOMATURA EN NUTRICIÓN SAN

Inicia: Marzo 2020

Dirigida a Médicos y Licenciados en Nutrición.

Invitamos a los interesados en cursar la Diplomatura a completar el formulario de preinscripción

Para mayor información ingresar a:

www.sanutricion.org.ar

Jornada "Alimentación temprana, impacto futuro"

Lunes 12 de agosto de 2019 de 14 a 18 h

Organizan: Grupos de Trabajo "Nutrición y Pediatría" y "Nutrición de la madre al bebé y salud futura"

Coordinadora: Lic. Romina Alculumbre

Lugar: Sede SAN - Viamonte 2146
5° piso B, CABA

4° Reunión Científica

Jueves 15 de agosto de 2019 a las 19.30 h

Simposio: Microbiota, nutrición y salud

Coordinador: Dr. Lisandro A. García

Disertantes: Dr. Gabriel Vinderola,
Prof. Dra. Andrea F. González

5° Reunión Científica

Lunes 9 de septiembre de 2019 a las 19.30 h

Simposio: Análisis crítico de las guías de manejo de dislipidemias y riesgo cardiovascular

Coordinador: Dr. Fernando Brites

Disertantes: Dr. Gustavo Giunta,
Dr. Silvio Schraier

Jornada "La ciencia detrás de los alimentos lácteos"

Miércoles 16 de octubre de 2019

Coordinadora: Lic. Silvana E. Tasat

6° Reunión Científica

Jueves 24 de octubre de 2019 a las 19:30 h

Conferencia: Funciones poco conocidas de los nutrientes conocidos

Coordinadora: Dra. Olga Ramos

Disertante: Dra. Nora Slobodianik

7° Reunión Científica

Jueves 7 de noviembre de 2019 a las 19:30 h

Conferencia: "Sueño, ritmo circadiano y nutrición"

Disertante: Dr. Daniel Cardinali

ATENEOS DE CASOS CLÍNICOS DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NUTRICIÓN

Invitamos a todos los socios SAN a presentar casos clínicos de especial interés en el campo de la Nutrición. En este espacio de interacción profesional se expondrán casos clínicos de temas nutricionales.

Para mayor información ingresar a:

www.sanutricion.org.ar

SUBSIDIOS PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NUTRICIÓN 2019

La CD de la SAN ha decidido otorgar un subsidio anual para fomentar la investigación sobre temas relacionados con la Nutrición.

Este primer año 2019 se llama a subsidio en el área clínica.

Los subsidios serán asignados a Socios o a Comités de Trabajo indistintamente.

Para mayor información ingresar a:

www.sanutricion.org.ar

SAN SOLIDARIA

Convocamos a Socios SAN que estén dispuestos a donar

horas de capital humano para ayudar a los que más lo necesitan.

Los interesados comunicarse a secretaria@sanutricion.org.ar



Sociedad Argentina de Nutrición

Viamonte 2146, piso 5° ofic. B (C1056ABH), Ciudad de Buenos Aires, Argentina, Tel.:(5411) 4954-0400/0700,
Fax: (5411) 4954-0400, E-mail: secretaria@sanutricion.org.ar, Sitio web: www.sanutricion.org.ar



Sociedad Argentina de Nutrición

GRUPOS DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NUTRICIÓN

GRUPO DE TRABAJO ALIMENTOS

Coordinadora: Dra. Marta A. Sánchez

GRUPO DE TRABAJO CIRUGÍA BARIÁTRICA

Coordinadora: Dra. Marianela
Aguirre Ackermann

GRUPO DE TRABAJO EDUCACIÓN Y COMUNICACIÓN EN NUTRICIÓN

Coordinadora: Lic. Andrea Rochaix

GRUPO DE TRABAJO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES MELLITUS

Coordinadora: Dra. Ángela María Luongo

GRUPO DE TRABAJO FÁRMACOS Y NUTRICIÓN

Coordinador: Dr. Raúl Sandro Murray

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN DE LA MADRE AL BEBÉ Y SALUD FUTURA

Coordinadora: Dra. Berta Gorelik

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN EN EL ADULTO MAYOR

Coordinadora: Dra. Mirta Alba Lerner

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA

Coordinadora: Dra. Claudia Valenti

GRUPO DE TRABAJO DISCAPACIDAD Y NUTRICIÓN

Coordinadora: Lic. Nuria Yael Nusbaum

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN Y CÁNCER

Coordinador: Dr. Hugo Montemerlo

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN Y PEDIATRÍA

Coordinación Provisoria: Lic. Romina Alculumbre

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN Y SALUD PÚBLICA

Coordinadora: Dra. Sandra Wac

GRUPO DE TRABAJO NUTRICIÓN E INFECCIÓN

1ª Secretaria: Lic. Leticia Peralta

GRUPO DE TRABAJO OBESIDAD

Coordinadora: Dra. Mónica Katz

GRUPO DE TRABAJO SOPORTE NUTRICIONAL

Coordinadora: Dra. María del Pilar Quevedo

GRUPO DE TRABAJO TERAPÉUTICA NUTRICIONAL EN DIABETES MELLITUS

Coordinadora: Dra. Marcela de la Plaza

GRUPO DE TRABAJO TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Coordinadora: Dra. Ana Bonsignore

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

Coordinador: Dr. Lisandro A. García