

**EFFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO EN MUJERES
CANDIDATAS A CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LOS NIVELES DE MICRORNA
CIRCULANTES ASOCIADOS CON SÍNDROME METABÓLICO**

Alejandro Segura Ordoñez



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
CALI, 2025**

**EFFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO EN MUJERES
CANDIDATAS A CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LOS NIVELES DE MICRORNA
CIRCULANTES ASOCIADOS CON SÍNDROME METABÓLICO**

Alejandro Segura Ordoñez

Tesis Doctoral presentada como requisito para optar al título de Doctor en Ciencias
Biomédicas

Director:

Mildrey Mosquera Escudero. Bac. PhD.

Co-director:

José Guillermo Ortega Ávila. Bac. PhD.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
CALI, 2025**

NOTA DE ACEPTACIÓN

La tesis doctoral titulada “Efecto de un programa de reducción de peso en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sobre los niveles de microRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico”, presentado por el estudiante ALEJANDRO SEGURA ORDOÑEZ, para optar al título de Doctor en Ciencias Biomédicas, fue revisado por el jurado y calificado como: _____

DIRECTORES DE TESIS

Mildrey Mosquera Escudero. Bac. PhD.
Directora

Dr. José Guillermo Ortega Ávila. Bac. PhD.
Co-Director

JURADOS DE TESIS

Firma: _____

Nombre: _____

JURADO 1

Firma: _____

Nombre: _____

JURADO 2

Firma: _____

Nombre: _____

JURADO 3

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, Nathali, y a mis hijos, Gabriel y Elena, por ser mi motor permanente, por su amor incondicional y por acompañarme con paciencia y alegría en cada etapa de mi formación académica. Gracias por creer en mí, impulsarme a avanzar incluso en los momentos más exigentes y recordarme siempre el propósito y la importancia de perseguir este sueño.

A la profesora Mildrey Mosquera, directora del Grupo de Investigación Nutrición de la Universidad del Valle, por acogerme en su equipo, brindarme orientación científica de alto nivel y, sobre todo, por su calidad humana, comprensión y acompañamiento constante. Su guía y la del grupo que lidera, fueron fundamentales para fortalecer mis habilidades investigativas en el laboratorio y para vivir este camino doctoral con excelencia, disciplina y motivación.

Asimismo, expreso mi profundo agradecimiento al Programa de Becas del Bicentenario de MinCiencias, del cual fui beneficiario. Este apoyo fue determinante para la consolidación de mi formación doctoral y para la realización de este proyecto de investigación. De igual manera, agradezco a la Universidad Santiago de Cali, institución que financió la adquisición de los reactivos y demás insumos necesarios para el desarrollo experimental del estudio, permitiendo la ejecución rigurosa y oportuna de cada etapa del trabajo. Su respaldo institucional ha sido esencial para hacer posible esta investigación.

A todos, gracias por su aporte invaluable a mi crecimiento personal y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

1.0	RESUMEN.....	9
2.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3.0	ESTADO DEL ARTE.....	17
4.0	MARCO TEÓRICO.....	24
4.1	La influencia del sexo en el desarrollo de la obesidad	24
4.2	Génesis de los miRNAs.....	25
4.3	MiRNAs circulantes como biomarcadores de adaptación metabólica en obesidad	27
4.4	Adherencia al ejercicio y la pérdida de peso	28
4.5	Inflamación crónica de bajo grado en la obesidad.....	30
4.6	Impacto metabólico de la cirugía bariátrica	31
5.0	OBJETIVOS	33
5.1	Objetivo general.....	33
5.2	Objetivos específicos	33
6.0	<i>CAPÍTULO 1: EFECTOS DE UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO EN LA AERÓBICA Y VARIABLES FISIOLÓGICAS COMO INDICADORES DE RESPUESTA A UN PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE PÉRDIDA DE PESO EN PACIENTES CON OBESIDAD.....</i>	34
6.1	RESUMEN.....	34
6.2	INTRODUCCIÓN	36
6.3	MATERIALES Y MÉTODOS.....	39
6.3.1	Participantes y diseño del estudio.....	39
6.3.2	Programa de ejercicio.....	41
6.3.3	Prueba de caminata de 6 minutos	41
6.3.4	Análisis estadístico.....	42
6.4	RESULTADOS	43
6.4.1	Efecto del programa de pérdida de peso.....	44
6.4.2	Análisis por sub-grupo de Obesidad Grado II	1
6.4.3	Análisis por subgrupo obesidad grado III.....	1
6.4.4	Comparación entre grados de obesidad II y III	1
6.5	DISCUSIÓN	2
6.6	CONCLUSIÓN	6
6.	<i>CAPITULO 2: EFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO SOBRE LOS NIVELES DE MICRORNA CIRCULANTES ASOCIADOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON OBESIDAD.....</i>	7
6.1	RESUMEN.....	7
6.2	INTRODUCCIÓN	9

6.3	MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
6.3.1	Tipo de estudio	10
6.3.2	Población y muestra.....	10
6.3.3	Materiales o instrumentos	11
6.3.4	Análisis <i>in silico</i> de rutas de señalización.....	17
6.3.5	Análisis Estadístico	18
6.3.6	Consideraciones éticas.....	19
7.	RESULTADOS.....	20
7.1	Comportamiento antropométrico de acuerdo al momento del estudio.	20
7.2	Parámetros del metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina de acuerdo al momento del estudio.	22
7.3	Comportamiento del perfil lipídico de acuerdo al momento del estudio.....	24
7.4	Comportamiento de los parámetros del 6MWT de acuerdo al momento del estudio	26
7.5	Expresión de miRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico	26
7.6	Análisis <i>in silico</i> de enriquecimiento funcional	29
8.	DISCUSION.....	34
9.	CONCLUSIONES.....	41
10.	REFERENCIAS.....	43
11.	ANEXOS.....	61
11.1	Anexo 1. Formato de consentimiento informado	61
11.2	Anexo 2. Acta de Aprobación Comité de Ética en investigación en Salud Universidad del Valle.....	63
11.3	Anexo 3. Acta de Aprobación Comité de Ética de la investigación en Salud Universidad Santiago de Cali	65
11.4	Anexo 4 . Acta de Aprobación Comité de Ética en Investigaciones. Hospital Universitario del Valle.	67
11.5	Anexo 5. Publicación científica del capítulo I . Revista Retos	70
11.6	Anexo 6. Pasantía Internacional Universidad de Sao Paulo, Brasil.	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Biogénesis y acción de los miRNAs.	26
Figura 2. Diseño del programa de ejercicio	40
Figura 3. Seguimiento de la cohorte de estudio	11
Figura 4. Evaluación antropométrica	13
Figura 5. Comportamiento del peso en el seguimiento	21
Figura 6. Comportamiento del IMC en el seguimiento	22
Figura 7. Concentraciones de Insulina en ayuno en el seguimiento	23
Figura 8. Concentraciones de HDL en el seguimiento	25
Figura 9. Concentraciones de LDL en el seguimiento	25
Figura 10. Expresión relativa del miR 342-3p en el seguimiento	28
Figura 11. Nivel de expresión del miR 19b en el seguimiento	29
Figura 12. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Genes Intersection	30
Figura 13. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Genes Unión	31
Figura 14. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Pathways Union.	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. miRNAs asociados con síndrome metabólico.	21
Tabla 2:Características demográficas de la población	43
Tabla 3: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio en población con obesidad grado I, II y III.	1
Tabla 4: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio.....	1
Tabla 5: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio.....	1
Tabla 6. Identificadores y números de ensayo de los miRNAs analizados	16
Tabla 7:Parámetros Antropométricos	21
Tabla 8: Parámetros del metabolismo de la glucosa en tres momentos del seguimiento	23
Tabla 9: Parámetros del metabolismo lipídico en tres momentos del seguimiento	24
Tabla 10: Parámetros del 6MWT en tres momentos del seguimiento	26
Tabla 11: Expresión relativa de los miRNAs asociados a síndrome metabólico en tres momentos del seguimiento.....	27
Tabla 12: Rutas de señalización y procesos biológicos enriquecidos en los análisis de Genes Union, Genes Intersection y Pathways Union.	33

1.0 RESUMEN

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial asociada con resistencia a la insulina, disfunción metabólica e inflamación crónica de bajo grado. Los programas multidisciplinarios de reducción de peso que integran ejercicio, intervención nutricional y cirugía bariátrica han demostrado beneficios clínicos, aunque persisten importantes variaciones interindividuales en la respuesta. Los microRNAs (miRNAs) circulantes han emergido como biomarcadores mínimamente invasivos capaces de reflejar procesos metabólicos y adaptaciones moleculares vinculadas con el síndrome metabólico, pero aún es limitado el conocimiento sobre su comportamiento frente a intervenciones combinadas. Este estudio evaluó simultáneamente cambios fisiológicos, funcionales y moleculares en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sometidas a un programa multidisciplinario de reducción de peso. **Métodos:** Se desarrolló un estudio mixto en dos fases. (1) Un estudio longitudinal retrospectivo con 62 adultos con obesidad grado II y III del Programa de Obesidad del Hospital Universitario del Valle, en quienes se evaluó el efecto de 24 - 36 sesiones de ejercicio supervisado sobre variables antropométricas, hemodinámicas y de capacidad aeróbica mediante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT). (2) Una cohorte dinámica en 10 mujeres obesas sin comorbilidades, seguidas en tres momentos: inicio del programa, tres meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a una gastrectomía subtotal. Se midieron parámetros antropométricos, glucosa, insulina, perfil lipídico y la expresión plasmática de miRNAs asociados con síndrome metabólico: miR-122, miR-320b, miR-192, miR-197, miR-342-3p, miR-19b, miR-148a, miR-505* e ipu-miR-155. Se realizó además un análisis funcional in silico de genes Diana/TarBase para explorar rutas de señalización involucradas. **Resultados:** El análisis retrospectivo mostró reducciones significativas en peso corporal e IMC, junto con mejoras modestas pero significativas en la distancia recorrida en el

6MWT, el VO_2 estimado y los METs. Aunque estos cambios no alcanzaron de forma consistente los umbrales de relevancia clínica, reflejaron adaptaciones funcionales positivas, especialmente en mujeres con obesidad severa. Luego del análisis al programa multidisciplinario y la cirugía bariátrica se observaron descensos progresivos en la glucosa e insulina en ayunas, junto con incrementos en el HDL y reducción del LDL. Los miRNAs analizados evidenciaron patrones diferenciales: miR-342-3p y miR-19b-3p disminuyeron significativamente tras la intervención completa, mientras que miR-122 mostró una reducción consistente, aunque no significativa, acorde con estudios previos en resistencia a la insulina. El miR-197 tendió a aumentar tras la pérdida de peso, sin alcanzar significancia, en concordancia con reportes de baja expresión en condiciones de obesidad. El análisis funcional identificó convergencia de los miRNAs en rutas críticas de regulación metabólica, incluyendo señalización para insulina, PI3K-Akt, FoxO, p53, ciclo celular y senescencia, evidenciando su papel en la recuperación metabólica.

Conclusiones: Un programa multidisciplinario de reducción de peso que integra ejercicio supervisado, consejería nutricional y cirugía bariátrica produce mejoras fisiológicas y funcionales relevantes, aunque moderadas, en mujeres con obesidad severa. A nivel molecular, la modulación de miR-19b-3p y miR-342-3p combinada con las tendencias observadas en miR-122 y miR-197, sugieren una reprogramación metabólica coherente con la disminución de la resistencia a la insulina y la recuperación funcional posterior a la cirugía. Los miRNAs circulantes se perfilan como biomarcadores sensibles para caracterizar la respuesta a intervenciones integrales en obesidad y representan herramientas potenciales para el seguimiento clínico y el desarrollo de estrategias de medicina personalizada. **Palabras clave:** Obesidad, Cirugía Bariátrica, MicroARNs, Resistencia a la Insulina, Reducción de Peso, Terapia por Ejercicio, Biomarcadores, Síndrome Metabólico, Regulación de la Expresión Génica.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic, multifactorial condition characterized by insulin resistance, metabolic dysfunction, and low-grade systemic inflammation. Multidisciplinary weight-reduction strategies—combining structured exercise, nutritional counseling, and bariatric surgery—have shown meaningful clinical benefits; however, individuals still differ markedly in how they respond to these interventions. Circulating microRNAs (miRNAs) have emerged as minimally invasive biomarkers capable of capturing molecular and metabolic adaptations linked to metabolic syndrome, yet their behavior in response to combined lifestyle and surgical interventions remains insufficiently understood. This study evaluated integrated physiological, functional, and molecular responses in women preparing for bariatric surgery who participated in a comprehensive weight-reduction program. **Methods:** A two-phase mixed-design study was conducted. First, a retrospective longitudinal analysis of 62 adults with class II–III obesity enrolled in the Hospital Universitario del Valle Obesity Program assessed the impact of 24–36 supervised exercise sessions on anthropometric measures, hemodynamic parameters, and aerobic capacity, evaluated via the six-minute walk test (6MWT). Second, a dynamic cohort of 10 obese women without comorbidities was followed across three assessment points: baseline, after three months of supervised exercise, and one month post-subtotal gastrectomy. Measurements included anthropometry, fasting glucose and insulin, lipid profile, and plasma expression of miRNAs associated with metabolic syndrome (miR-122, miR-320b, miR-192, miR-197, miR-342-3p, miR-19b, miR-148a, miR-505*, and ipu-miR-155). An *in silico* functional enrichment analysis (Diana/TarBase) was performed to identify convergent regulatory pathways. **Results:** Exercise participation was associated with significant reductions in body weight and BMI, alongside modest but measurable improvements in 6MWT distance, estimated VO_2 , and METs. Although these gains did not

consistently reach conventional thresholds for clinical relevance, they reflected favorable functional adaptations, particularly in women with severe obesity. Across the multidisciplinary intervention and subsequent bariatric surgery, participants exhibited progressive reductions in fasting glucose and insulin, accompanied by increases in HDL and decreases in LDL. miRNA profiling revealed differentiated molecular responses: miR-342-3p and miR-19b-3p declined significantly after the full intervention; miR-122 demonstrated a consistent downward trend aligned with its known association with insulin resistance; and miR-197 showed a tendency to increase following weight loss, consistent with its lower expression in obesity-related metabolic dysfunction. Functional analyses indicated convergence of these miRNAs in key regulatory pathways including insulin signaling, PI3K-Akt, FoxO, p53, cell-cycle control, and senescence highlighting their mechanistic relevance to metabolic recovery. **Conclusions:** A multidisciplinary weight-reduction program that combines supervised exercise, nutritional counseling, and bariatric surgery produces moderate but clinically meaningful gains in functional capacity and metabolic health among women with severe obesity. At the molecular level of analysis, modulation of miR-19b-3p and miR-342-3p together with consistent trends in miR-122 and miR-197 suggests a coordinated metabolic reprogramming associated with improved insulin sensitivity and enhanced postoperative recovery. Circulating miRNAs emerge as sensitive and promising biomarkers for monitoring therapeutic response and may support the development of precision-medicine approaches in obesity management. **Keywords:** Obesity, Bariatric Surgery, microRNAs, Insulin Resistance, Weight Reduction Programs, Exercise Therapy, Biomarkers, Metabolic Syndrome, Gene Expression Regulation.

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y de difícil manejo, que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial(1, 2). Actualmente, el 39% de los adultos presentan sobrepeso y el 13% obesidad (índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²)(3), cifras que generan una carga económica creciente a nivel mundial (4). En Colombia, la prevalencia de exceso de peso en adultos aumentó del 48,1 % en 2010 al 59,1 % en 2020, y se proyecta que alcanzará el 63,5 % para 2030, según las estimaciones de la World Obesity Federation(5). Particularmente, en departamentos del Pacífico colombiano (Cauca, Chocó, Nariño y Valle del Cauca), los niveles de sobrepeso (59,5%) y obesidad (21%) son elevados, y se asocian a altos índices de inseguridad alimentaria (57,4%) y bajo cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de la OMS (49,5%)(6). Esta problemática está afectando más a la población femenina, según datos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia(3), la prevalencia de obesidad en mujeres adultas alcanzó el 22,4 %, en contraste con el 14,4 % observado en los hombres, lo que pone en evidencia la carga de esta condición según el sexo.

La obesidad adicionalmente constituye uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), las enfermedades cardiovasculares (ECVs) y algunos tipos de cáncer (7, 8). Estas condiciones deterioran la calidad de vida y están entre las principales causas de mortalidad(9). En el departamento del Valle del Cauca, las ECVs constituyen la principal causa de mortalidad, mientras que la DMT2 ocupa el quinto lugar general. En mujeres caleñas la DMT2 representa la causa más frecuente de muerte ajustada por edad (10). Además, un número creciente de personas con obesidad desarrollan síndrome metabólico, una condición caracterizada por la coexistencia de

alteraciones como hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad abdominal, cuyo eje fisiopatológico central es la resistencia a la insulina(11, 12). Este síndrome también se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado, mediado por la liberación persistente de citoquinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF- α) desde el tejido adiposo, especialmente el localizado a nivel visceral, contribuyendo al deterioro metabólico y al desarrollo progresivo de comorbilidades(13, 14).

Los tratamientos convencionales para la obesidad, como la intervención nutricional y el ejercicio físico, pueden ser eficaces en la reducción de peso y la mejoría de parámetros funcionales, como el consumo máximo de oxígeno(15, 16). Sin embargo, su efectividad suele ser limitada a largo plazo, debido a la baja adherencia, los entornos obesogénicos y factores individuales de adaptación biológica(17, 18). En este contexto, la cirugía bariátrica se ha consolidado como la estrategia más eficaz para la pérdida de peso sostenida, especialmente en casos de obesidad mórbida y síndrome metabólico(19). Esta intervención ha demostrado reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y retrasar o atenuar el desarrollo de la DMT2 (20-22).

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS), los candidatos a cirugía bariátrica incluyen individuos con un IMC ≥ 35 kg/m², independientemente de la presencia de comorbilidades, y en algunos casos, pacientes con IMC < 35 kg/m² que no han logrado una pérdida de peso sostenida mediante intervenciones no quirúrgicas (23). Sin embargo, pese a la eficacia inicial del procedimiento, una proporción significativa de pacientes presenta reganancia de peso durante los primeros dos años posteriores a la cirugía. Tradicionalmente, este fenómeno se ha atribuido al sedentarismo y a la falta de adherencia a las recomendaciones

nutricionales (24-26); no obstante, evidencia reciente sugiere que intervienen también mecanismos metabólicos adaptativos, como la reducción del gasto energético basal, la recuperación del apetito mediada por grelina y otras hormonas orexigénicas, y la reprogramación hormonal y molecular inducida por la cirugía (27-29). Estos cambios contribuyen a una amplia variabilidad interindividual en la respuesta clínica, incluso bajo condiciones similares de seguimiento y adherencia terapéutica.

Actualmente, las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad se diagnostican principalmente mediante parámetros bioquímicos como glucosa o lípidos séricos. Sin embargo, estos marcadores presentan baja sensibilidad para detectar de manera precoz la progresión de la enfermedad o predecir sus complicaciones(30). Esto ha llevado al interés creciente por identificar biomarcadores moleculares más específicos y mínimamente invasivos que mejoren el monitoreo clínico y profundicen la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

En este sentido, los microRNAs (miRNAs) han emergido como candidatos a biomarcadores diagnósticos o pronósticos. Estas pequeñas moléculas regulan la expresión génica de procesos clave como el metabolismo, la inflamación, la diferenciación celular y la respuesta al estrés(31). Su expresión puede ser evaluada en diferentes fluidos biológicos incluyendo sangre, plasma , saliva, líquido cefalorraquídeo entre otros y distintos estudios han demostrado su asociación con resistencia a la insulina, obesidad y otras condiciones metabólicas(32, 33).

Identificar un perfil de expresión de miRNAs circulantes asociados a síndrome metabólico modulables mediante intervenciones como el ejercicio, la dieta o la cirugía bariátrica,

permitiría no solo mejorar el seguimiento de los pacientes obesos, sino también contribuir a esclarecer los mecanismos moleculares que subyacen a las respuestas clínicas observadas. No obstante, hasta el momento, no se han identificado estudios que evalúen el efecto combinado de estas tres intervenciones sobre la expresión de miRNAs relacionados con el desarrollo de este síndrome. Por tanto, estudiar la respuesta de los miRNAs circulantes a una intervención integral que combine ejercicio, dieta y cirugía bariátrica representa una oportunidad para avanzar en la comprensión fisiopatológica de la obesidad y optimizar la toma de decisiones clínicas en su manejo. Es por esto que la pregunta de investigación de este estudio es: ¿Cuál es el efecto de un programa multidisciplinario de reducción de peso que integra ejercicio, dieta y cirugía bariátrica sobre el perfil de expresión de miRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico en mujeres con obesidad?.

3.0 ESTADO DEL ARTE

El departamento del Valle del Cauca en su Plan de Acción con vigencia 2019 (34) desarrolló acciones en su programa de “seguridad alimentaria y nutricional” dirigidas a la población entre los 5 y los 17 años con una meta de mantener por debajo del 15% la prevalencia de la obesidad. Para la población adulta, dentro del programa “atención integral a enfermedades no transmisibles y estilos de vida saludables” se establecieron objetivos para reducir la tasa ajustada de años potencialmente perdidos debido a ECVs. Ambos programas orientaron sus acciones a promover los estilos de vida saludables, incrementar los niveles de actividad física y fortalecer el cuidado nutricional como una estrategia para resolver este problema de salud pública. Sin embargo, y según el reporte del “Análisis de Situación Integrada de Salud (ASIS) Cali 2021”(35), la primer gran causa de consulta de morbilidad en el municipio de Santiago de Cali se encuentra en el componente de Enfermedades No Transmisibles y se constituye en la principal causa de morbilidad para todos los ciclos vitales tanto en hombres como en mujeres, en donde las ECVs son las de mayor proporción de consultas. Los escasos resultados de este tipo de intervenciones concuerdan con lo reportado en la literatura respecto a los programas de promoción de la actividad física y control nutricional, en donde la efectividad a corto plazo en el control del peso y en el retraso de la aparición o en la atenuación de comorbilidades como la DMT2 y eventos cardiovasculares, ha sido demostrada solamente en aquellos con altos niveles de adherencia (36) y sus efectos benéficos a largo plazo varían en función de ella.

En este contexto, la obesidad no solo representa un exceso de masa grasa, sino que también se relaciona estrechamente con el desarrollo de síndrome metabólico, una condición caracterizada por el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia,

hipertensión arterial y adiposidad central. Este cuadro clínico se acompaña frecuentemente de un estado de inflamación crónica de bajo grado, mediado por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y la proteína C-reactiva, las cuales contribuyen a la disfunción metabólica sistémica y al daño vascular temprano(37-39).

Los programas de pérdida de peso que incluyen cirugía bariátrica han demostrado en muchos pacientes mejoría en las comorbilidades asociadas a la obesidad en su estado postoperatorio, como son, la disminución a largo plazo de factores de riesgo predisponentes de ECVs, como el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la hipertensión arterial (HTA) (40-42). También se ha reportado recuperación de la DMT2, con un restablecimiento de los valores normales de la glucosa luego del tratamiento quirúrgico de manera más efectiva que el tratamiento farmacológico (21, 43). Es por esto que la Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Cirujanos, han respaldado la cirugía bariátrica como tratamiento para los pacientes diabéticos obesos (44-48).

Hasta el momento no existe evidencia concluyente de que los programas de reducción de peso sean superiores a intervenciones quirúrgicas como la cirugía bariátrica sobre el efecto metabólico en sujetos con obesidad mórbida o en aquellos con síndrome metabólico. El estudio de cohorte más extenso conocido hasta el momento, comparó intervenciones no quirúrgicas y estructuradas versus cirugía bariátrica, en una cohorte por más de 15 años. En el seguimiento, el grupo quirúrgico mostró una reducción entre el 20% y el 35% del peso en el primer año con retraso en la aparición de DMT2, atenuación y reducción del riesgo de ECVs (20). Este efecto se mantuvo por más de 15 años mientras

que los resultados de programas estructurados y no estructurados de dieta y ejercicio en esta misma población, sólo tuvieron un cambio aproximado del 3% en el peso a lo largo del seguimiento (49). No obstante, los efectos con mayor beneficio se han relacionados con la adopción de estilos de vida saludable en combinación con el efecto de la cirugía bariátrica(28), procedimiento más efectivo para la obesidad severa, cuyos resultados a largo plazo siguen siendo controversiales en ausencia de adherencia a estilos de vida saludables(50).

Diversos estudios han reportado que, cuando los pacientes sometidos a cirugía bariátrica no logran mantener los cambios en su estilo de vida, la recuperación del peso (también conocida como reganancia o reincidencia) se convierte en una complicación posquirúrgica frecuente. Esta se manifiesta como una disminución progresiva del porcentaje de pérdida de peso logrado durante el primer año posterior a la cirugía, tal como se ha observado en estudios longitudinales(51). Las guías internacionales y los consensos rara vez abordan este fenómeno, y tanto su definición operativa como su verdadera incidencia permanecen poco estandarizadas. No obstante, la reganancia de peso tiene importantes consecuencias clínicas y metabólicas, ya que se asocia con la reaparición de comorbilidades previas, como la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión arterial, además de un impacto negativo en la calidad de vida, la función física y los resultados psicológicos a largo plazo(52, 53)

Aunque la magnitud y la sostenibilidad de los beneficios metabólicos a largo plazo tras la cirugía bariátrica continúan siendo motivo de debate, diversos mecanismos fisiológicos respaldan sus efectos positivos sobre el control del peso y la homeostasis energética. Entre ellos se incluyen: la alteración del flujo biliar, que reduce la emulsificación y

absorción de los lípidos; la disminución del tamaño gástrico, que limita la capacidad de almacenamiento y favorece un vaciado más rápido; y, de manera indirecta, la modulación de hormonas pancreáticas, intestinales y del tejido adiposo, lo que se traduce en cambios en sus niveles (19, 54). Sin embargo, estos mecanismos explican parcialmente los efectos metabólicos observados tras la cirugía(55).

En la búsqueda por comprender los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica y otras intervenciones sobre la obesidad, han cobrado especial interés los miRNAs como moléculas endógenas reguladoras de la expresión génica. Los miRNAs son prometedores candidatos a biomarcadores debido a su papel clave en la modulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos. Estas pequeñas moléculas no codificantes han sido ampliamente estudiadas por su participación en la regulación postranscripcional de genes implicados en el metabolismo, la diferenciación celular y la respuesta al estrés(56).

Los miRNAs son moléculas estables compuestas por cadenas simples de RNA no codificante que regulan la expresión genética principalmente a nivel postranscripcional(57). Numerosos miRNAs han mostrado patrones de regulación diferencial en el tejido adiposo blanco de sujetos obesos comparados con individuos no obesos, como también se observado que su expresión varía según la localización del tejido adiposo, ya sea subcutáneo o visceral(58). En humanos, diferentes estudios han demostrado correlación entre los niveles de expresión de miRNAs en el tejido adiposo con parámetros metabólicos (IMC, adipogénesis, glucemia, leptinemia) así como en distintas situaciones metabólicas (59, 60). Nuestro grupo recientemente reportó mediante revisión sistemática (61) una posible relación entre los niveles de algunos miRNAs como: miR-

122, miR-320b, miR-192, miR-197, miR-342-3p, miR-19b, miR-148a, miR-505, miR-155, con el síndrome metabólico (tabla 1).

Tabla 1. miRNAs asociados con síndrome metabólico.

miRNAs	Genes Diana Validados	Rutas KEGG Implicadas	Regulación	Funciones Relacionadas	Referencia
miR-122	FASN, SREBP1, CPT1A, ALDOA	Ácidos grasos, metabolismo señalización de la insulina, AMPK, PPAR	Elevado en obesidad y resistencia a la insulina; disminuye con pérdida de peso y ejercicio.	Metabolismo lipídico hepático, obesidad, resistencia a insulina	(62-68)
				Los niveles circulantes de miR-122 están aumentados en adultos jóvenes obesos y se correlacionan con el índice de masa corporal (IMC) y la resistencia a la insulina.	
				Disminuye significativamente tras intervenciones nutricionales que inducen pérdida de peso.	
				El ejercicio aeróbico reduce los niveles circulantes de miR-122 en modelos animales de obesidad.	
				La inhibición de miR-122 mejora el metabolismo de ácidos grasos en músculo esquelético de ratas obesas sometidas a entrenamiento en hipoxia.	
miR-320b	IGF1R, MAPK1, AKT1	Señalización de la insulina, PI3K-Akt, FoxO	Elevado en resistencia a la insulina	Disfunción de insulina, adipogénesis	(69-71)
				Los niveles circulantes de miR-320b están aumentados en individuos con resistencia a la insulina en comparación con controles sensibles a la insulina.	
miR-192	ZEB2, TGFBR1, SLC30A8	TGF-beta, secreción de insulina, diabetes mellitus	Elevado en prediabetes y síndrome metabólico; disminuye con ejercicio.	Apoptosis pancreática, metabolismo de glucosa	(66, 67, 72-75)
				Los niveles circulantes de miR-192 están aumentados en pacientes con prediabetes.	
				El ejercicio físico reduce los niveles de miR-192 en modelos animales de obesidad.	
				En pacientes con obesidad mórbida, niveles más altos de miR-192 se asocian con criterios del síndrome metabólico como niveles elevados de triglicéridos y colesterol HDL bajo.	
miR-197	IRS1, TNF, MAPK8	Resistencia a la insulina, vías de señalización de la inflamación	Expresión a la baja del miR-197-3p en paciente con obesidad severa (IMC ≥ 40 kg/m ²)	Inflamación crónica de bajo grado	(70, 76-79)
			La expresión del miR-197-3p en tejido adiposo subcutáneo disminuido en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 en comparación con aquellos sin diabetes.	Correlación inversa entre los niveles de miR-197-3p y el peso corporal	
				Desregulación de genes implicados en la homeostasis del tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina.	

			El miR-197 se encuentra altamente expresado en células madre derivadas de tejido adiposo.	Diferenciación adipocitaria	
miR-342-3p	SREBF1, CRTC2, FOXO1	Gluconeogénesis, AMPK señalización PPAR	Elevado en resistencia a la insulina	Regulación de glucosa y lípidos	(70, 71, 80)
				Los niveles circulantes de miR-342-3p están aumentados en individuos con resistencia a la insulina en comparación con controles sensibles a la insulina.	
miR-19b	PTEN, SOCS1, TNFAIP3	PI3K-Akt, Interacción receptor citoquina-citoquina	Elevado en resistencia a la insulina.	Inflamación, metabolismo lipídico	(71, 81, 82)
				Los niveles circulantes de miR-19b están aumentados en individuos con resistencia a la insulina en comparación con controles sensibles a la insulina.	
miR-148a	DNMT1, LDLR, AMPK α 1	Metabolismo del colesterol AMPK, resistencia a la insulina	Elevado en obesidad; promueve la adipogénesis.	Homeostasis de lípidos y epigenética	(79, 83-86)
				Los niveles de miR-148a aumentan durante la diferenciación de células madre mesenquimales humanas a adipocitos.	
				La sobreexpresión de miR-148a en adipocitos humanos promueve la adipogénesis al inhibir Wnt1, un regulador negativo de la diferenciación adipocitaria.	
				En tejido adiposo de individuos obesos, se observa una disminución de miR-148a-3p y un aumento de su gen diana DNMT1, lo que sugiere una regulación epigenética asociada a la obesidad.	
miR-505	SIRT1, CD36, PPAR γ	PPAR señalización, inflamación leve	Niveles plasmáticos en individuos con obesidad disminuidos y correlación negativa con los niveles de triglicéridos.	Regulación adipogénica. Disfunción endotelial, inflamación	(61, 87-89)
				Niveles más bajos de miR-505 en plasma se asocian con niveles más altos de triglicéridos en individuos con obesidad	
				miR-505-5p está implicado en múltiples aspectos del síndrome metabólico, incluyendo resistencia a la insulina y dislipidemia.	
miR-155	SOCS1, SHIP1, TP53INP1	Vías de señalización para NF- κ B, TLR, adipo-citoquinas	Elevado en obesidad; promueve la inflamación y afecta la función adipocitaria.	Inflamación, inmunidad, obesidad inflamatoria	(90-92)
				La inflamación asociada a la obesidad induce la expresión de miR-155 en adipocitos y tejido adiposo, afectando negativamente la función adipocitaria.	
				La deficiencia de miR-155 en modelos murinos conduce a una mayor adipogénesis y acumulación de grasa, pero también a una reducción de la aterosclerosis.	

Es razonable considerar el potencial rol de los miRNAs como biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con obesidad teniendo en cuenta

que el cambio en su expresión ha emergido como una clave en la regulación de funciones endocrinas(58).

El estado colombiano por medio de la ley 1355 de 2009 definió la obesidad como un problema de salud pública y ha incitado a entidades y organizaciones gubernamentales para adoptar medidas para su control, atención y prevención. El Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” (HUV) es una empresa social del estado con jurisdicción en el departamento del Valle del Cauca y el suroccidente colombiano que brinda servicios de salud de mediana y alta complejidad a toda la población vulnerable. Como solución pertinente y oportuna a los altos índices de obesidad mórbida que afronta el departamento, el Hospital desde hace siete años, ha puesto en marcha un programa multidisciplinar de reducción de peso que consiste en control nutricional, promoción del ejercicio y cirugía bariátrica, orientado a personas del régimen subsidiado de seguridad social. Desde su creación en el año 2016, el programa ha logrado incluir cerca de 700 pacientes y realizar alrededor de 300 cirugías bariátricas. Esta propuesta involucra el grupo de investigación Salud y Movimiento perteneciente a la Universidad Santiago de Cali (USC) en su línea de investigación de actividad física, ejercicio y deporte, además del grupo de Nutrición adscrito a la Universidad del Valle y el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación perteneciente al Hospital Universitario del Valle. La propuesta responde al área del conocimiento definida por MinCiencias dentro de las ciencias médicas de la salud y contribuye a la solución de un problema en una temática estratégica para la USC – la Universidad del Valle y el Departamento del Valle del Cauca en el área de las Ciencias biomédicas y clínicas.

4.0 MARCO TEÓRICO

4.1 La influencia del sexo en el desarrollo de la obesidad

Múltiples líneas de evidencia indican que las mujeres tienen una mayor propensión a desarrollar obesidad en comparación con los hombres incluso a temprana edad(93). Este dimorfismo sexual se ha atribuido a la interacción de factores biológicos, hormonales, genéticos e incluso sociales(94). Desde el punto de vista molecular, la dotación cromosómica femenina ha sido asociada con una mayor capacidad para almacenar grasa corporal, independiente del sexo gonadal. Estudios en modelos murinos de disociación sexo/gonadalidad han demostrado que la presencia de dos cromosomas X incrementa la adiposidad y la resistencia a la insulina, lo que sugiere un efecto directo del complemento cromosómico en la regulación del metabolismo energético(95). Por otra parte, los estrógenos juegan un papel protector en las mujeres premenopáusicas, al favorecer la acumulación de grasa subcutánea, mejorar la sensibilidad a la insulina y modular la secreción de adipocinas como la adiponectina. Sin embargo, tras la menopausia, la reducción de estrógenos junto con el predominio relativo de andrógenos se asocia con la pérdida de este papel protector (96).

A estos factores se suman determinantes sociales y conductuales. Las mujeres, especialmente en países de ingresos bajos y medios, están expuestas predominantemente a ambientes obesogénicos, presentan mayores tasas de sedentarismo, menor acceso a espacios seguros para actividad física y una mayor carga de roles de cuidado, lo cual limita su tiempo para adoptar estilos de vida saludables(4, 97). Además, el estrés crónico, más prevalente en mujeres, se ha vinculado con una mayor activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y niveles elevados de cortisol,

favoreciendo la acumulación de grasa central y la disfunción metabólica(98). En conjunto, la convergencia de influencias biológicas y socioculturales contribuye a una mayor vulnerabilidad femenina al desarrollo de obesidad, subrayando la necesidad de intervenciones personalizadas y diferenciales por sexo para una prevención y tratamiento más eficaces.

4.2 Génesis de los miRNAs

El miRNA maduro es una cadena simple de nucleótidos no codificantes del RNA. La biogénesis de los miRNAs inicia en el núcleo celular con la transcripción por la RNA polimerasa II y III de los genes que codifican para estas moléculas, produciendo un miRNA primario de doble cadena que es reconocido por el complejo microprocesador Drosha-DGCR8 el cual corta el miRNA primario generando un precursor de miRNA (premiRNA). Los premiRNA son transportados del núcleo hacia el citoplasma por proteínas transportadoras (EXPORTINA 5) donde posteriormente son hidrolizados por la enzima DICER, generando un precursor entre 19 a 21 nucleótidos. Luego, la proteína argonauta (AGO2) interactúa con el microRNA y selecciona una de las dos cadenas, desechando la otra en el citoplasma dando lugar al miRNA maduro(99). El miRNA maduro unido a AGO2 interactúa con otras proteínas para formar el complejo RISC (complejo inductor de silenciamiento del RNA). Los mRNA que tienen complementariedad de bases con los miRNAs maduros, son inhibidos al no permitir la unión del ribosoma para la traducción de proteínas(36) (Figura1).

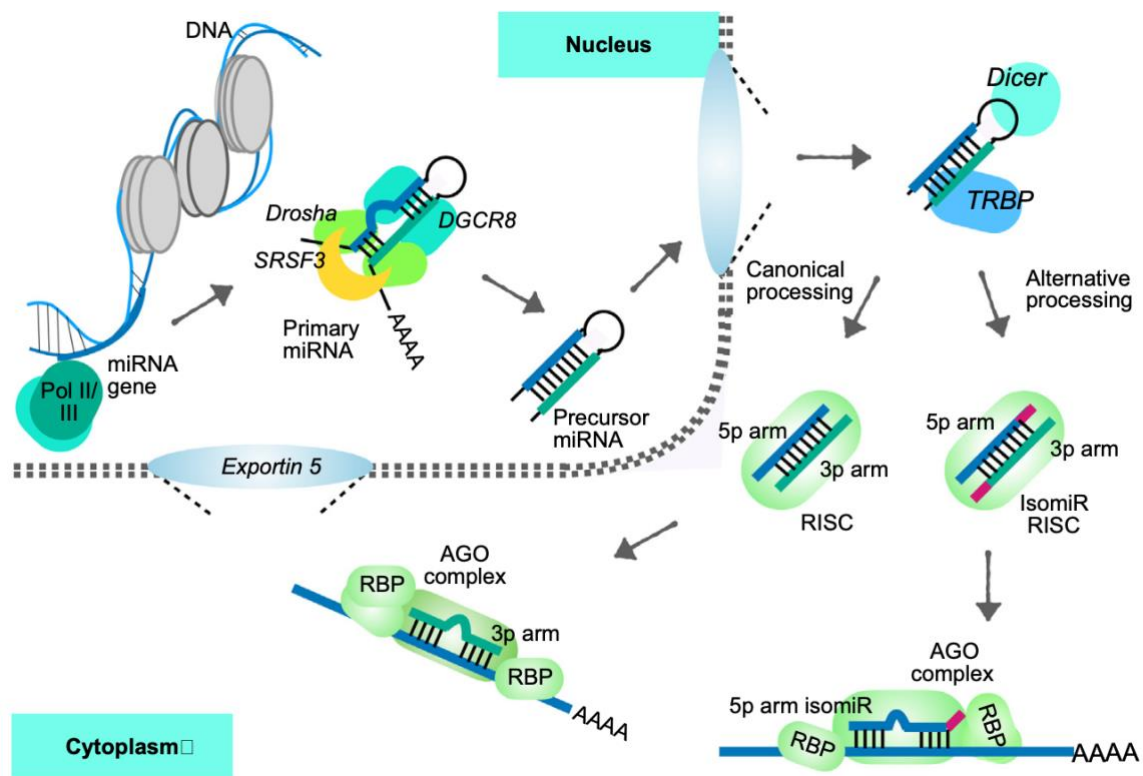


Figura 1. Biogénesis y acción de los miRNAs.

La biogénesis de los miRNA inicia con la transcripción de los genes de miRNA por las ARN polimerasas II o III (Pol II/III) en el núcleo. Los transcritos primarios de miRNA (pri-miRNA) son procesados en pre-miRNA por proteínas de unión a ARN (RNA-binding proteins, RBPs) como Drosha, SRSF3 y DGCR8. Posteriormente, los precursores de miRNA son exportados al citoplasma por Exportin-5, donde son procesados hasta generar los miRNA maduros por DICER y otras RBPs. Alteraciones en el procesamiento de los miRNA primarios o precursores pueden originar múltiples formas alternativas de miRNA maduro, conocidas como isomiRs. Las proteínas Argonata (AGO) utilizan los miRNA maduros o los isomiRs como guía del complejo RISC (RNA-induced silencing complex) para unirse a los ARNm y promover su represión o inhibir su traducción. La imagen representa la hebra 5p del miRNA maduro con una modificación tipo isomiR (abajo a la derecha), mostrada en color rojo como consecuencia de un procesamiento alterado(100).

Los miRNAs maduros pueden ejercer su función en el citoplasma celular, núcleo u otras organelas, pero también puede ser liberado en la circulación para la regulación de diferentes funciones celulares a nivel sistémico llegando a ser excretados en varios fluidos corporales como la saliva y la orina (57). Los miRNAs circulantes han sido propuestos como marcadores biológicos en patologías como cáncer, daño tisular, falla cardíaca, y síndrome de ovario poliquístico (55, 101, 102). Recientemente perfiles de expresión de miRNAs circulantes ha sido descrito para obesidad(70, 103), y DMT2 (104), para muchos

de los cuales su nivel de expresión ha sido modulado por el ejercicio(105), la dieta(106) y la cirugía bariátrica(107).

4.3 MiRNAs circulantes como biomarcadores de adaptación metabólica en obesidad

Los miRNAs plasmáticos actúan como mediadores tisulares al ser empaquetados de manera selectiva en vesículas extracelulares, lipoproteínas o complejos ribonucleoproteicos, asegurando su estabilidad en la circulación y permitiendo la comunicación molecular entre órganos como hígado, tejido adiposo y músculo esquelético(91, 105, 108). Esta exportación regulada indica que los miRNAs no solo son subproductos del recambio celular, sino actores funcionales en la homeostasis sistémica.

Estudios en obesidad han documentado perfiles de expresión alterados de miRNAs circulantes, asociados a procesos de adipogénesis, metabolismo lipídico, señalización de insulina e inflamación metabólica, coherentes con la fisiopatología del síndrome metabólico(103, 108, 109). Además, estos miRNAs circulantes se han correlacionado con indicadores clínicos como resistencia a la insulina, triglicéridos, hepatopatía metabólica y alteraciones en la composición corporal(91, 103). La expresión de los miRNAs puede ser modulada por estrategias terapéuticas orientadas a la reducción del peso, incluyendo ejercicio físico, restricción calórica y cirugía bariátrica(105, 110, 111). En particular, intervenciones con ejercicio supervisado han demostrado modificar miRNAs relacionados con el metabolismo muscular y sensibilidad a la insulina(60, 66, 112) .

Asimismo, la cirugía bariátrica induce una recuperación metabólica rápida que se refleja en cambios tempranos y sostenidos de miRNAs circulantes asociados al metabolismo hepático y de la glucosa, incluso desde el primer mes postoperatorio(107, 113, 114). Estos

patrones se han propuesto como predictores de la magnitud de pérdida de peso y remisión metabólica en el seguimiento de pacientes con obesidad severa(70, 106).

En conjunto, la evidencia respalda el valor de los miRNAs circulantes como biomarcadores dinámicos de la respuesta metabólica a intervenciones para el control del peso, ofreciendo una aproximación molecular mínimamente invasiva alineada con la necesidad clínica de seguimiento y estratificación de pacientes con obesidad.

4.4 Adherencia al ejercicio y la pérdida de peso

La mayoría de los ensayos clínicos controlados (ECC) no han demostrado un efecto significativo del ejercicio sobre la recuperación o el control del peso cuando se considera como desenlace primario (115, 116). Aunque el ejercicio aporta numerosos beneficios para la salud general, su aparente falta de impacto directo en la reducción de peso bajo los criterios exigentes de los ECC ha generado cuestionamientos sobre su utilidad como estrategia principal para el control del peso a largo plazo.(117).

Sin embargo, los ECC de ejercicio físico tienen en general problemas de adherencia a los protocolos. La falta de adherencia produce una considerable variación en la cantidad de ejercicio realmente realizado, hasta el punto de que, en muchos estudios, los análisis por intención de tratamiento no detectan un beneficio del ejercicio sobre el mantenimiento de la pérdida de peso en el tiempo(117). Cuando se han vuelto a analizar los ECC teniendo en cuenta la cantidad de ejercicio realizado (evaluado por encuestas auto-diligenciadas), se observó una relación directamente proporcional entre el ejercicio y el mantenimiento del peso. Esto puede deberse al diseño del ECC(118), que asigna aleatoriamente a los participantes sin tener en cuenta su propensión a hacer ejercicio con regularidad. Como

resultado, los participantes que pueden no tener ningún deseo o incluso una aversión al ejercicio regular, pueden ser asignados al grupo de ejercicio de un ensayo. Por el contrario, aquellos que están más inclinados o muy motivados a hacer ejercicio pueden ser asignados al grupo sedentario de un ensayo(119, 120). Dado que el cumplimiento en la prescripción del ejercicio influye en los resultados de los ECC, la adquisición de pruebas definitivas de un efecto beneficioso del ejercicio sobre el mantenimiento del peso a largo plazo debe ser evaluado a la luz del nivel de adherencia a los programas.

La adherencia a los programas de promoción de la salud ha mostrado ser reducida en población con bajos recursos económicos(121). Los resultados de estudios(2, 122) que asocian el estatus socioeconómico con los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades no comunicables como son: elevado consumo de alcohol, inactividad física, tabaquismo, HTA, DMT2 y obesidad, han demostrado que un estatus socioeconómico bajo está asociado una reducción de 2.1 años en la expectativa de vida entre los 40 y los 85 años, donde la pérdida más grande en años de vida perdidos es atribuido al tabaquismo (4.8 años), seguida de la DMT2 (3.9 años) y en tercer lugar para la inactividad física (2.4 años).

En estudios con seguimientos a largo plazo se ha reportado que el nivel de adherencia a niveles óptimos de actividad física y adecuados hábitos alimenticios luego de años de la cirugía bariátrica, influencia los niveles de reganancia de peso(25, 26, 123). En general, pacientes que tienen mala adaptación a estilos de vida saludable, exhiben reganancia de peso mayor que aquellos que han mantenido la adherencia a los protocolos(50, 124).

Es por esto que se recomienda que el seguimiento del paciente debe incluir consejería nutricional continua, reuniones en una red de apoyo y visitas de seguimiento estándar ambulatorias cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y anualmente. De esta manera, los programas han demostrado ser más efectivos en el mantenimiento del peso de pacientes sometidos a procedimientos bariátricos(125, 126). No obstante, un reciente metaanálisis concluyó que luego de tres años, la adherencia al seguimiento institucional de los paciente podría no influenciar la pérdida de peso y subrayan que el seguimiento en su forma actual debe ser re-evaluado(26).

4.5 Inflamación crónica de bajo grado en la obesidad

La obesidad induce un estado de inflamación crónica de bajo grado originado por la expansión y estrés del tejido adiposo, que favorece la infiltración de macrófagos, la secreción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6) y la activación de vías como la del NF- κ B, contribuyendo a la resistencia a la insulina y a la fisiopatología del síndrome metabólico(127-129). Este ambiente inflamatorio sistémico altera la señalización metabólica y promueve la disfunción adipocitaria, incrementando el riesgo cardiometabólico (130, 131).

En los últimos años, diversos miRNAs circulantes han sido implicados como reguladores de estas rutas inflamatorias y metabólicas, actuando como biomarcadores moleculares de progresión o recuperación metabólica(62, 132, 133). En particular, miR-122 y miR-197 se han asociado con alteraciones propias de la obesidad, como el hígado graso, la resistencia a la insulina y la dislipidemia(61, 134, 135); por ello, su variación en sangre podría contribuir a caracterizar la respuesta metabólica a intervenciones terapéuticas empleadas en el manejo de la obesidad severa, como la cirugía bariátrica.

4.6 Impacto metabólico de la cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica se ha consolidado como una de las estrategias terapéuticas más eficaces para el manejo de la obesidad mórbida, mostrando efectos clínicamente relevantes en la reducción del peso corporal, la modulación del perfil inflamatorio, la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la disminución del riesgo de desarrollar síndrome metabólico(4). Estas mejoras están estrechamente relacionadas con una optimización del metabolismo de la glucosa, la disminución de la resistencia a la insulina y, en algunos casos, con una mejora en parámetros de coagulación(107, 113, 136).

Entre las técnicas más utilizadas se destacan:

- **Bypass gástrico en Y de Roux (RYGB):** combina una restricción gástrica con una derivación intestinal, lo que reduce significativamente la absorción de nutrientes, favoreciendo la pérdida de peso sostenida y mejoría metabólica(40).
- **Gastrectomía en manga (Sleeve gástrico):** consiste en la resección de una gran porción del estómago, lo que disminuye su capacidad y reduce la secreción de grelina, una hormona implicada en la regulación del apetito(137).

De acuerdo a su efectividad, la opción quirúrgica sigue siendo entonces la mejor alternativa cuando el abordaje farmacológico o el tratamiento conservador (basado en cambios en el estilo de vida) no han conseguido generar la pérdida de peso y la remisión de las comorbilidades subsiguientes(23). Sin embargo, tanto si se opta por un procedimiento farmacológico como quirúrgico, los resultados tanto en el peso como en el comportamiento metabólico entre individuos pueden variar(40). Pacientes con características físicas similares en IMC, edad y enfermedades preexistentes que han sido sometidos al mismo tipo de procedimiento o régimen farmacológico, han mostrado

variación en la reducción de peso y su perfil metabólico en el tiempo(24). Un tratamiento puede atenuar la enfermedad de un paciente o tener grandes impactos en el peso mientras que en otro, podría tener un efecto mínimo.

Diversos mecanismos han sido propuestos para la reganancia del peso tras la cirugía de Sleeve gástrico(28, 138). Factores asociados a la técnica quirúrgica y otros inherentes al individuo podrían contribuir incluso a cambios del tamaño inicial del estómago luego de la cirugía como los son: el tamaño del bougie (tubo de plástico utilizado para calibrar el tamaño del nuevo estómago luego de la manga gástrica)(139), el tamaño del remanente del fondo y el antro del estómago(137, 139-141), la dilatación de la manga gástrica (142, 143) e incluso cambios en los niveles séricos de la hormona ghrelina(144). Sin embargo ninguno de los anteriores factores tiene suficiente evidencia clínica para sustentar la variabilidad de los resultados.

La elevada variabilidad en la pérdida de peso luego de la cirugía bariátrica, puede ser explicada por diferencias a nivel genético en cada individuo. Los cambios en el perfil de expresión de miRNA circulantes han sido observados en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y han podido asociarse con la regulación de procesos bioquímicos hepáticos(109), resolución de la diabetes (145) y cambios en la función pancreática con atenuación del síndrome metabólico(19). Cada vez, surge más evidencia de que los miRNAs pueden ser biomarcadores potenciales de la pérdida de peso y de la respuesta a las estrategias de intervención en la obesidad(110, 111, 146), el seguimiento de sus perfiles de expresión antes y después de intervenciones enfocadas al control del peso e incluso en procedimientos invasivos como la cirugía bariátrica, pueden contribuir al desarrollo de la medicina de precisión o individualizada(147).

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de un programa multidisciplinario de reducción de peso en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sobre los niveles de miRNA circulantes asociados con síndrome metabólico

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar los cambios sobre la capacidad aeróbica y variables fisiológicas en pacientes obesos sometidos a un programa de reducción de peso.
2. Evaluar la expresión de miRNA circulantes asociados con síndrome metabólico y su asociación con antropometría, perfil lipídico y resistencia a la insulina en pacientes obesos sometidos a un programa de reducción de peso.

6.0 CAPÍTULO 1: EFECTOS DE UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO EN LA AERÓBICA Y VARIABLES FISIOLÓGICAS COMO INDICADORES DE RESPUESTA A UN PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE PÉRDIDA DE PESO EN PACIENTES CON OBESIDAD

6.1 RESUMEN

Objetivo: Describir los cambios en la capacidad aeróbica y en variables fisiológicas en pacientes con obesidad de clase II y III que participaron en un programa multidisciplinario de pérdida de peso que incluyó ejercicio, nutrición y apoyo psicológico.

Métodos: Estudio longitudinal retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes inscritos en un programa para obesidad que completaron 24 o 36 sesiones de ejercicio supervisado (2 por semana, 60 minutos cada una). La capacidad aeróbica se evaluó mediante la prueba de caminata de seis minutos (6MWT). Las variables antropométricas, hemodinámicas y respiratorias se midieron antes y después de la intervención. El estudio fue reportado de acuerdo con las directrices STROBE para estudios observacionales. **Resultados:** Se analizaron 62 pacientes (83,9% mujeres), de los cuales el 67,7% presentaba al menos una comorbilidad. Tras la intervención, se observaron reducciones significativas en el peso corporal y en el IMC para la muestra total ($p < 0,05$), con tamaños de efecto de moderados a grandes. El 6MWT mostró cambios significativos pre y post-intervención en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$) en ambos grupos de obesidad, mientras que los cambios en la saturación de oxígeno en sangre (SpO_2) fueron mínimos y sin relevancia clínica. La distancia recorrida aumentó en aproximadamente 22 metros en promedio, acompañada de mejoras significativas pero modestas en el VO_2 estimado y en

los METs. Estos cambios, aunque estadísticamente significativos, no alcanzaron la mayoría de los umbrales de relevancia clínica descritos en la literatura. **Conclusiones:** Luego de completar 24 o 36 sesiones de ejercicio supervisado a intensidades moderadas a vigorosas, dentro de un programa multidisciplinario, se observaron mejoras en la distancia recorrida, en el VO_2 estimado, el peso, el IMC y en los METs en adultos con obesidad de clase II y III. Sin embargo, la magnitud de estos cambios fue limitada, probablemente debido a la influencia de comorbilidades cardiometabólicas y musculoesqueléticas, lo que sugiere que podrían requerirse intervenciones más prolongadas e intensivas.

6.2 INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, reconocida como un grave problema de salud mundial y uno de los mayores desafíos de salud pública en el siglo XXI por su prevalencia en aumento, su alto nivel de discapacidad y muerte(12, 148, 149). En Colombia, se ha estimado que para el 2035 la prevalencia de esta enfermedad será del 40%, con un incremento anual del 2.5% en adultos y 4.5% en población pediátrica(5). Los factores genéticos, la mala adaptación metabólica, las anomalías neuroendocrinas, los cambios en el estilo de vida, la composición de los alimentos y las desigualdades sociales(150) han hecho de esta entidad una de las patologías más complejas de abordar debido a su gran componente multifactorial.

El abordaje terapéutico de la obesidad debe ser interdisciplinario, individualizado y adaptable a lo largo del tiempo, orientado a impactar integralmente todos los resultados de salud y reducir al máximo los niveles de discapacidad(4, 151, 152). El control nutricional o el ejercicio pueden regular el aumento o provocar la disminución del peso corporal, además, si se aplican en conjunto ambas estrategias los resultados obtenidos son superiores, no sólo en términos de disminución del peso graso, si no también, en variables como la distancia recorrida, el consumo de oxígeno pico y la capacidad aeróbica (CA)(8).

La CA es un término amplio y complejo de definir, que hace referencia a las complejas respuestas cardiovasculares, respiratorias y musculares frente al ejercicio. La obesidad induce cambios deletéreos sobre la función miocárdica y los vasos sanguíneos además, de muchas otras de tipo osteomuscular generando un impacto negativo en ella(153). Es reconocida como un fuerte predictor de mortalidad, y puede

ser cuantificada objetivamente a través de la medición del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) que fisiológicamente, es un indicador de eficiencia del sistema cardiopulmonar para suplir las necesidades energéticas de la masa muscular(154, 155).

Existen métodos cuantitativos que miden la CA de forma directa o indirecta. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPX) con análisis de gases ventilatorios permite determinar el VO_{2max} y la producción de dióxido de carbono, informando así la respuesta metabólica al estrés progresivo por ejercicio(156). Actualmente, es considerada el estándar de oro, no obstante, requiere equipos especializados y personal altamente capacitado, por lo que en muchas instituciones de salud, no está disponible(157, 158).

Caminar es el tipo de actividad física preferida en pacientes con obesidad ya que puede integrarse fácilmente en la vida cotidiana, realizarse a intensidades seleccionadas por el individuo y no requiere habilidades ni materiales específicos(159, 160). La prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) es una prueba de desempeño sencilla que consiste en caminar a un ritmo auto seleccionado por un pasillo de 30 metros durante 6 minutos. Es sencilla de implementar, bien tolerada y segura(161). Permite cuantificar la CA y proporciona información básica sobre la respuesta de los sistemas cardiovascular, pulmonar y del músculo esquelético a un esfuerzo predeterminado(153). Proporciona resultados de distancia recorrida y VO_{2pico} indirecto, que en pacientes con patologías cardiopulmonares crónicas ha demostrado tener una estrecha correlación con mediciones realizadas con CPX permitiendo obtener una medida única del estado funcional, utilizarse como un predictor de mortalidad y morbilidad y además funcionar como un punto de referencia para evaluar la respuesta

clínica a una intervención médica(161, 162). En pacientes con obesidad, esta prueba ha demostrado tener una buena reproducibilidad con un coeficiente de variación bajo (4,7%) y de correlación intraclase alto (0,96) (163).

A pesar de que existe evidencia a favor de que programas estructurados de ejercicio, dieta y pérdida de peso en pacientes obesos mejoran la respuesta cardiopulmonar y por ende las variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas, es desconocido el comportamiento de estas variables respecto al grado de obesidad. En este capítulo se describen los cambios sobre la capacidad aeróbica y variables fisiológicas en un grupo de personas con diagnóstico de obesidad que fueron sometidas a ejercicio, dieta e intervención psicológica evaluadas a mediante la 6MWT.

6.3 MATERIALES Y MÉTODOS

6.3.1 Participantes y diseño del estudio

Para alcanzar el primer objetivo de investigación, se realizó un estudio longitudinal retrospectivo basado en evaluaciones de capacidad aeróbica medida por el 6MWT que fueron realizadas a pacientes del Programa de Obesidad, realizadas antes y después del inicio de ejercicio orientado a la reducción de peso y cambios en el estilo de vida en una institución hospitalaria (ver figura 1).

En el Programa de Obesidad, los participantes fueron evaluados por los departamentos de Medicina Física y Rehabilitación, Nutrición, Psicología y Cirugía Bariátrica. El objetivo del programa consiste en dar un manejo interdisciplinario e individualizado a las personas con diagnóstico de obesidad para generar cambios en el estilo de vida e incrementar los niveles de actividad física. El componente de ejercicio supervisado establece una participación presencial mínima de 2 sesiones a la semana por un tiempo de 60 minutos.

Para la extracción de datos se realizó una revisión de historias clínicas de la base de datos del Programa de Obesidad del Hospital Universitario del Valle entre enero a diciembre del 2022. Se incluyeron participantes mayores de 18 años con diagnóstico de obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) con registro de 24 o 36 sesiones de ejercicio supervisado presencial y se les había realizado un 6MWT al inicio y al finalizar las sesiones de entrenamiento. Se excluyeron historias clínicas con registros incompletos de las variables de interés. Se evaluaron inicialmente 461 historias clínicas de pacientes inscritos en el programa de obesidad durante el periodo de reclutamiento de un año. De estas, 399 fueron excluidas, principalmente debido a datos incompletos en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) o en variables fisiológicas y antropométricas. La muestra final fue de 62 participantes que cumplían todos los criterios de inclusión y contaban con datos completos en la evaluación

inicial y posterior a la intervención. Este estudio tuvo aval del comité de ética institucional del Hospital Universitario del Valle (código: 034-2022) y el comité de ética en investigación en salud de la Universidad del Valle (código: 012-022).

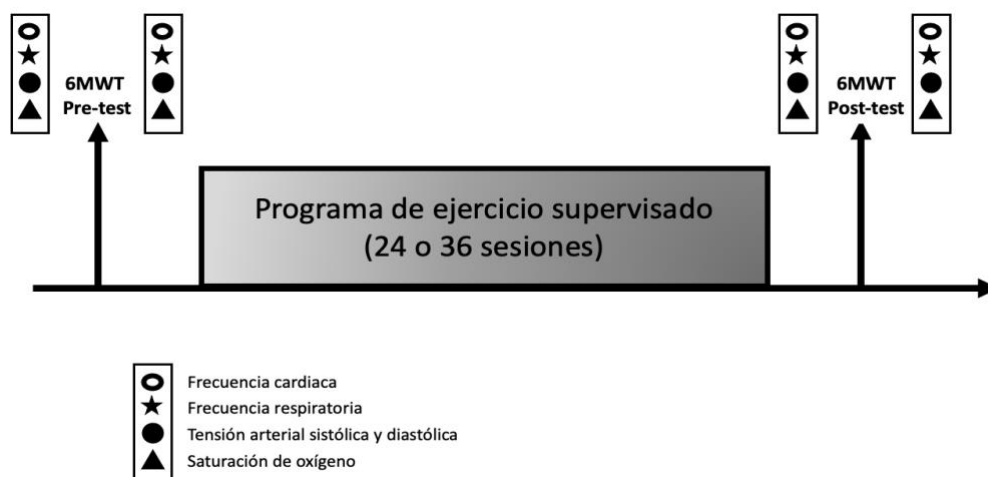


Figura 2. Diseño del programa de ejercicio

Evaluaciones de capacidad aeróbica pre y post programa de ejercicio supervisado (24–36 sesiones).

La extracción de los datos se realizó a un total de 62 historias clínicas seleccionadas. Una hoja de cálculo fue utilizada para registrar variables sociodemográficas, enfermedades concomitantes, uso de medicamentos, medidas antropométricas y resultados de la 6MWT. Las variables primarias fueron: peso corporal, IMC y distancia recorrida en la 6MWT. Las variables secundarias incluyeron presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SpO_2 , VO_2 indirecto y cálculo de equivalentes metabólicos (METs). La selección se basó en su relevancia clínica para evaluar salud cardiometabólica y capacidad funcional en personas con obesidad.

6.3.2 Programa de ejercicio

Cada participante realizó 24 o 36 sesiones de ejercicio supervisado. Cada sesión dentro del programa es dividida en 3 fases: calentamiento (5 minutos), acondicionamiento (50 minutos) y enfriamiento (5 minutos), donde, la estrategia FITT (frecuencia, intensidad, tiempo, tipo de ejercicio) es utilizada para la prescripción del ejercicio(164).

Frecuencia: Dos o tres veces a la semana. Intensidad: moderada a vigorosa intensidad medida por la escala de Borg de esfuerzo percibido, manteniéndose en un promedio igual o superior a 13/20. Tiempo: 60 minutos por sesión. Tipo de ejercicio durante la fase de acondicionamiento: ejercicio tipo aeróbico (30 minutos) con ejecución de grandes grupos musculares, involucrando movimientos rítmicos y continuos realizados en cintas de correr, elípticas, cicloergómetros de brazos/piernas o bicicletas estacionarias. Ejercicio de fuerza (20 minutos) mediante el uso de pesas libres con acciones musculares concéntricas, excéntricas e isométricas en series y repeticiones ajustada a la resistencia y condiciones de cada paciente.

6.3.3 Prueba de caminata de 6 minutos

La 6MWT fue realizada en la institución de acuerdo al protocolo estandarizado de la guía de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) (18) (20). Ningún registro reportó el uso de oxígeno durante la prueba. Para la estimación de la distancia recorrida predicha, se usó la ecuación propuesta por Capodaglio y cols realizada en una población con obesidad y rango de IMC entre 30 y 58 Kg/m² (165):

Distancia predicha (m)=(894.2177-[2.07× Edad])-(51.4489×Sexo)-(5.1663×IMC), con Sexo= 0 (hombre), 1 (mujer)

Para la estimación del $VO_{2\text{pico}}$ se utilizó la ecuación predictiva para pacientes sedentarios con IMC en un rango de 19 a 40 Kg/m² (166):

$$VO_{2\text{ pico}} \text{ (ml/kg/min)} = 4.948 + (0.023 \times 6MWD \text{ [m]})$$

Se registró en valores relativos de ml/Kg/min. Para cuantificar la disnea y el nivel de esfuerzo percibido fue utilizada la escala Borg (167, 168).

6.3.4 Análisis estadístico

El análisis se realizó de acuerdo con el grado de obesidad, debido a la relación inversa entre el valor del BMI y la distancia recorrida en el 6MWT en pacientes con obesidad grado III (20). La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov o Shapiro–Wilk, según el tamaño muestral de cada variable. Los resultados descriptivos se reportaron como medias y desviaciones estándar o como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). De acuerdo con la distribución de las variables, las comparaciones entre mediciones pareadas se realizaron utilizando la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró un valor de $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo. El tamaño del efecto se calculó mediante r de Rosenthal y d de Cohen, interpretados de la siguiente forma: para r de Rosenthal, $|r| < 0,1$ = efecto pequeño, $0,1-0,3$ = efecto medio, $> 0,5$ = efecto grande; y para d de Cohen, $|d| < 0,2$ = efecto pequeño, $0,2-0,5$ = efecto medio, $> 0,8$ = efecto grande. Adicionalmente, para las variables principales se estimaron los intervalos de confianza al 95%, el margen de error y el efecto mínimo detectable (DME) con un 80% de poder para contextualizar la magnitud de los cambios observados. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

6.4 RESULTADOS

Se analizaron un total de 62 sujetos, clasificados según el grado de obesidad (grado I (4,8%), grado II (37,6%) grado III (56,6%). El sexo femenino fue predominante (83,9%) y la mayoría pertenecía al régimen subsidiado del sistema de salud en Colombia. El 67,7 % de la población presentaba al menos una comorbilidad, el 19,4% tenía dos, y el 9,7% y el 4,8% reportaron tres y cuatro comorbididades, respectivamente. Los más frecuentes fueron para: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y trastornos de ansiedad o depresión. Las características demográficas de la población se describen en la tabla 2.

Tabla 2:Características demográficas de la población

Variables	Nivel de Obesidad			
	Grado I	Grado II	Grado III	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Régimen de Salud				
Subsidiado	3 (4,8)	23 (37)	35 (56,5)	61 (98,4)
Contributivo	0	1 (1,6)	0	1 (1,6)
Etnia				
Mestizo	3 (4,8)	19 (31)	26 (41,9)	48 (77,4)
Afrodescendiente	0	5 (8,1)	9 (14,5)	14 (22,6)
Sexo				
Hombre	0	2 (3,2)	8 (12,9)	10 (16,1)
Mujer	3 (4,8)	22 (36)	27 (43,5)	52 (83,9)
Farmacológico				
TTO-anti HTA	2 (3,2)	7 (11)	16 (25,8)	25 (40,3)
TTO-anti Hiperglucemiante	2 (3,2)	10 (16)	10 (16,1)	22 (35,5)
TTO-anti Lipemiante	0	3 (4,8)	6 (9,7)	9 (14,5)
TTO-anti Depresivo	0	5 (8,1)	2 (3,2)	7 (11,3)
TTO-Hipotiroidismo	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (4,8)	6 (9,7)
TTO-anti Obesidad	0	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (4,8)
TTO-anti Arrítmico	0	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (4,8)
TTO: Tratamiento, HTA: Hipertensión arterial.				

Las variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de la 6MWT se presentan en las tablas 3, 4 y 5. La tabla 3 describe las variables de la muestra total, mientras que las tablas 4 y 5 discriminan los resultados según la obesidad de grado II y III, respectivamente.

6.4.1 Efecto del programa de pérdida de peso

En los 62 participantes con obesidad de grado I, II y III, el programa de intervención produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal (105,5 [94,7–121,3] kg vs. 104,5 [91,1–120,5] kg; cambio medio = -1,95 kg; IC95 %: -3,13 al -0,76; margen de error = 1,18 kg; DME = 1,77 kg; $p < 0,001$; $r = 0,528$, efecto grande) y del IMC (40,9 [37,8–45,3] vs. 40,2 [37,5–45,6]; cambio medio = -0,73 kg/m²; IC95%: -1,25 al -0,22; margen de error = 0,52; DME = 0,77; $p < 0,001$; $r = 0,524$, efecto grande).

Durante la 6MWT, los signos vitales (la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria) aumentaron significativamente del pre al post-test ($p < 0,001$ para todas), con tamaños de efecto grandes (ver tabla 3). La saturación de oxígeno (SpO₂) mostró un descenso pequeño pero significativo en ambas evaluaciones: inicial, de 97% [96–98] a 95% [94–97] ($p = 0,002$); post-intervención, de 97% [96–98] a 96% [94–97] ($p = 0,003$). No se observaron diferencias significativas entre los cambios pre-post (Δ) en las evaluaciones inicial y post-intervención para las variables hemodinámicas.

En cuanto a la capacidad funcional, la distancia recorrida aumentó aproximadamente 30 m tras la intervención (515 [472–568] m vs. 545 [506–584] m; cambio medio = 20,5 m; IC95%: 14,3 a 26,7; margen de error = 6,2 m; DME = 9,4 m; $p < 0,001$; $r = 0,522$, efecto grande), lo que indica una mejoría clínicamente relevante en el rendimiento aeróbico. La distancia predicha según la ecuación de Capodaglio también aumentó significativamente

(511 [445–574] m vs. 551 [521–578] m; $p < 0,001$; $r = 0,575$, efecto grande). Sin embargo, el porcentaje de la distancia predicha alcanzada se mantuvo cercano al 100 % en ambas mediciones (98% [93–106] vs. 98% [93–106]; $p = 0,147$), sin cambios significativos. El VO_2 indirecto aumentó de 22,4 [17,3–26,1] al 23,6 [19,1–26,6] ml/kg/min ($p < 0,001$; $r = 0,427$, efecto mediano) y los METs de 6,4 [4,9–7,5] a 6,8 [5,4–7,6] ($p = 0,005$; $r = 0,356$, efecto mediano).

Tabla 3: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio en población con obesidad grado I, II y III.

Tabla 3: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio													
Población con obesidad Grado I, II y III, n=62													
Variables	6MWT inicial				6MWT final- periodo de ejercicio				p			Efecto	
Edad (años)	44 (33 - 52)												
Talla (cm)	160,5(154-166,1)				160 (154-167,2)				0,3			0,131 ^r	
Peso (Kg)	105,5 (94,7 -121,3)				104,5 (91,1-120,5)				<0,001			0,528 ^r	
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	40,9 (37,8 - 45,3)				40,2 (37,5 - 45,6)				<0,001			0,524 ^r	
	pre-Test	post-Test	p	Efecto	pre-Test	post-Test	p	Efecto	Δ pre-post inicial	Δ pre-post final	p*		
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	110 (100-120)	140 (120-150)	<0,001	0,780 ^r	110 (100-120)	140 (120-150)	<0,001	-1,323 ^d	20 (10-34)	30 (13-40)	0,318		
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	74 (11)	84 (12)	<0,001	0,653 ^r	70 (10)	82 (12)	<0,001	-0,877 ^d	10 (0-20)	10 (0-20)	0,677		
Frecuencia Cardíaca (lpm)	81 (72-93)	139 (121 -151)	<0,001	0,870 ^r	80 (72 - 80)	134 (120-147)	<0,001	0,87 ^r	53,2(17,4)	51,5(15,4)	0,443		
Frecuencia Respiratoria (res/min)	17 (2)	30 (6)	<0,001	-2,213 ^d	17 (2)	30 (6)	<0,001	-2,252 ^d	12 (7,5-18)	12 (8-16)	0,978		
Saturación Arterial por pulsoximetría (%)	97 (2)	95 (3)	0,002	0,412 ^d	97 (2)	96 (3)	0,003	0,396 ^d	-1 (-2-1)	-1 (-2,25-(-1))	0,682		
Distancia Recorrida 6MWT (m)	515 (472 - 568)				545 (506 - 584)							<0,001	0,522 ^r
Distancia predicha (Capodaglio)	511 (445 - 574)				551 (521- 578)							<0,001	0,575 ^r
Distancia Alcanzada según Predicho (%)	98 (93 - 106)				98 (93 - 106)							0,147	0,186 ^r
VO ₂ Indirecto (ml/Kg/min)	22,4 (17,3 - 26,1)				23,6 (19,1 - 26,6)							<0,001	0,427 ^r
METs (ml de O2/kg x min)	6,4(4,9 - 7,5)				6,8 (5,4 - 7,6)							0,005	0,356 ^r
Los resultados mostrados en la tabla están descritos como promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil. p*: Comparaciones entre el delta de la variable del primer momento versus el delta de la variable del segundo momento. El tamaño del efecto d de Cohen: d < 0,2 = efecto pequeño; 0,2–0,5 = medio; > 0,8 = grande, r de Rosenthal: r < 0,1 = efecto pequeño; 0,1–0,3 = medio; > 0,5 = grande. VO2: Consumo de oxígeno. 6MWT: Test de la caminata de los seis minutos. METs: Equivalente metabólico.													

6.4.2 Análisis por sub-grupo de Obesidad Grado II

En los 24 participantes con obesidad de grado II, el peso corporal disminuyó significativamente (96,3 [88,3–102,8] kg vs. 92,5 [86,3–100,8] kg; cambio medio = -3,8 kg; IC95%: -6,5 al -1,1; margen de error = 2,7 kg; DME = 3,9 kg; $p = 0,006$; $r = 0,557$, efecto grande), así como el IMC (37,9 [37,3–39,4] vs. 37,6 [36,0–38,1]; cambio medio = -0,3 kg/m²; IC95%: -0,5 al -0,1; margen de error = 0,2; DME = 0,3; $p = 0,020$; $r = 0,475$, efecto mediano a grande). La presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria aumentaron significativamente del pre al post-test en ambas evaluaciones ($p < 0,001$ para todas), con tamaños de efecto grandes ($r \geq 0,80$). La SpO₂ no presentó cambios estadísticamente significativos (inicial: 97% [95–98] a 96% [95–98], $p = 0,148$; post-intervención: 96% [95–98] al 97% [94–97], $p = 0,379$). La distancia recorrida aumentó aproximadamente 22 m (528 [489–584] m vs. 550 [522–594] m; cambio medio = 21,2 m; IC95 %: 8,1 al 34,3; margen de error = 13,1 m; DME = 19,4 m; $p = 0,024$; $r = 0,459$, efecto mediano), y la distancia predicha aumentó de forma más marcada (515 [468–565] m vs. 556 [537–581] m; $p < 0,001$; $r = 0,758$, efecto grande). El porcentaje de distancia predicha alcanzada disminuyó levemente, manteniéndose cercano o por encima del 100% (105% [96–114] vs. 99% [94–107]; $p = 0,171$). El VO₂ indirecto aumentó de 24,9 [22,5–27,0] al 26,4 [24,9–29,3] ml/kg/min ($p = 0,001$; $r = 0,653$, efecto grande) y los METs de 7,1 [6,4–7,7] a 7,5 [7,0–8,3] ($p = 0,013$; $r = 0,507$, efecto grande).

Tabla 4: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio

Tabla 4: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio													
Población con obesidad Grado II, n=24													
Variables	6MWT inicial				6MWT final- periodo de ejercicio				p			Efecto	
Edad (años)	48 (39 - 53)												
Talla (cm)	158,5 (151,3 - 165)				158,5 (151,3 - 165)				0,866			0,034	
Peso (Kg)	96,3 (88,3 - 102,8)				92,5 (86,3 - 100,8)				0,006			0,557	
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	37,9 (37,3 - 39,4)				37,6 (36 - 38,1)				0,02			0,475	
	pre-Test	post-Test	p	Efecto	pre-Test	post-Test	p	Efecto	Δ pre-post inicial	Δ pre-post final	p*		
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	110 (100-120)	135 (120-140)	<0,001	0,827 ^f	110 (93 - 120)	125 (120 -138)	<0,001	0,803 ^f	20 (11-30)	20 (10-30)	0,889		
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	73 (10)	83 (10)	<0,001	-1,054 ^d	69 (9)	77 (9)	0,005	-0,627 ^d	10 (0-20)	10 (0-20)	0,387		
Frecuencia Cardíaca (lpm)	83 (76 - 90)	135 (120 - 145)	<0,001	0,875 ^f	74,5 (71-85)	131 (115 - 137)	<0,001	0,875 ^f	47,4 (13,9)	49,1 (17,1)	0,56		
Frecuencia Respiratoria (res/min)	16 (16-18)	28 (24-34)	<0,001	0,876 ^f	16 (16-16)	28 (25-32)	<0,001	0,859 ^f	12,9 (5,4)	11,5 (4,8)	0,143		
Saturación Arterial por pulsoximetría (%)	97 (95-98)	96 (95-98)	0,148	0,305 ^d	96 (95-98)	97 (94 - 97)	0,379	0,180 ^f	-50 (-2-0)	0 (0-1)	0,794		
Distancia Recorrida 6MWT (m)	528 (489 - 584)				550 (522 - 594)							0,024	0,459
Distancia predicha (Capodaglio)	515 (468 - 565)				556 (537 - 581)							<0,001	0,758
Distancia Alcanzada según Predicho (%)	105 (96 -114)				99 (94 -107)							0,171	0,279
VO ₂ Indirecto (ml/Kg/min)	24,9 (22,5 - 27)				26,4 (24,9 - 29,3)							0,001	0,653
METs (ml de O2/kg x min)	7,1 (6,4-7,7)				7,5 (7 - 8,3)							0,013	0,507
Los resultados mostrados en la tabla están descritos como promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil. p*: Comparaciones entre el delta de la variable del primer momento versus el delta de la variable del segundo momento. El tamaño del efecto d de Cohen: d < 0,2 = efecto pequeño; 0,2–0,5 = medio; > 0,8 = grande, r de Rosenthal: r < 0,1 = efecto pequeño; 0,1–0,3 = medio; > 0,5 = grande. VO2: Consumo de oxígeno. 6MWT: Test de la caminata de los seis minutos. METs: Equivalente metabólico.													

6.4.3 Análisis por subgrupo obesidad grado III

En los 35 participantes con obesidad de grado III, el peso corporal disminuyó de 118,5 [105,7–137,2] a 116,5 [104,8–133,5] kg (cambio medio = -2,0 kg; IC95%: -3,8 al -0,2; margen de error = 1,8 kg; DME = 2,6 kg; $p = 0,003$; $r = -0,504$, efecto grande) y el IMC de 45,0 [41,8–49,4] a 45,2 [40,6–47,8] (kg/m^2) (cambio medio = 0,2 kg/m^2 ; IC95%: -0,1 a 0,5; margen de error = 0,3; DME = 0,4; $p = 0,001$; $r = -0,539$, efecto grande). La presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria aumentaron significativamente del pre al post-test en ambas evaluaciones ($p < 0,001$ para todas), con tamaños de efecto grandes ($|d| \geq 0,80$ o $r > 0,80$). La SpO_2 mostró un descenso pequeño pero significativo en ambas evaluaciones (inicial: 96% [95–98] a 95% [93–97], $p = 0,003$; post-intervención: 97% [96–98] al 95% [93–97], $p = 0,016$). La distancia recorrida aumentó aproximadamente 32 m (499 [450–553] m vs. 531 [480–572] m; cambio medio = 31,6 m; IC95%: 19,4 a 43,8; margen de error = 12,2 m; DME = 18,0 m; $p = 0,001$; $r = -0,548$, efecto grande). La distancia predicha también aumentó significativamente (520 [439–589] m vs. 545 [499–577] m; $p = 0,020$; $r = -0,393$, efecto mediano), pero el porcentaje de distancia predicha alcanzada se mantuvo estable (97,2% [86,3–106,7] vs. 98% [89–104]; $p = 0,824$). El VO_2 indirecto aumentó de 18,5 [16,4–22,7] a 19,9 [17,0–23,0] ml/kg/min ($p = 0,025$; $r = -0,380$, efecto mediano) y los METs de 5,3 [4,6–6,5] a 5,6 [4,9–6,6] ($p = 0,049$; $r = -0,333$, efecto mediano).

Tabla 5: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio

Tabla 5: Variables fisiológicas, hemodinámicas y antropométricas antes y después de un 6MWT y antes y después de una intervención con ejercicio													
Población con obesidad Grado III, n=35													
Variables	6MWT inicial				6MWT final- periodo de ejercicio				p			Efecto	
Edad (años)	39 (30 - 52)												
Talla (cm)	161,8 (156 - 168,2)				162 (156 - 170)				0,195			-0,219'	
Peso (Kg)	118,5 (105,7 - 137,2)				116,5 (104,8 - 133,5)				0,003			-0,504'	
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	45 (41,8 - 49,4)				45,2 (40,6 - 47,8)				0,001			-0,539'	
	pre-Test	post-Test	p	Efecto	pre-Test	post-Test	p	Efecto	Δ pre-post inicial	Δ pre-post final	p*		
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	119 (110-123)	140 (130 - 153)	<0,001	-0,765'	110 (100 - 122)	140 (130 - 159)	<0,001	-1,601 ^d	30 (10-40)	30 (20-40)	0,25		
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	74 (12)	85 (12)	<0,001	-0,813 ^d	71 (11)	86 (11)	0,000	-1,104 ^d	10 (10-20)	20 (0-20)	0,394		
Frecuencia Cardíaca (lpm)	80 (72 - 96)	143 (126 - 155)	<0,001	-0,872'	84 (75 -91)	136 (123 - 154)	<0,001	-0,872'	58,6 (18)	53,6 (14,4)	0,126		
Frecuencia Respiratoria (res/min)	18 (2)	30 (5)	<0,001	-2,235 ^d	17 (2)	31 (6)	<0,001	-2,342 ^d	12,8 (7)	13,5 (5,7)	0,367		
Saturación Arterial por pulsoximetría (%)	96 (2)	95 (3)	0,003	0,486 ^d	97 (2)	95 (3)	0,016	0,428 ^d	-1,6 (-3-1)	-1,20 (-3-1)	0,564		
Distancia Recorrida 6MWT (m)	499 (450 - 553)				531 (480 - 572)							0,001	-0,548'
Distancia Predicha (Capodaglio)	520 (439 - 589)				545 (499 - 577)							0,02	-0,393'
Distancia Alcanzada según Predicho (%)	97,2 (86,3 - 106,7)				98 (89 - 104)							0,824	-0,038'
VO ₂ Indirecto (ml/Kg/min)	18,5 (16,4 - 22,7)				19,9 (17 - 23)							0,025	-0,380'
METs (ml de O ₂ /kg x min)	5,3 (4,6 - 6,5)				5,6 (4,9 - 6,6)							0,049	-0,333'
Los resultados mostrados en la tabla están descritos como promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil. p*: Comparaciones entre el delta de la variable del primer momento versus el delta de la variable del segundo momento. El tamaño del efecto d de Cohen: d < 0,2 = efecto pequeño; 0,2–0,5 = medio; > 0,8 = grande, r de Rosenthal: r < 0,1 = efecto pequeño; 0,1–0,3 = medio; > 0,5 = grande. VO2: Consumo de oxígeno. 6MWT: Test de la caminata de los seis minutos. METs: Equivalente metabólico.													

6.4.4 Comparación entre grados de obesidad II y III

En ambos subgrupos, el programa de intervención se asoció con reducciones significativas en peso e IMC, y mejoría en la distancia recorrida, VO_2 indirecto y METs. Los participantes con obesidad grado II presentaron valores absolutos más altos de distancia recorrida y VO_2 en ambas evaluaciones, mientras que el incremento absoluto en la distancia recorrida fue de aproximadamente 22 m en grado II y 32 m en grado III. En ambos grupos, la distancia predicha aumentó significativamente, pero el porcentaje alcanzado respecto a lo predicho se mantuvo cercano al 100%, sin cambios estadísticamente significativos. Las respuestas hemodinámicas pre-post en el 6MWT mostraron patrones similares en ambos grados de obesidad.

6.5 DISCUSIÓN

La implementación de un programa multidisciplinario supervisado de 24 o 36 sesiones en personas con obesidad produjo mejoras estadísticamente significativas en la capacidad funcional, acompañadas de reducciones modestas en el peso corporal y el IMC, tanto en la obesidad grado II como en la grado III.

En el análisis del 6MWT, los participantes con obesidad grado II superaron la distancia predicha antes de la intervención (105 %) y mantuvieron valores cercanos a la referencia después del programa (99 %). Aquellos con obesidad grado III alcanzaron el 97,2 % de la distancia predicha al inicio y el 98 % tras la intervención. Estos resultados, calculados mediante la ecuación de Capodaglio et al. (2013) (165) (validada específicamente en población con obesidad) contrastan con fórmulas desarrolladas para adultos sanos (169) (170), proporcionando una estimación más precisa del rendimiento esperado. El hecho de que ambos grupos se acercaran a los valores predichos sugiere que, además del exceso de peso, otros factores como comorbilidades cardiometabólicas o musculoesqueléticas pudieron limitar una mejora adicional, en concordancia con la literatura que describe el carácter multifactorial de las limitaciones funcionales en la obesidad(171, 172).

Desde el punto de vista clínico, la magnitud del cambio en la distancia recorrida es un aspecto clave. El concepto de diferencia mínima clínicamente importante (MCID) se refiere al menor cambio percibido como beneficioso por el paciente(173), y suele oscilar entre 30 y 50 m en enfermedades cardíacas y pulmonares. En obesidad, los umbrales varían, se han descrito incrementos ≥ 80 m para tener una certeza individual elevada de mejoría(163) y aumentos promedio de 42 m en pacientes con obesidad grado III sometidos a programas de reducción de peso(162). En nuestro estudio, la distancia recorrida aumentó aproximadamente 22 m en el grado II y 32 m en el grado III. Aunque ambos valores se sitúan por debajo de la mayoría de los umbrales de MCID propuestos,

la mejoría en el grado III se aproxima al límite inferior de relevancia clínica. El patrón observado con una mayor ganancia absoluta en la distancia recorrida en el grado de obesidad III pese a un menor rendimiento inicial, podría reflejar un mayor potencial de recuperación funcional en individuos con mayor desacondicionamiento físico. Sin embargo, los incrementos modestos que se observaron, junto con aumentos menores a 1 MET en ambos grupos, sugieren que se requieren desarrollar protocolos con intervenciones de mayor duración o intensidad para lograr cambios asociados con disminución de mortalidad y de costos en salud(157, 174, 175).

La respuesta fisiológica durante el 6MWT también aporta información sobre la adaptación al entrenamiento(176). Ambos grupos mostraron aumentos significativos en la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria del pre al post-test en ambas evaluaciones, lo que indica una adecuada respuesta cardiovascular. No obstante, los cambios en la frecuencia cardíaca en reposo no fueron uniformes entre los grupos, en contraste con reducciones reportadas en otros programas supervisados de ejercicio(157). La ausencia de un descenso marcado de la FC en reposo podría relacionarse con la corta duración de la intervención o con la persistencia de disfunción autonómica asociada a la obesidad(177).

El control del peso es un objetivo central de los programas para la obesidad. En total (n=62), el peso se redujo aproximadamente 1 kg, magnitud similar a la observada en intervenciones de corta duración (6 a 12 semanas) y frecuencia comparable(178, 179). Tanto el grado II como el grado III lograron reducciones estadísticamente significativas de peso e IMC, lo que evidencia el potencial de estrategias combinadas de ejercicio, nutrición y apoyo psicológico incluso en obesidad severa. Sin embargo, la magnitud modesta de

estos cambios refuerza la necesidad de un seguimiento prolongado y posiblemente mayores volúmenes de entrenamiento o protocolos dietarios más estrictos para optimizar los resultados(180). Además, la dependencia exclusiva del IMC como indicador antropométrico puede subestimar las mejoras funcionales y metabólicas, respaldando las recomendaciones de incluir evaluaciones más amplias de la condición física y parámetros fisiológicos en la valoración de estos programas(181-184).

La carga de comorbilidad probablemente influyó en los resultados funcionales. Más de la mitad de los participantes presentaban al menos una condición crónica bajo tratamiento farmacológico, siendo las más prevalentes la HTA, la DMT2 y la dislipidemia. Estas patologías, ampliamente documentadas como modificadoras del rendimiento funcional, pueden limitar la capacidad para las actividades diarias y atenuar las adaptaciones al entrenamiento(185-187).

El análisis sociodemográfico, indicó una población predominantemente femenina y mayoritariamente afiliada al régimen subsidiado de salud, en concordancia con la mayor prevalencia de obesidad en mujeres y en poblaciones de menor nivel socioeconómico tanto a nivel mundial como en Colombia(5). La edad promedio correspondió a la cuarta década de la vida, coincidiendo con la etapa productiva de la población colombiana y evidenciando la elevada carga económica y social de la obesidad sobre los sistemas de salud(188-190).

Este estudio presenta limitaciones propias de los diseños retrospectivos. No se evaluaron de manera específica factores neuromusculares y biomecánicos que podrían limitar la velocidad de la marcha y reducir la distancia recorrida en el 6MWT(191). Tampoco se

cuantificó la adherencia a los componentes nutricional y psicológico del programa, aunque todos los pacientes recibieron al menos una intervención por parte de ambas especialidades durante el periodo de análisis. Además, el tamaño muestral total, y especialmente el de los subgrupos por grado de obesidad, fue relativamente pequeño, lo que pudo haber aumentado la variabilidad de los resultados.

Entre las fortalezas del estudio destaca el uso de la ecuación predictiva de Capodaglio et al. (2013), diseñada para población con obesidad(165). A diferencia de las fórmulas clásicas(169, 170) desarrolladas a partir de adultos sanos con IMC entre 25 y 27 kg/m², esta ecuación incorpora individuos con obesidad grado II, lo que mejora la relevancia clínica y la precisión al interpretar los resultados del 6MWT en este contexto. Futuros estudios deberían considerar intervenciones de mayor duración e intensidad, incluir mediciones directas de la capacidad cardiorrespiratoria y explorar la interacción entre la carga de comorbilidad y la adaptación funcional.

Por último, la investigación culminó con el desarrollo de la (GUA-MFR-MFR-001) Guía de Manejo en Rehabilitación para el Paciente Obeso, implementada en el Hospital Universitario del Valle, institución en la que se llevó a cabo la investigación. Este documento constituye un producto de transferencia del conocimiento que integra la evidencia científica obtenida con recomendaciones prácticas para la atención integral del paciente obeso en programas de rehabilitación. De esta forma, los hallazgos de la tesis trascienden el ámbito académico y se traducen en un aporte aplicable y pertinente para la práctica clínica, fortaleciendo la articulación entre investigación, docencia y asistencia en salud.

6.6 CONCLUSIÓN

En este estudio, un programa multidisciplinario de pérdida de peso que combinó ejercicio supervisado, asesoría nutricional y apoyo psicológico generó mejoras modestas pero significativas en la capacidad funcional y en parámetros fisiológicos en adultos con obesidad grado II y III. Ambos grupos incrementaron la distancia recorrida en el 6MWT, el VO_2 estimado y los METs, aunque la magnitud del cambio se mantuvo por debajo de la mayoría de umbrales de relevancia clínica descritos en la literatura. Se observaron reducciones en el peso y el IMC en la muestra total, con variaciones entre los grados de obesidad, pero sin evidencia concluyente de mejores resultados en un grupo sobre otro. Estos hallazgos sugieren que, en poblaciones con obesidad severa, las comorbilidades y limitaciones funcionales pueden restringir el impacto clínico de las intervenciones a corto y mediano plazo, lo que subraya la importancia de implementar estrategias prolongadas y específicas orientadas a optimizar las adaptaciones cardiovasculares y metabólicas más allá de la mejora en la distancia caminada.

6. CAPITULO 2: EFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO SOBRE LOS NIVELES DE MICRORNA CIRCULANTES ASOCIADOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON OBESIDAD

6.1 RESUMEN

Introducción: Los miRNAs son potenciales biomarcadores para el seguimiento de intervenciones. Los programas de reducción de peso y la cirugía bariátrica han demostrado tener beneficios en el control del peso y la resistencia a la insulina, sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen esos beneficios no están bien establecidos. **Objetivo:** Evaluar el efecto de un programa de reducción de peso en mujeres obesas sobre los niveles de miRNAs circulantes asociados con resistencia a la insulina. **Metodología:** El estudio contó con aprobación ética institucional y consentimiento informado. Estudio de cohorte dinámica, en 10 mujeres adultas obesas sin HTA, DM2 o hipotiroidismo, candidatas a cirugía bariátrica y vinculadas al programa de reducción de peso del Hospital Universitario del Valle (HUV). El seguimiento contó con tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y al mes posterior a una cirugía de gastrectomía subtotal. Se analizaron variables antropométricas, glucosa, insulina, HOMA-IR, perfil lipídico y capacidad funcional mediante 6MWT, además, se cuantificaron nueve miRNAs circulantes mediante PCR digital. Adicionalmente, se efectuó análisis *in silico* de enriquecimiento (KEGG) para hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-342-3p usando DIANA-miRPath v4.0 con dianas validadas (TarBase v8.0 Direct; secundariamente miRTarBase 2022 Strong). Para el análisis estadístico se aplicaron pruebas no paramétricas (Friedman y Wilcoxon) y tamaño del efecto mediante Kendall's W. **Resultados:** Se observaron disminuciones significativas en peso, IMC ($p = 0,015$; $W = 0,84$) y en insulina en ayunas tras la cirugía ($p = 0,022$; W

= 0,76), así como incremento en C-HDL ($p = 0,015$) y descenso de C-LDL ($p = 0,041$). En los miRNAs, miR-19b-3p aumentó significativamente entre inicial y post-ejercicio ($p = 0,015$), mientras que miR-342-3p mostró una tendencia al alza tras la cirugía ($p = 0,08$). Los miR-122, miR-192, miR-197 y miR-505 presentaron tendencia descendente no significativa. El análisis funcional indicó que miR-19b-3p y miR-342-3p participan en rutas metabólicas relevantes (p53, FoxO, Hippo, ciclo celular). **Conclusión:** Los cambios tempranos en miRNAs circulantes sugieren una reprogramación molecular adaptativa asociada a la mejoría metabólica inducida por la intervención combinada. Los miR-19b-3p y 342-3p podrían desempeñar un papel como biomarcadores dinámicos para el seguimiento de la respuesta terapéutica en obesidad.

6.2 INTRODUCCIÓN

El ejercicio físico, el control nutricional e intervenciones como la cirugía bariátrica han demostrado disminuir el peso y tener un efecto en la disminución de mortalidad, incremento en la calidad de vida y en el retraso de la aparición y la atenuación de comorbilidades asociadas a la obesidad (22, 174, 192). Sin embargo, los mecanismos fisiológicos o moleculares por los cuales estas intervenciones modulan las vías regulatorias de predisponentes patológicos como la resistencia a la insulina, aún no son entendidos completamente. En este contexto, ha surgido un creciente interés por identificar moléculas capaces de reflejar de manera temprana y sensible los cambios inducidos por las intervenciones, permitiendo aproximarse a los procesos biológicos subyacentes.

Recientemente, perfiles de expresión sanguínea de miRNAs circulantes han sido descritos en condiciones de obesidad y DMT2 (77, 193). Los miRNAs circulantes son una moléculas que participan en la regulación de genes (105), actuando como moduladores post-transcripcionales clave en rutas metabólicas involucradas en la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la disfunción adipocitaria. Debido a su estabilidad en sangre y a su capacidad para reflejar alteraciones tisulares sistémicas, los miRNAs se consideran candidatos prometedores para el estudio de los mecanismos moleculares influenciados por intervenciones nutricionales, físicas o quirúrgicas.

Este tipo de biomarcadores mínimamente invasivos podrían ser utilizados para identificar y rastrear cambios metabólicos después de una intervención integral de un individuo obeso(114). Por lo anterior, el objetivo de este capítulo es: Evaluar el efecto de un programa multidisciplinar de reducción de peso en mujeres obesas sobre los niveles de miRNA circulantes asociados con resistencia a la insulina.

6.3 MATERIALES Y MÉTODOS

6.3.1 Tipo de estudio

Cohorte dinámica

6.3.2 Población y muestra

Mujeres adultas obesas que asistieron a un programa de reducción de peso en un hospital de III – IV nivel de la ciudad de Cali como potenciales candidatas a cirugía bariátrica fueron invitadas a participar durante el periodo mayo 2022 – junio de 2023. Se excluyeron pacientes con presencia de comorbilidades como hipotiroidismo, diabetes o hipertensión; trastornos psicológicos o enfermedades mentales en tratamiento; antecedentes de cirugía bariátrica distinta a Sleeve gástrico o bypass; dislipidemia que requirieron tratamiento farmacológico; también fueron excluidas aquellas con necesidad de reintervención quirúrgica con hospitalización prolongada; imposibilidad de obtener todas las muestras sanguíneas; lesiones osteomusculares que limitaron la actividad física; permanencia en el programa menor a 3 o mayor a 5 meses, o abandono o exclusión del programa de reducción de peso.

Las pacientes eran captadas de la consulta de cirugía bariátrica y en el servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Universitario del Valle (figura 3), y fueron seguidas prospectivamente. Se recolectaron muestras sanguíneas y se realizaron mediciones antropométricas al inicio del programa, luego de tres meses de ejercicio y posterior a cirugía de gastrectomía subtotal.

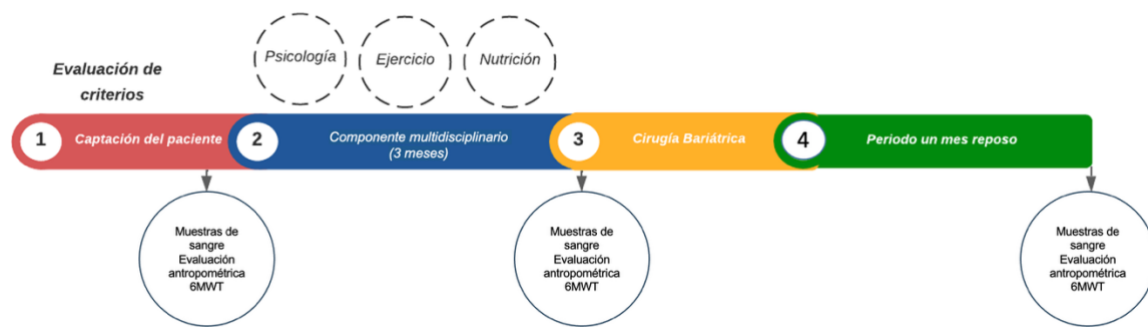


Figura 3. Seguimiento de la cohorte de estudio

Las participantes que aceptaban participar en el estudio se les realizaban las mediciones: antes de la intervención multidisciplinaria (paso 2), antes de la cirugía (paso 3) y un mes después de la cirugía (paso 4).

6.3.3 Materiales o instrumentos

6.3.3.1 Programa de reducción de peso

El programa de obesidad del Hospital Universitario del Valle realiza un abordaje multidisciplinario e individualizado orientado a generar cambios comportamentales, reducir el peso y controlar las enfermedades coexistentes para mejorar el bienestar y la participación de los pacientes, en general está estructurado en tres componentes:

- Un abordaje con ejercicio con frecuencia de tres días a la semana e Intensidad del entrenamiento inicial moderada ($40\% - <60\% \text{ VO}_2$ o FC_{max}). La progresión a una intensidad de ejercicio más vigorosa ($\geq 60\% \text{ VO}_2$ o FC_{max}) se realiza por lo general, a partir de la segunda semana y se mantiene durante todo el periodo de intervención. El modo primario de ejercicio fueron actividades aeróbicas e interválicas que involucraron grandes grupos musculares como: banda sin fin, cicloergometría de miembros superiores e inferiores y elíptica. Se utilizaron además ejercicios interválicos con pesas como parte del entrenamiento de fuerza, con una duración de 60 minutos diarios y un promedio semanal de 180 minutos. Un componente de flexibilidad fue introducido al final de cada sesión con estiramientos de grupos musculares grandes con periodos de tiempo superiores a los 15 segundos.

- Un abordaje nutricional el cual consistía en un periodo pre-operatorio: con una ingesta diaria entre 1200 - 1500 K/cal de una dieta baja en azúcar, libre de grasas y normoproteica y un periodo postoperatorio individualizado en cuatro fases: la primera fase consta de dieta líquida clara por 1 a 2 días con suplemento multivitamínico y proteico, la segunda de una dieta líquida completa con suplemento multivitamínico y proteico (proteína 90 - 100gr proteína/día, carbohidratos < 130 gr/día, grasas > 20 gr/día), la tercera de dieta semi-blanda sin suplemento proteico y con multivitamínico y la cuarta la dieta es sólida, manteniendo máximo de 1000 Kcal/día, hasta el primer año luego de la cirugía.
- Por último, un abordaje psicológico por personal propio de la institución fue llevado a cabo basado en un acompañamiento individual por medio de entrevista semiestructurada, donde el diálogo está orientado a conocer el estado mental actual del paciente, su historia de vida y la posible relación con la obesidad, estilos de vida, hábitos alimenticios, físicos, y en general creencias frente a la alimentación y a su sobrepeso. El enfoque se considera individualizado, pero en general, se direcciona a intervenir la depresión y ansiedad, las cuales son condiciones prevalentes en este tipo de pacientes e inciden principalmente en la adherencia terapéutica y por ende en la consecución de las metas planteadas en el proceso de pérdida de peso.

6.3.3.2 Evaluación antropométrica

- El peso fue medido usando una báscula Seca automática mod.761 de esfera, fuerza 150 Kg, división 1000 g, clase IIII, para la talla se utilizó un tallímetro de fijación a la pared seca modelo 206. El perímetro abdominal y de cadera se midieron con una cinta métrica. La composición corporal se realizó en horas de la mañana en ayuno o 2 horas después de la última comida mediante un equipo portátil de impedanciometría bioeléctrica multifrecuencia marca Inbody 270. (Figura 4)



Figura 4. Evaluación antropométrica

Protocolo de evaluación antropométrica mediante análisis de composición corporal con bioimpedancia eléctrica y tallímetro.

6.3.3.3 Muestras de sangre y procesamiento

Las muestras de sangre fueron tomadas con un período de ayuno de mínimo 10 horas, a cada participante se le tomaron 3 muestras de sangre (5 ml cada una), una en tubo con anticoagulante EDTA para la determinación de miRNAs, un tubo sin aditivo para las determinaciones de perfil lipídico, insulina y las determinaciones de glucosa se tomaron en un tubo con ACD. Adicionalmente, a las participantes se le dio una carga oral de glucosa (75 mg de glucosa) y dos horas después se tomó una nueva muestra de sangre. Todos los procedimientos de toma se realizaron de acuerdo al protocolo institucional del laboratorio clínico del Hospital Universitario del Valle.

Las muestras obtenidas para perfil lipídico, insulina y glucosa se almacenaron de forma inmediata a 4 °C; la separación del suero se realizó dentro de los siguientes 30 minutos mediante centrifugación a 4000 rpm durante 10 min, y posteriormente se conservaron a -70 °C hasta su análisis. Las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol total

(CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (C-HDL) y colesterol LDL (C-LDL) se realizaron en un sistema integrado de química seca Vitros® XT 7600 (QuidelOrtho). La insulina sérica se cuantificó en un analizador automatizado de inmunoquimioluminiscencia, Architect i2000SR (Abbott Diagnostics).

El tubo para la determinación de miRNAs fue almacenado a 4° C y posteriormente trasladado al laboratorio de bioquímica del postgrado de la Universidad del Valle para su procesamiento.

6.3.3.4 Extracción de mi miRNAs

Las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 rpm/10 min a 4 °C, y se tomaron dos alícuotas de 1.5 ml del plasma, las cuales fueron almacenadas a -70 °C hasta su procesamiento para la obtención de los microRNA seleccionados.

La extracción de RNA total a partir de plasma se realizó utilizando el kit MiRNeasy (Qiagen®) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Brevemente, las muestras (200 µL) fueron tratadas con 1000 µL Qiazol para la lisis, incubadas a temperatura ambiente por 5 minutos. Posteriormente se adicionó cloroformo en proporción 1:1 respecto al volumen de muestra y se realizó centrifugación a 12.000 g durante 15 minutos a 4 °C para inducir separación de fases. La fase acuosa, correspondiente al RNA, fue cuidadosamente recuperada (500 µL aproximadamente), mezclada con etanol y transferida a una columna de sílica para su purificación. El RNA fue eluido con 14 µL de agua libre de RNAsa y almacenado a -70 °C hasta su análisis. La cuantificación y evaluación de la calidad del RNA extraído se realizó mediante el espectrofotómetro NanoDrop 2000. Se utilizaron las muestras que cumplieron con los siguientes parámetros: relación 260/280 $\geq$ 1.8 y relación 260/230 $\geq$ 1.4

6.3.3.5 Cuantificación de los miRNAs

El RNA extraído fue normalizado a una concentración de 6 ng/μL. En total 18 ng de RNA fueron convertido a DNA (cDNA) mediante una retrotranscripción (RT) múltiple usando ensayos TaqMan™ MicroRNA y el kit TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription (Thermo scientific). Para esto, se preparó un pool de primers RT usando 10 μL de cada primer (5X) (miR-122, miR-320b, miR-192, miR-197, miR-342-3p, miR-19b, miR-148a, miR-505* e ipu-miR-155) y 910 μL de tampón TE 1X. La concentración final de cada primer fue 0.05X. La mezcla de reacción (15 μL) incluyó 6 μL del pool de primers 0.3 μL de dNTPs 100 μM, 3 μL de MultiScribe™ Reverse Transcriptase 50 U/μL, 1.5 μL de reverse transcription buffer 10X, 0.19 μL de inhibidor de RNasa (20 U/μL), 1 μL de agua libre de nucleasas y 3 μL de muestra. La RT se realizó en el termociclador Benchmark TC9639 bajo las siguientes condiciones: 16 °C x 30 minutos, 42 °C x 30 minutos, seguido de una incubación a 85 °C x 5 minutos para detener la reacción y mantenimiento a 4 °C. El cDNA obtenido fue diluido 1:3 con agua libre de RNAsas y almacenado a -20°C hasta su procesamiento.

La cuantificación de los miRNAs circulantes se realizó mediante PCR digital (dPCR) en el sistema QuantStudio™ Absolute Q™ Digital PCR (Thermo Fisher Scientific®). Este equipo emplea tecnología de partición en placas microfluídicas (MAP16), donde el volumen total de reacción se distribuye automáticamente en más de 20.000 microcámaras individuales, cada una actuando como un ensayo independiente. En cada microcámara puede o no encontrarse el miRNA objetivo, lo que permite posteriormente la clasificación binaria (positiva/negativa) y el cálculo absoluto de copias/μL, sin necesidad de curvas estándar.

Para cada reacción se preparó un volumen final de 10 µL, compuesto por 2 µL de Absolute Q DNA Digital PCR Master Mix (5X), 0,5 µL del ensayo TaqMan™ miRNA específico (20X), 2,5 µL de agua libre de nucleasas y 5 µL de cDNA. La mezcla se homogenizó mediante vortex y se cargaron 9 µL por pozo de la placa MAP16, seguidos de 15 µL de Buffer de Aislamiento Absolute Q para garantizar la correcta partición de la muestra. Fueron utilizados las sondas descritas en la tabla 6.

Tabla 6. Identificadores y números de ensayo de los miRNAs analizados

Descripción del miRNA maduro	Identificador miRBase	Numero de ensayo (Assay ID) plataforma Thermo Fisher Cientific
hsa-miR-122	MI0000442	002245
hsa-miR-320b	MI0003776	002844
hsa-miR-192	MI0000234	000491
hsa-miR-197	MI0000239	000497
hsa-miR-342-3p	MIMAT0000753	002260
hsa-miR-19b	MI0000074	000396
hsa-miR-148a	MI0000253	000470
hsa-miR-505	MI0003190	002087
ipu-miR-155*	MI0000681	467534_mat
* El miRNA ipu-miR-155 fue empleado como control endógeno para la normalización de la expresión.		

Las amplificaciones se corrieron usando el siguiente protocolo: pre-calentamiento: 96 °C durante 10 minutos, seguido de 40 ciclos: desnaturalización a 96 °C por 5 segundos y una fase de alineamiento/extensión a 60 °C durante 15 segundos. La lectura de fluorescencia se realizó al finalizar el protocolo. Los datos fueron procesados con el software Absolute Q, el cual aplica algoritmos de control de calidad e inteligencia artificial para minimizar falsos positivos y negativos y asegurar la reproducibilidad.

6.3.3.6 Normalización de la expresión de miRNAs circulantes

La expresión absoluta de cada miRNA circulante se expresó como copias/ μ L. La expresión relativa para cada miRNA fue cuantificada respecto al ipu-miR-155 utilizado como normalizador interno. La expresión relativa se calculó mediante la relación directa:

$$\text{Expresión relativa miRNA} = \frac{\text{Copias}/\mu\text{L del miRNA de interés}}{\text{Copias}/\mu\text{L del ipu - miR - 155}}$$

Los análisis estadísticos se realizaron sobre los valores relativos obtenidos para cada momento de evaluación.

6.3.4 Análisis *in silico* de rutas de señalización

Con el fin de explorar los posibles mecanismos moleculares asociados a los miRNAs que presentaron modificaciones en su expresión después de intervención, se realizó un análisis funcional *in silico* empleando la plataforma DIANA-miRPath v4.0(194).

El análisis se efectuó en la especie Homo sapiens, utilizando la anotación de miRNAs de miRBase v22.1. Como fuente principal de interacciones se seleccionó TarBase v8.0 (Direct, validated targets), y en los casos en los que no se encontraron interacciones significativas se habilitó la búsqueda secundaria en miRTarBase 2022 (Strong evidence). No se incluyeron interacciones con lncRNAs, dado que la evidencia funcional y validada de estas interacciones es aún limitada y heterogénea en comparación con las interacciones miRNA-mRNA, lo cual restringe su utilidad para análisis de enriquecimiento robustos. Para el enriquecimiento funcional se seleccionó la base de datos KEGG pathways, aplicando tres enfoques analíticos: Genes Unión, Genes Intersección y Vías de Unión. En cada caso, se calcularon las vías enriquecidas mediante prueba exacta de Fisher, con corrección de múltiples comparaciones por Benjamini-Hochberg False

Discovery Rate ($FDR \leq 0,05$). Se estableció un mínimo de tres genes por término para ser considerado en el análisis.

El método de Genes Unión (Genes Union) se usó para integrar el conjunto de todas las dianas de cada miRNAs, mientras que Genes Intersección (Genes intersection) consideró únicamente las dianas compartidas entre ambos. Por su parte, Vías de Unión (Pathways Union) integró la información a nivel de rutas completas, resaltando aquellas en las que los dos miRNAs coincidían. Finalmente, los resultados fueron exportados en formato Excel y representados mediante gráficos de barras y diagramas jerárquicos de agrupamiento generados por la propia plataforma.

6.3.5 Análisis Estadístico

El análisis comparó el comportamiento de diez pacientes en tres momentos del estudio, inicial, post-ejercicio y post-quirúrgico. La normalidad de las variables continuas fue estudiada con el test de Shapiro Wilk de acuerdo a la cantidad de datos y se reportaron como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos inter-cuartiles. El test de Friedman fue utilizado para evaluar diferencias estadísticas entre los tres momentos del estudio (inicial, post-ejercicio y post-quirúrgico), mientras que el test de rangos de Wilcoxon se utilizó para comparar entre cada momento (inicial vs post-ejercicio, post-ejercicio vs post-quirúrgico e inicial vs post-quirúrgico). Se consideró como significativo un valor $p \leq 0.05$. Independientemente de la significancia estadística, el estadístico Kendall's W fue utilizado para establecer la medida del tamaño del efecto donde se consideró tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,11 a 0,30: moderado; 0,31 a 0,50: grande; por encima 0,70+: muy grande. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 30.0.

6.3.6 Consideraciones éticas

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio fue clasificado con riesgo mínimo y cumple con las disposiciones de la Declaración de Helsinki. Este estudio contó con los siguientes avales: Comité de Ética Humana de la Universidad Santiago de Cali según lo consigna el acta de la sesión del 14 de abril 2023, Comité de Ética en Investigación en Salud de la Universidad del Valle según acta 012-022 y del Comité de ética en Investigaciones del Hospital Universitario del Valle según el número de respuesta 200035382022, este último, sitio donde fueron reclutados los pacientes. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

7. RESULTADOS

En total, dieciséis pacientes fueron seguidas prospectivamente; sin embargo, cuatro participantes decidieron voluntariamente no continuar en el programa tras la evaluación inicial y fueron excluidas del análisis longitudinal. Asimismo, dos participantes fueron descartadas debido a que sus muestras biológicas no conservaron las condiciones de integridad necesarias para el análisis molecular. En consecuencia, el análisis final incluyó diez pacientes, de las cuales únicamente cinco alcanzaron el momento quirúrgico, debido a limitaciones administrativas relacionadas con la autorización del procedimiento por parte de sus aseguradoras de salud.

7.1 Comportamiento antropométrico de acuerdo al momento del estudio.

Los participantes presentaron disminución del peso corporal y el IMC entre los tres momentos del estudio ($p = 0,015$), con la mayor disminución posterior a la cirugía y con un tamaño del efecto muy grande (Kendall's $W = 0,84$ para ambas variables) (figuras 5 y 6). El perímetro de cintura presentó una variación no significativa ($p = 0,061$), pero con un tamaño del efecto muy grande ($W = 0,93$). Las variables de perímetro de cadera, masa magra, masa grasa y tasa metabólica basal (TMB) aunque disminuyeron como era de esperarse, no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Sin embargo, el tamaño del efecto fue muy grande para todas ellas (masa magra ($W = 1,00$), TMB ($W = 1,00$), masa grasa ($W = 0,75$) y perímetro de cadera ($W = 0,75$)) (ver Tabla 7).

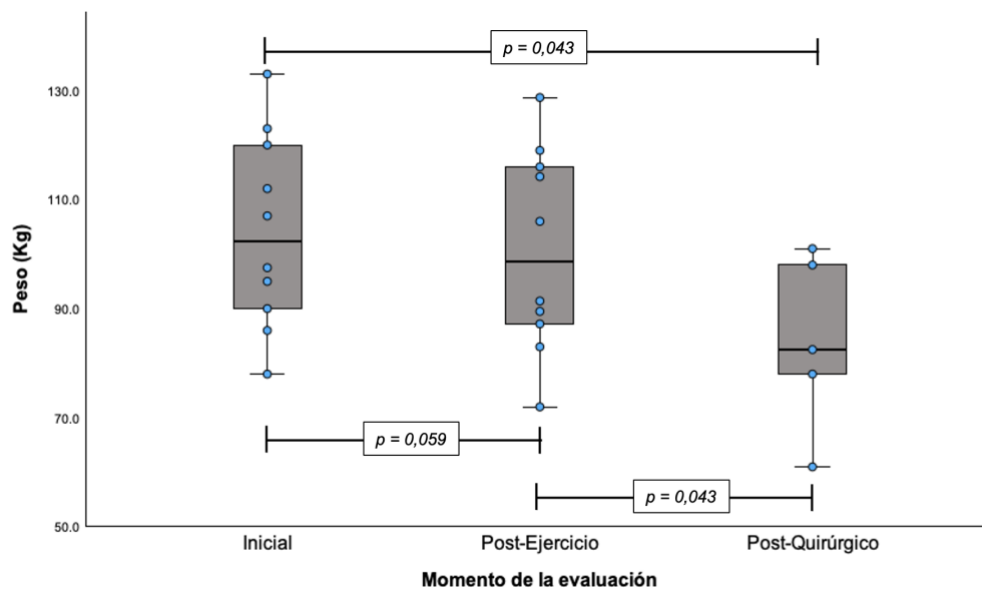


Figura 5. Comportamiento del peso en el seguimiento

Distribución del peso corporal inicial, luego 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se observó una disminución significativa del peso entre el momento inicial y post-quirúrgico, así como entre el momento post-ejercicio y post-quirúrgico ($p = 0,043$). La reducción durante la fase de ejercicio mostró una tendencia hacia la significancia estadística ($p = 0,059$). Las líneas representan la mediana y el rango intercuartil; los puntos indican valores individuales por participante.

Tabla 7: Parámetros Antropométricos

Variables	n	Inicial	n	Post-ejercicio	n	Post-quirúrgico	Valor p	Kendall's W
Talla (cm)	10	158 (151,8 - 164)						
Edad (años)	10	39,5 (27,3 - 47,5)						
Peso (Kg)	10	102,2 (88,8 - 121,2)	10	98,7 (86,1 - 116,8)	5	82,5 (69,5 - 99,6)	0,015 ‡	0,84
IMC (kg/m²)	10	40,6 (36,8 - 45,8)	10	40,1 (35,9 - 44,4)	5	33,4 (30,3 - 35,4)	0,015 ‡	0,84
Cintura (cm)	9	117 (112-126)	7	120 (110,5 - 121)	5	106 (95 - 110)	0,061	0,93
Cadera (cm)	7	124 (121,5 - 133,5)	7	136 (127 - 138)	5	120 (119 - 127)	0,223	0,75
Masa Magra (Kg)	9	27,6 (26 - 30,5)	8	28,5 (26,5 - 30,4)	4	25,3 (21,9 - 26)	0,135	1,00
Masa Magra (%)	9	28,8 (26,9 - 29)	8	26,7 (26,3 - 29,4)	4	28,2 (26 - 30,5)	0,607	0,25
Masa Grasa (Kg)	9	45,3 (43,6 - 57,8)	8	56,2 (44,5 - 61,2)	4	44,5 (31,3 - 52,6)	0,223	0,75
Masa Grasa (%)	9	48,6 (47,6 - 51,3)	7	51,7 (47,4 - 52,4)	4	48,8 (43 - 52,7)	0,607	0,25
TMB (Kcal/día)	9	1443 (1387 - 1546)	7	1517 (1428 - 1545)	3	1390 (1369 - 1391)	0,135	1,00

Los valores muestran la mediana y el rango intercuartil de cada una de las variables. El valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo. IMC: índice de Masa Corporal Inicial. TMB: Tasa Metabólica Basal. El símbolo ‡ establece una diferencia significativa entre los tres momento del estudio: inicial vs post-ejercicio, post-ejercicio vs post-quirúrgico e inicial vs post-quirúrgico. Kendall's W = tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,30: moderado; 0,50+: grande; 0,70+: muy grande

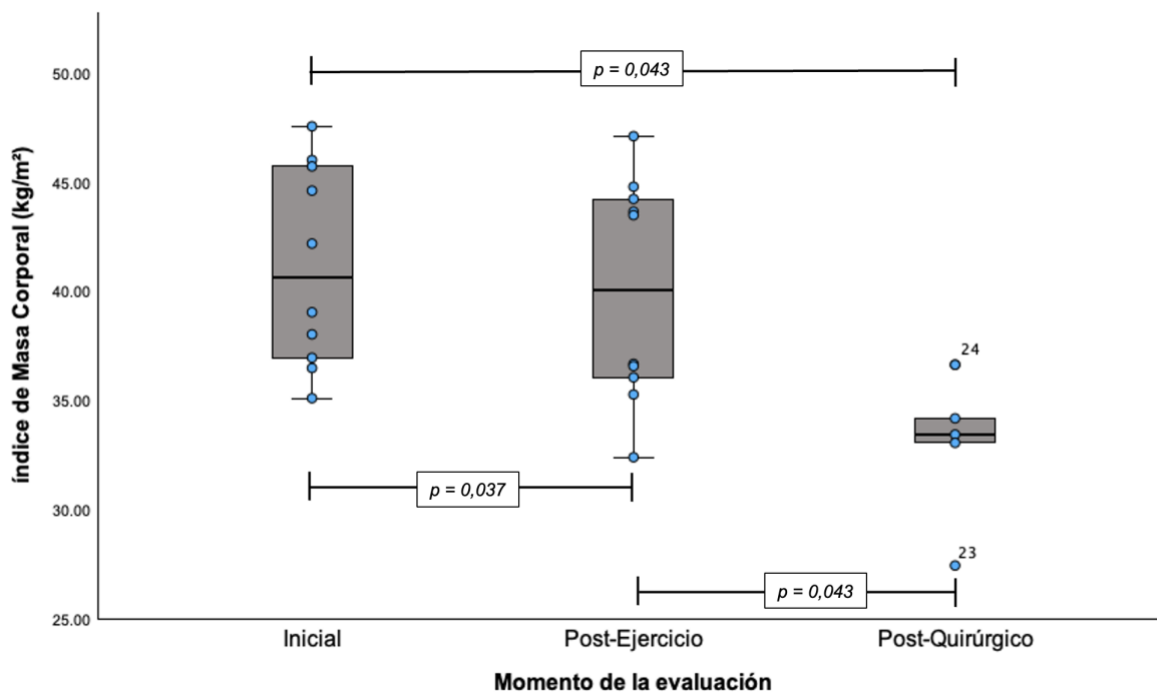


Figura 6. Comportamiento del IMC en el seguimiento

Distribución del índice de masa corporal (IMC) en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se observó una reducción significativa del IMC entre los momentos inicial y post-quirúrgico, así como entre el post-ejercicio y post-quirúrgico ($p = 0,043$). La disminución durante la fase de ejercicio mostró significancia estadística ($p = 0,037$). Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, mientras que los puntos corresponden a valores individuales de cada participante.

7.2 Parámetros del metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina de acuerdo al momento del estudio.

La concentración de insulina en ayunas (Insulina Pre) mostró un descenso estadísticamente significativo entre el momento post-ejercicio y el post-quirúrgico y el inicial y el post-quirúrgico ($p = 0,04$) y ($p = 0,042$) respectivamente (figura 7 – tabla 8), con un tamaño del efecto muy grande (Kendall's $W = 0,76$). El índice HOMA-IR y la insulina post-carga presentaron $p > 0,05$, pero tamaños del efecto grandes ($W = 0,52$ y $W = 0,77$, respectivamente). Las concentraciones de glucosa en ayunas y post-carga no presentaron diferencias significativas ($p = 0,819$ y $p = 0,264$, respectivamente), con tamaños del efecto bajo ($W = 0,04$) y moderado ($W = 0,44$).

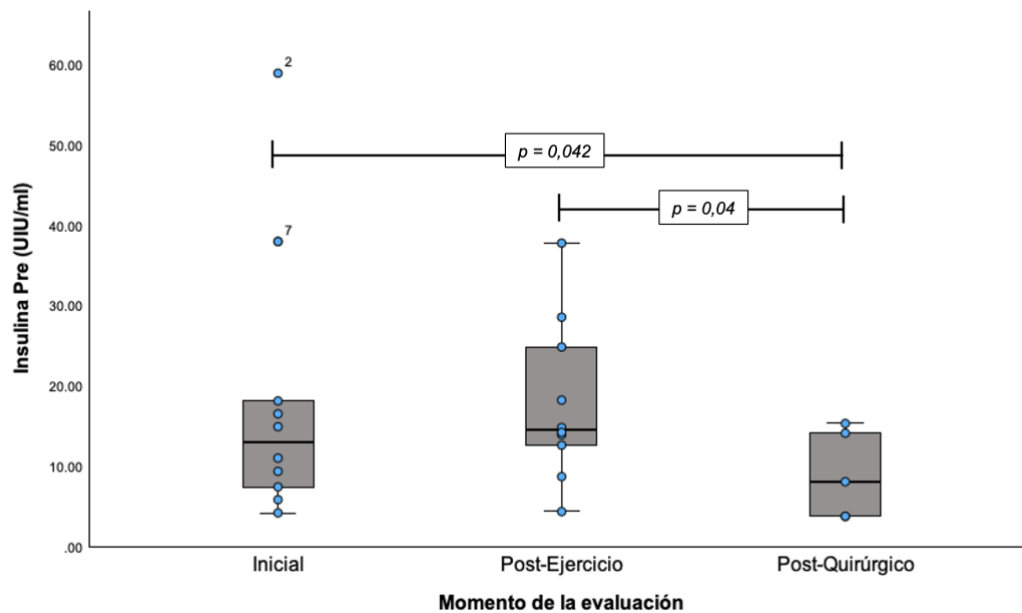


Figura 7. Concentraciones de Insulina en ayuno en el seguimiento

Distribución de los niveles de insulina en ayunas en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se observó una reducción significativa de los niveles de insulina en ayunas al comparar el momento inicial con el post-quirúrgico ($p = 0,042$), así como entre el momento post-ejercicio y post-quirúrgico ($p = 0,040$). Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, y los puntos corresponden a los valores individuales de cada participante.

Tabla 8: Parámetros del metabolismo de la glucosa en tres momentos del seguimiento

Variables	n	Inicial	n	Post-ejercicio	n	Post-quirúrgico	Valor p	Kendall's W
Glucosa Pre (mg/dl)	10	99 (80 - 110)	10	93,5 (87 - 98)	5	90 (88 - 92)	0,819	0,04
Glucosa Post (mg/dl)	9	116 (97 - 127)	9	107 (98 - 127)	5	95 (91 - 96)	0,264	0,44
Insulina Pre (UIU/ml)	10	13,1 (7,5 - 18,2)	10	14,6 (12,7 - 24,9)	5	8,2 (3,8 - 14,2)	0,022 §	0,76
Insulina Post (UIU/ml)	8	41,4 (23,5 - 116,6)	9	59,5 (38,4 - 73,2)	5	5,2 (4,4 - 5,3)	0,097	0,77
HOMA-IR	10	3,5 (1,7 - 7,5)	10	4 (2,9 - 6)	5	1,8 (0,9 - 3,2)	0,074	0,52

Los valores muestran la mediana y el rango intercuartil de cada una de las variables. El valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo. Los valores del índice HOMA-IR se obtuvieron de la formula = [glucosa en ayunas (mg/dL) × insulina en ayunas (μU/L)]/405. Pre: Valores registrados en ayuno. Post: Valores registrados luego de dos horas de una carga de glucosa de 75 gr. El símbolo § establece una diferencia significativa entre dos momento del estudio: post-ejercicio vs post-quirúrgico e inicial vs post-quirúrgico. Kendall's W = tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,30: moderado; 0,50+: grande; 0,70+: muy grande

7.3 Comportamiento del perfil lipídico de acuerdo al momento del estudio

Se registraron datos completos del perfil lipídico en todos los participantes en los tres momentos del estudio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó en conjunto los tres momentos del estudio en los niveles de C-HDL ($p = 0,015$; Kendall's $W = 0,84$) y C-LDL ($p = 0,041$; $W = 0,64$), con tendencia al aumento entre el momento inicial y el post-ejercicio, pero con reducción luego del post-quirúrgico. Además, ambas variables con tamaños del efecto muy grande y grande, respectivamente (figuras 8 y 9). Las demás variables (colesterol total, VLDL y triglicéridos) no mostraron diferencias significativas ($p > 0,05$) y presentaron tamaños del efecto bajo o pequeño ($W \leq 0,28$). (Tabla 9).

Tabla 9: Parámetros del metabolismo lipídico en tres momentos del seguimiento

Variables	<i>n</i>	Inicial	<i>n</i>	Post-ejercicio	<i>n</i>	Post-quirúrgico	Valor <i>p</i>	Kendall's <i>W</i>
Colesterol Total (mg/dl)	10	153 (124 - 179)	10	162,5 (149 - 213)	5	151 (136 - 161)	0,241	0,28
HDL (mg/dl)	10	39 (28 - 41)	10	53,5 (40 - 58)	5	50 (33 - 50)	0,015 §	0,84
LDL (mg/dl)	10	79,7 (64,3 - 107,1)	10	94,3 (79,6 - 134,1)	5	80,4 (77,4 - 85,9)	0,041 §	0,64
VLDL (mg/dl)	10	26,4 (20,4 - 36,6)	10	27,9 (15,6 - 37,4)	5	18,2 (17,4 - 20,2)	0,819	0,04
Triglicéridos (mg/dl)	10	128 (102 - 135)	10	139,5 (78 - 187)	5	91 (87 - 101)	0,819	0,04

Los valores muestran la mediana y el rango intercuartil de cada una de las variables. El valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo. HDL: Lipoproteína de alta densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. El símbolo § establece una diferencia significativa entre dos momento del estudio: inicial vs post-ejercicio y post-ejercicio vs post-quirúrgico. El símbolo § establece una diferencia significativa entre dos momento del estudio: post-ejercicio vs post-quirúrgico e inicial vs post-quirúrgico. Kendall's W = tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,30: moderado; 0,50+: grande; 0,70+: muy grande

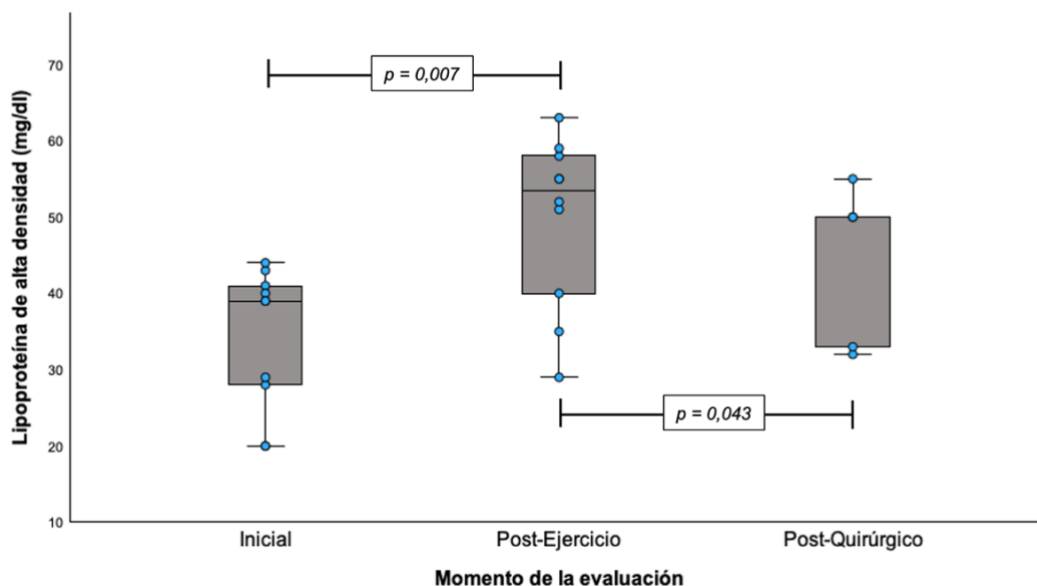


Figura 8. Concentraciones de HDL en el seguimiento

Distribución de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se observó un incremento significativo en los niveles de HDL entre el momento inicial y el post-ejercicio ($p = 0,007$), seguido de una reducción significativa al comparar los momentos post-ejercicio y post-quirúrgico ($p = 0,043$). Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, y los puntos corresponden a los valores individuales de cada participante.

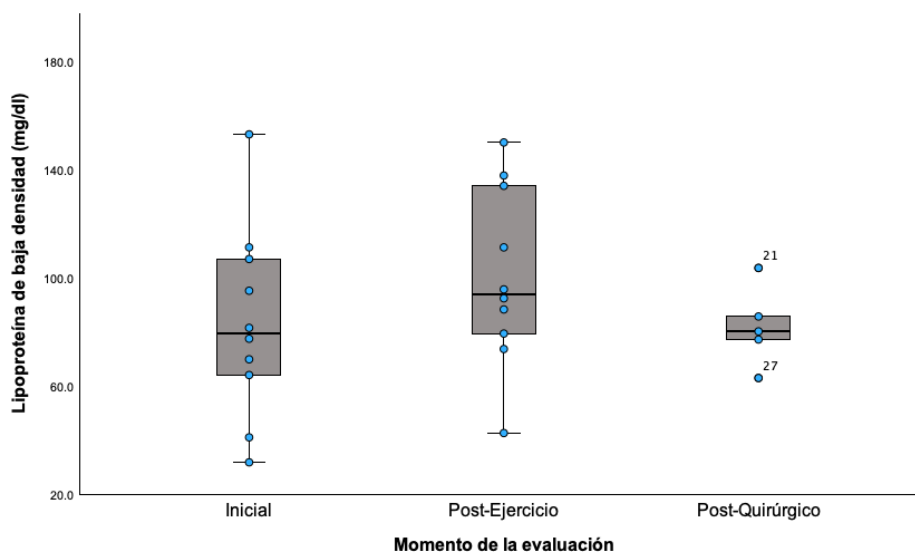


Figura 9. Concentraciones de LDL en el seguimiento

Distribución de los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, y los puntos corresponden a los valores individuales de cada participante. Las comparaciones estadísticas entre los momentos de evaluación se muestran en el texto de resultados.

7.4 Comportamiento de los parámetros del 6MWT de acuerdo al momento del estudio

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas del 6MWT (distancia recorrida, % predicho de Capodaglio, METs y VO₂ indirecto), con valores de p entre 0,607 y 0,867. Los tamaños del efecto calculados mediante Kendall's W oscilaron entre 0,07 y 0,25, indicando efectos nulos o pequeños (Tabla 10).

Tabla 10: Parámetros del 6MWT en tres momentos del seguimiento

Variables	<i>n</i>	Inicial	<i>n</i>	Post-ejercicio	<i>n</i>	Post-quirúrgico	Valor p	Kendall's W
Distancia Recorrida 6MWT (mts)	10	517 (492 - 555)	5	558 (453 - 569)	5	540 (513 - 552)	0,867	0,07
Predicho Capodaglio (%)	10	95,4 (91,4 - 99,1)	5	96,3 (89,9 - 98,1)	5	87,7 (83,9 - 98,9)	0,607	0,25
METs (ml de O ₂ /kg x min)	10	3,5 (3,3 - 3,6)	5	3,7 (3,2 - 3,7)	5	3,6 (3,4 - 3,6)	0,607	0,25
VO ₂ Indirecto (ml/Kg/min)	10	12,1 (11,7 - 12,8)	5	12,8 (11,1 - 13)	5	12,5 (12,1 - 12,7)	0,867	0,07

Los valores muestran la mediana y el rango intercuartil de cada una de las variables. El valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo. 6MWT: Test de la caminata de los seis minutos. METs: Equivalente metabólico. VO₂: Consumo de oxígeno. Kendall's W = tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,30: moderado; 0,50+: grande; 0,70+: muy grande.

7.5 Expresión de miRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico

La tabla 11 presenta la expresión relativa de ocho miRNAs circulantes evaluados en tres momentos del estudio (tabla 11). En general, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis global de los tres periodos ($p > 0,05$). No obstante, dos miRNAs mostraron cambios significativos entre momentos específicos. El miR-19b evidenció un incremento significativo entre el periodo inicial y el post-ejercicio ($p = 0,015$), con un tamaño del efecto cercano a moderado (Kendall's W = 0,28). Por su parte, el miR-342-3p presentó una tendencia a un cambio significativo entre el periodo post-ejercicio y el post-quirúrgico ($p = 0,08$) pero con un tamaño del efecto pequeño (W = 0,12) (Figuras 10 y 11).

Tabla 11: Expresión relativa de los miRNAs asociados a síndrome metabólico en tres momentos del seguimiento

Variables	n	Inicial	n	Post-ejercicio	n	Post-quirúrgico	Valor p	Kendall's W
miR-122	5	0,89 (0,23 - 2,3)	8	0,42 (0,4 - 0,6)	5	0,12 (0,06 - 0,1)	0,449	0,16
miR-320b	4	1,12 (0,4 - 2,4)	6	1,02 (0,4 - 1,5)	3	0,53 (0,5 - 1,2)	1	0
miR-192	8	0,78 (0,5 - 0,8)	10	0,86 (0,3 - 1,3)	5	0,4 (0,3 - 2,1)	0,449	0,16
miR-197	9	1,79 (0,8 - 4)	10	1,76 (0,76 - 3,1)	5	1,39 (1,2 - 3,3)	0,247	0,28
miR-342-3p	8	2,37 (1,3 - 4,5)	10	6,56 (3,9 - 11,1)	5	7,52 (3,6 - 19,6)	0,549	0,12
miR-19b	9	2,49 (1,8 - 5,8)	10	9,42 (4,7 - 13,4)	5	11,8 (2,6 - 17,8)	0,247 ¶	0,28
miR-148a	2	3,25 (3,1)	7	0,71 (0,39 - 1)	2	0,48 (0,14)	0,223	0,75
miR-505	9	1,62 (0,98 - 3,5)	8	0,70 (0,43 - 1,2)	4	0,44 (0,36 - 1,8)	0,174	0,438

Los valores muestran la mediana y el rango intercuartil o el promedio y la desviación estándar de cada una de las variables. El valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo. Cada miRNA está expresado cp/μL. El símbolo (¶) establece una diferencia significativa ($p = 0,015$) entre el momento Inicial y el post-ejercicio. Kendall's W = tamaño del efecto 0,10: pequeño; 0,30: moderado; 0,50+: grande; 0,70+: muy grande

En los demás miRNAs se identificaron variaciones no significativas a lo largo del seguimiento. El miR-122, miR-197 y miR-505 mostraron una tendencia a la disminución progresiva en los valores de expresión relativa. El miR-192 presentó un ligero aumento en el post-ejercicio respecto al valor inicial, seguido de una disminución en el periodo post-quirúrgico. El miR-320b se mantuvo estable entre los tres momentos evaluados. Finalmente, aunque el miR-148a no alcanzó significancia estadística ($p = 0,223$), presentó el mayor tamaño del efecto observado ($W = 0,75$), lo que sugiere un cambio marcado en su comportamiento tras las intervenciones.

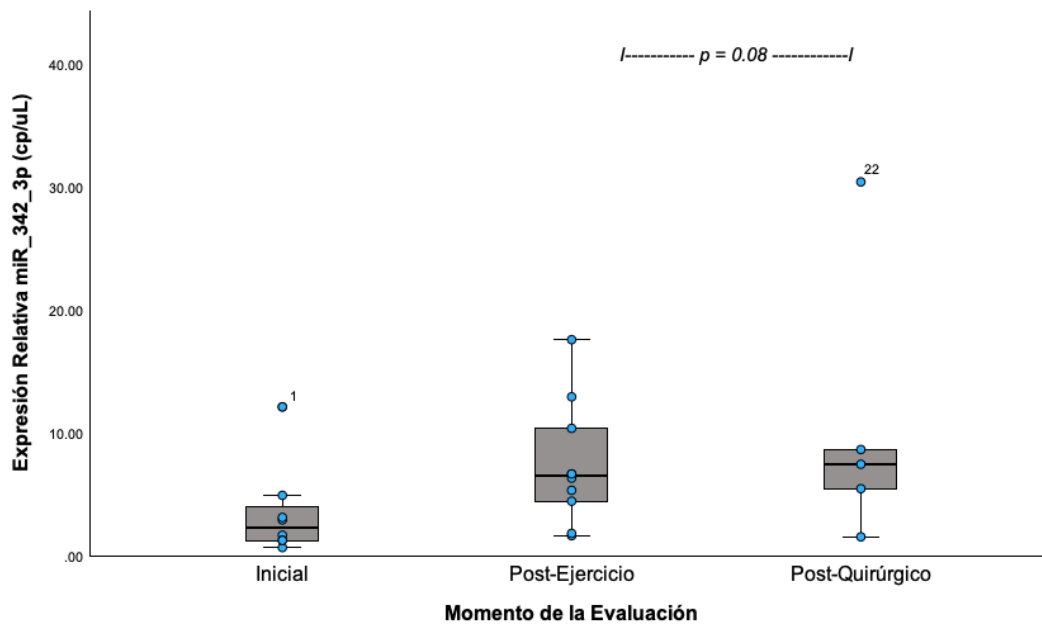


Figura 10. Expresión relativa del miR 342-3p en el seguimiento

Distribución de la expresión relativa del miR-342-3p en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se identificó una tendencia hacia la significancia estadística al comparar los momentos post-ejercicio y post-quirúrgico ($p = 0,08$). Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, y los puntos corresponden a los valores individuales de cada participante.

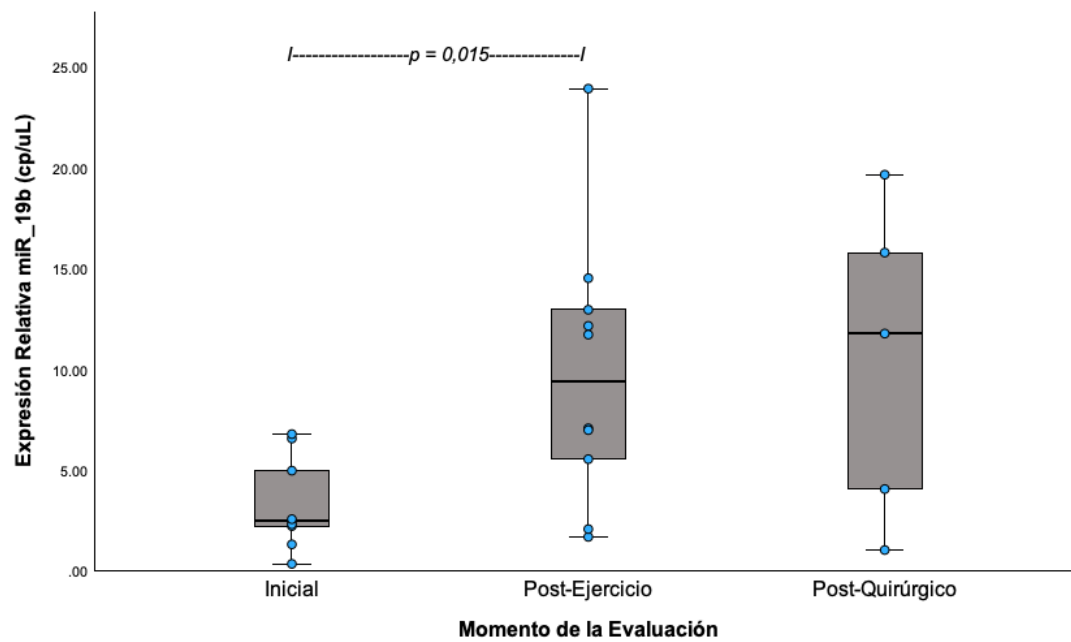


Figura 11. Nivel de expresión del miR 19b en el seguimiento

Distribución de la expresión relativa del miR-19b en los tres momentos de evaluación: inicial, luego de 3 meses de ejercicio supervisado y un mes posterior a cirugía. Se observó una diferencia significativa al comparar los momentos inicial y post-ejercicio ($p = 0,015$). Las cajas representan la mediana y el rango intercuartil, y los puntos corresponden a los valores individuales de cada participante.

7.6 Análisis *in silico* de enriquecimiento funcional

Se seleccionaron los miRNAs hsa-miR-342-3p y hsa-miR-19b-3p. Este último fue elegido específicamente en su brazo 3p, debido a que corresponde a la isoforma madura más reportada y con mayor nivel de evidencia experimental en el contexto de obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. En estudios previos, incluidos una revisión sistemática de nuestro grupo de investigación (61), la variante miR-19b-3p ha demostrado una asociación consistente con la regulación de vías metabólicas y con la modulación de dianas validadas como PTEN, SOCS1 y TNFAIP3, por lo cual se consideró la opción más adecuada para su análisis. Mediante la plataforma DIANA-miRPath v4.0 se identificaron las rutas metabólicas y de señalización asociadas con los miRNAs: hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-342-3p.

Cuando se empleó el método de genes en intersección (dianas compartidas por ambos miRNAs) se evidenciaron 15 vías, dentro de las cuales destacaron: Vía de señalización de la insulina (Insulin signaling pathway), Vía de señalización PI3K–Akt (PI3K-Akt signaling pathway), Vía de señalización FoxO (FoxO signaling pathway), Vía de señalización p53 (p53 signaling pathway), Ciclo celular (Cell cycle) y Senescencia celular (Cellular senescence). Estas rutas están estrechamente relacionadas con la regulación de la homeostasis energética, la proliferación celular y los mecanismos de respuesta al estrés metabólico (Figura 12).

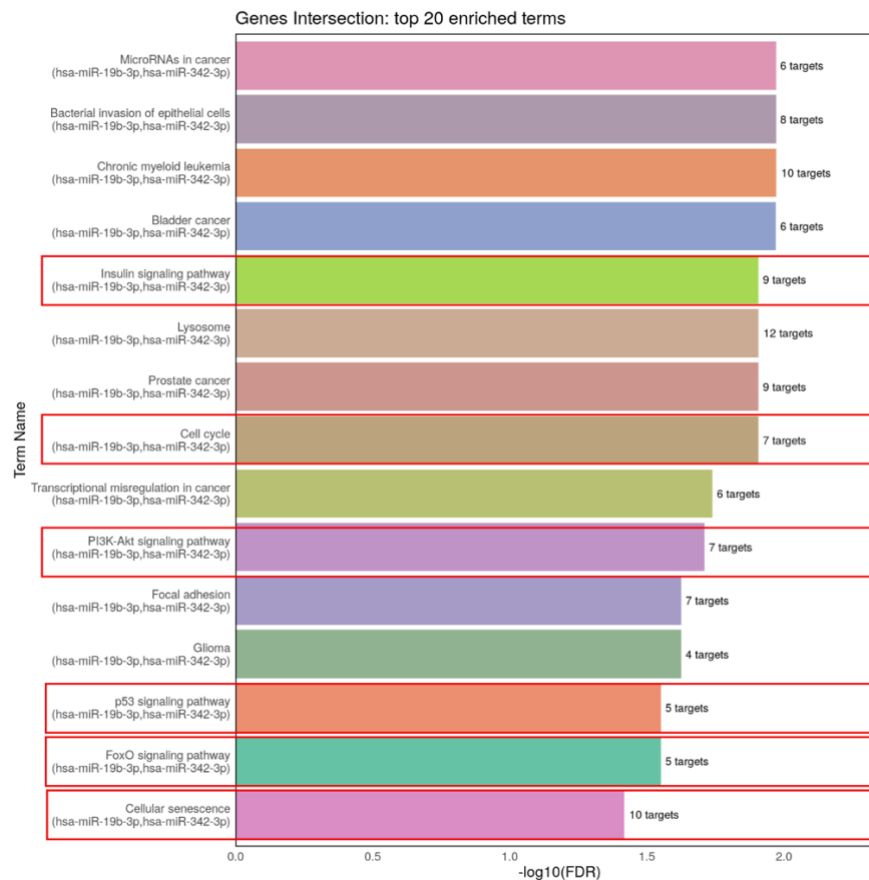


Figura 12. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Genes Intersection

Se muestran las 15 vías más significativas considerando únicamente genes diana compartidos por ambos miRNAs. Resaltan las rutas *Insulin signaling*, *PI3K-Akt signaling*, *FoxO signaling*, *p53 signaling* y *Cellular senescence*, estrechamente relacionadas con la regulación metabólica. Fuente: elaboración propia a partir de DIANA-miRPath v4.0.

El análisis de genes en unión, que incluyó todas las dianas validadas para cada miRNA, reportó más de 20 vías implicadas. Además de algunas previamente señaladas en la figura 12, se identificaron algunas relevantes como: Vía de señalización AGE–RAGE en complicaciones diabéticas (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications), Autofagia (Autophagy), Mitofagia (Mitophagy) y Vía de señalización TGF-β (TGF-beta signaling pathway), las cuales aportan elementos adicionales para explicar fenómenos de inflamación crónica, remodelación tisular y regulación de la sensibilidad a la insulina (figura 13).

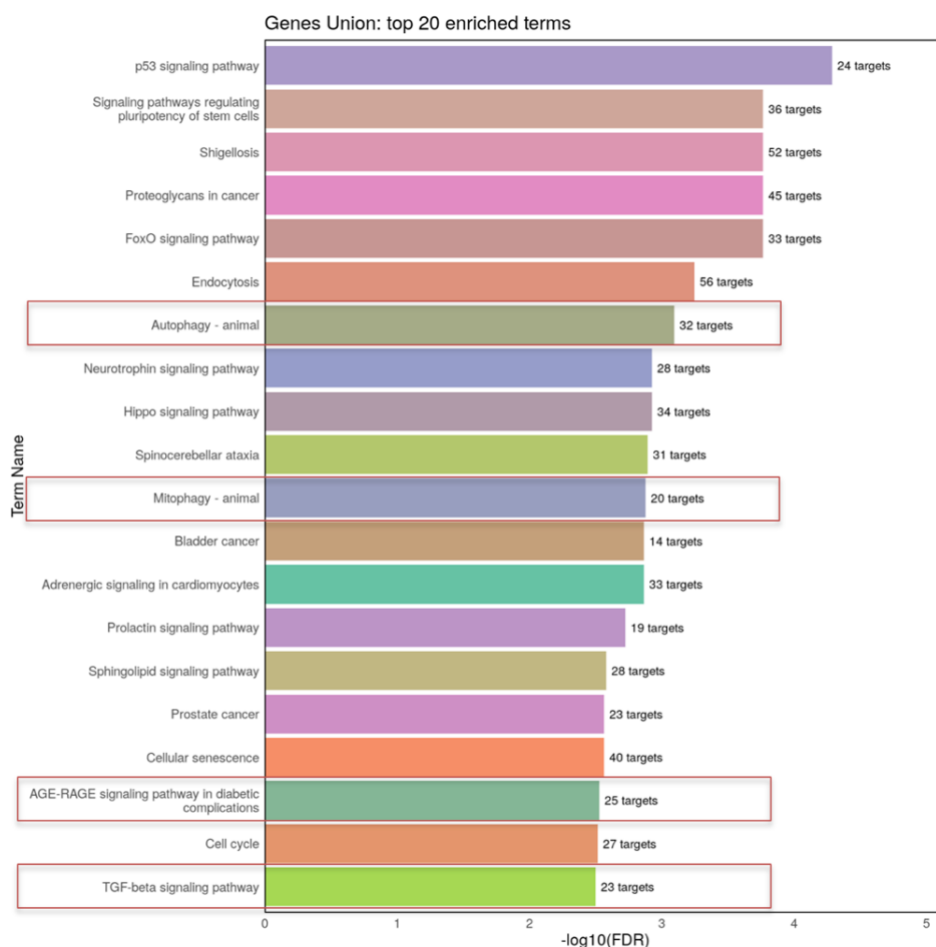


Figura 13. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Genes Unión.

Se muestran las 20 principales vías más significativas identificadas a partir de las dianas combinadas de hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-342-3p. Se resaltan procesos vinculados a metabolismo, proliferación celular y señalización insulínica. Fuente: elaboración propia a partir de DIANA-miRPath v4.0.

Finalmente, el análisis por Pathways union, que integró la contribución de ambos miRNAs (hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-342-3p) a nivel de rutas completas, permitió corroborar su convergencia en procesos centrales como las vías: Vía de señalización p53, Ciclo celular, y Vía de señalización Hippo (Hippo signaling pathway). Estas coincidencias refuerzan la hipótesis de que estos miRNAs participan en la regulación coordinada de la proliferación celular, la respuesta a daño y el equilibrio entre apoptosis y supervivencia celular, procesos relevantes dentro de la fisiopatología de la obesidad y sus cambios luego de una intervención.

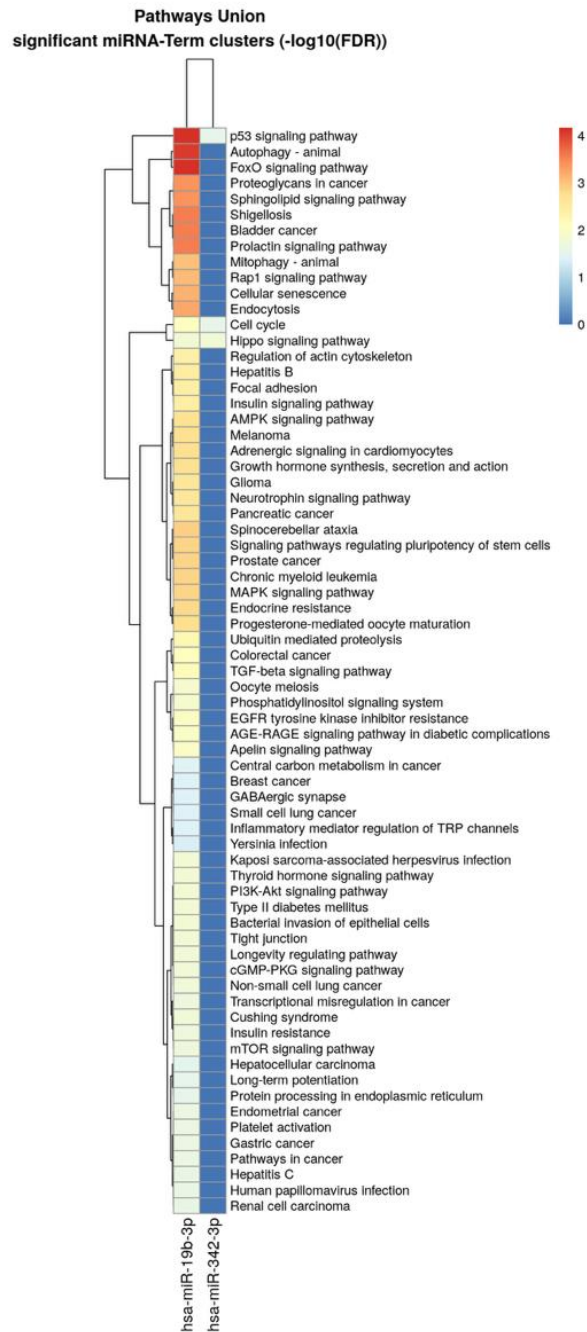


Figura 14. Análisis de enriquecimiento funcional mediante Pathways Union.

Se evidencia los clústeres de vías biológicas compartidas por ambos miRNAs. Entre las más relevantes, se observa la convergencia en p53 signaling, Cell cycle y Hippo signaling pathway, reforzando la participación conjunta de los miR-19b-3p y el 342-3p en mecanismos de regulación de proliferación y homeostasis celular.

En conjunto, los tres enfoques de análisis mostraron una convergencia en rutas claves relacionadas con metabolismo de la glucosa, señalización insulínica, estrés celular y senescencia, aportando solidez a la interpretación de los hallazgos (tabla 12).

Tabla 12: Rutas de señalización y procesos biológicos enriquecidos en los análisis de Genes Union, Genes Intersection y Pathways Union.

Genes Intersection	Term Genes	Target Genes (n)
Insulin signaling pathway	153	7
PI3K-Akt signaling pathway	372	12
FoxO signaling pathway	139	8
p53 signaling pathway	75	6
Cell cycle	129	7
Cellular senescence	219	10
Focal adhesion	213	9
Genes Union	Term Genes	Target Genes (n)
Insulin resistance	153	29
PI3K-Akt signaling pathway	372	54
FoxO signaling pathway	139	33
p53 signaling pathway	75	24
Cell cycle	129	27
Cellular senescence	219	40
Focal adhesion	213	38
Hippo signaling pathway	164	34
Pathways Union	Term Genes	Target Genes (n)
p53 signaling pathway	75	22
Cell cycle	129	22
Hippo signaling pathway	164	25

Rutas de señalización derivadas del análisis in silico. "Term Genes" representa el número total de genes definidos por KEGG para cada vía, mientras que "Target Genes (n)" corresponde al número de genes diana regulados por los miRNAs modulados en el estudio que coinciden con dicha vía. La tabla únicamente reporta las vías KEGG en las que los miRNAs hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-342-3p aparecieron en al menos dos de los tres análisis posibles (genes de intersección, genes de unión o unión de vías).

8. DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran que, luego de una intervención combinada de un programa de reducción de peso que incluyó soporte nutricional, acompañamiento psicológico, ejercicio y cirugía bariátrica, se observaron reducciones consistentes en peso e IMC, así como mejoras significativas en los niveles de insulina en ayuno y variables del perfil lipídico como HDL y LDL, acompañadas de un aumento significativo entre el momento Inicial y el Post-ejercicio en el nivel circulante del miR-19b.

En la literatura, los miR-19b y miR-342-3p han sido asociados de manera exploratoria a procesos metabólicos relacionados con la obesidad, incluyendo resistencia a la insulina y disfunción endotelial. No obstante, los hallazgos son heterogéneos y algunos estudios han reportado cambios en su expresión en contextos de obesidad mientras que otros, describen una expresión estable sin diferencias claras entre grupos (70, 71, 80). Por lo anterior, su papel como biomarcadores diferenciales sigue siendo aun incierto. Sin embargo, la aparente discrepancia entre lo descrito previamente y lo encontrado en nuestra cohorte debe interpretarse a la luz de la naturaleza altamente dependiente del tejido, del estado fisiológico y del momento temporal en que los miRNAs son expresados(57). De hecho, la mayoría de los estudios que reportan una expresión incrementada provienen de diferentes tejidos como hígado, adiposo, músculo o de perfiles circulantes en momentos distintos a los evaluados en nuestro trabajo. En modelos murinos de obesidad, por ejemplo, el miR-342-3p aparece elevado en tejido adiposo y su inhibición protege frente a obesidad y el desarrollo de diabetes, apoyando su rol como regulador pro-adipogénico en contextos de exceso nutricional (195, 196). En este sentido, nuestros hallazgos son compatibles con la hipótesis de que los cambios circulantes post-intervención reflejan un patrón adaptativo que no necesariamente replica la dirección de la expresión tisular descrita en condiciones basales de obesidad.

En segundo lugar, debe considerarse el carácter adaptativo de miR 19b-3p, cuya sobreexpresión en tejido muscular (humano y ratón) mejora la señalización de insulina y la captación de glucosa mediante la supresión del gen PTEN y la activación de la vía de señalización PI3K-Akt. Asimismo, se ha observado que su nivel de expresión aumenta con el ejercicio, pudiendo reflejar un metabolismo oxidativo más eficiente y posiblemente algunas de las mejoras funcionales observadas en nuestros resultados (112, 197). Aunque en nuestro estudio no se evidenciaron cambios significativos en la capacidad aeróbica medida por 6MWT, la modulación temprana de estos miRNAs podría anteceder cambios funcionales posteriores; no obstante, esta interpretación debe considerarse exploratoria y requiere confirmación mediante estudios longitudinales. Cabe aclarar que la plataforma utilizada detectó la amplificación del “miR-19b”, sin embargo, la interpretación se centró en la isoforma miR-19b-3p, dado que es la más reportada en metabolismo energético y señalización de insulina, reconociéndose como una limitación menor la no discriminación de las isoformas 3p y 5p.

En tercer lugar, es importante considerar que la señal detectada en plasma no refleja únicamente la expresión intracelular de los miRNAs, sino también la dinámica de secreción y liberación exosomal. Estudios han demostrado que la cirugía bariátrica modifica el contenido de miRNAs en exosomas circulantes, lo que sugiere que el incremento observado podría deberse a un mayor proceso de exportación desde tejidos en remodelación metabólica, más que a una simple regulación intracelular directa(198).

Investigaciones con intervenciones de reducción del peso en pacientes obesos han demostrado resultados similares en la modulación de este tipo de biomarcadores, asociados a cambios en la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo metabólico (136). Este tipo de respuesta ha sido documentada de forma temprana alrededor de los 21 días (107) y al mes posterior a intervenciones con cirugía bariátrica (114) junto con

cambios significativos de la expresión en distintos miRNAs. En nuestra cohorte, los incrementos en miR-19b y miR-342-3p comenzaron a evidenciarse desde la fase post-ejercicio, lo que sugiere que la reprogramación de los miRNAs circulantes podría iniciarse en etapas tempranas del programa multidisciplinario y tras la cirugía, acompañándose de mejoras clínicamente relevantes de variables metabólicas.

Dos miRNAs analizados en nuestro estudio el miR-122 y el miR-192, que se han reportado con un nivel de expresión aumentado en pacientes con obesidad y correlacionan positivamente con IMC, glucosa y transaminasas hepáticas (62-68),(70, 76-79) presentaron una tendencia descendente sin cambios significativos. Sin embargo, un estudio previo con seguimiento a tres meses, reportó una reducción de estos miRNAs hasta niveles similares a los de pacientes con peso normal, en paralelo con la normalización de ejes endocrino-metabólicos (109), lo que sugiere un perfil de expresión dependiente del tiempo de exposición al tratamiento. Diversos estudios han señalado que la sobreexpresión de miR-122 está asociada con obesidad, disfunción hepática y resistencia a la insulina, mientras que su disminución se correlaciona con mejoras en el perfil metabólico y la sensibilidad a la insulina luego de intervenciones para reducción de peso(62, 65, 134, 199, 200). Estos hallazgos refuerzan su potencial como biomarcador de respuesta terapéutica en contextos de síndrome metabólico (201, 202). Un comportamiento similar tuvo el miR-197 que disminuyó tras la pérdida de peso inducida por el ejercicio y la cirugía bariátrica sin alcanzar significancia estadística ($p = 0,247$). Este hallazgo es consistente con estudios previos que documentan una expresión reducida de miR-197 en sujetos obesos y una recuperación progresiva tras intervenciones exitosas de control de peso (70, 76-79). La modulación de este miRNA podría estar relacionada con procesos de diferenciación celular, regulación inmunometabólica o adaptación al nuevo

estado energético, aunque los mecanismos específicos aún no han sido completamente dilucidados.

Consistentemente, seguimientos de pacientes a los 12 meses postquirúrgicos de cirugía bariátrica mediante bypass gástrico muestran reducciones significativas de proinsulina (−59%), insulina (−76%) y C-péptido (−56%), junto con un incremento del 76% en el aclaramiento hepático de insulina. Este restablecimiento de la homeostasis hepática y de la sensibilidad a la insulina corroboran los descensos en insulina en ayunas y las mejoras en el perfil lipídico encontrados en nuestra cohorte (19). Además, reportes de meta-análisis y revisiones sistemáticas (61, 199, 203), ubican los miR-19b-3p, miR-342-3p y al miR-122 entre los miRNAs con modulación consistente tras intervenciones que incluyen cirugía bariátrica, junto a otros implicados en vías de señalización de insulina y metabolismo lipídico, lo que proporciona un marco comparativo para interpretar el patrón observado en nuestros resultados.

El análisis funcional *in silico* aunque exploratorio, muestra una convergencia en rutas críticas de regulación celular, entre ellas las vía de señalización para p53, FoxO, Hippo, ciclo celular y senescencia. Estos análisis preliminares sirven como guía para sugerir un modelo integrador entre la modulación de los miRNAs y los cambios clínicos observados. De esta forma, la activación del p53 se asocia con la detención del ciclo en estados de estrés metabólico y con la inducción de programas de senescencia, fenómenos descritos en tejido adiposo de individuos con obesidad y que contribuyen a un perfil proinflamatorio crónico (SASP)(204, 205). La reducción en insulina en ayunas y la mejoría del perfil lipídico en nuestra cohorte podrían reflejar, al menos en parte, una atenuación de la senescencia celular y del fenotipo secretor asociado, lo que concuerda con evidencia que muestran remodelación del tejido adiposo y disminución de la carga senescente tras

pérdida de peso en general o mediada por la cirugía bariátrica, junto con mejoras hepáticas en el aclaramiento de insulina (29, 206).

De la misma forma, la ruta FoxO juega un papel central en el metabolismo energético, regulada por la vía PI3K–Akt, que controla genes clave de la gluconeogénesis (PEPCK, G6PC), el estrés oxidativo y de la apoptosis (207-209). El hecho que en el análisis exploratorio, dos de los miRNAs se asocien a esta vía, podría indicar que los cambios tempranos en su expresión acompañan la mejoría de la señalización insulínica, coherente con el descenso significativo de insulina basal (210). Por otro lado, la participación de la vía Hippo sugiere procesos de remodelación tisular y la regulación del equilibrio proliferación–diferenciación, relevantes en la adaptación estructural del tejido adiposo tras la pérdida de peso (211, 212). En conjunto, estos hallazgos son consistentes con la posibilidad de una reprogramación metabólica temprana, la cual podría reflejarse tanto en parámetros clínicos como en la modulación de vías moleculares clave que integran metabolismo, proliferación y senescencia celular(213).

Además, las vías priorizadas por el análisis *in silico* fueron coherentes con los cambios clínicos observados. La activación de p53 y los programas de senescencia en tejido adiposo(206) se asocian con un fenotipo secretor proinflamatorio (SASP) que favorece la resistencia a la insulina; lo que permite pensar que la atenuación de estos ejes tras la pérdida de peso pudo haber contribuido a la reducción de insulina basal descrita en nuestra cohorte. Esta relación ha sido documentada en modelos y revisiones recientes donde la modulación de p53/senescencia en tejido adiposo mejora parámetros metabólicos sistémicos(214). A nivel hepático, la vía PI3K–Akt–FoxO integra la señal de insulina para suprimir la gluconeogénesis tales como: G6PC y PEPCK; por tanto, una mejor transmisión de la señal mediada por la inhibición nuclear de FoxO, es congruente con el descenso de insulina en ayuno y la recuperación temprana del aclaramiento

hepático de insulina reportada tras cirugía metabólica(215). Por otra parte, la vía Hippo–YAP/TAZ asociada directamente con la plasticidad del adipocito y la fibrosis del tejido adiposo; pudo haberse regulado, logrando una reversión de la fibrosis y mejoría de la homeostasis metabólica, consistente con el patrón de reducción ponderal y ajustes lipídicos tempranos en nuestros pacientes(211).

Nuestro estudio presenta varias fortalezas metodológicas y conceptuales. En primer lugar, el seguimiento prospectivo en los tres momentos de evaluación permitió observar la dinámica de los cambios en variables antropométricas, metabólicas y moleculares antes y después de la intervención. En segundo lugar, la integración de parámetros clínicos, bioquímicos y de biología molecular ofrece un panorama integral del paciente obeso, ya que la modulación de los miRNAs se analizó de manera paralela con los cambios en insulina, perfil lipídico y variables funcionales y antropométricas. Un aspecto adicional de gran relevancia es el uso de PCR digital (dPCR) para la cuantificación de miRNAs, técnica que aporta mayor sensibilidad y precisión frente a la qPCR convencional. Hasta el momento, este es el primer estudio en Colombia que aplica dPCR en el análisis de miRNAs en el contexto de obesidad y cirugía bariátrica, lo que constituye un aporte novedoso para la investigación biomédica a nivel nacional. Por último, la aplicación de un análisis *in silico* con la herramienta DIANA-miRPath v4.0 permitió vincular los hallazgos moleculares con mecanismos biológicos plausibles, reforzando la interpretación clínica. Cabe resaltar además que los tamaños del efecto fueron grandes o muy grandes incluso en variables sin significancia estadística, lo que aporta relevancia clínica más allá del valor p, y que los resultados muestran coherencia con la literatura internacional, reforzando su validez externa.

No obstante, nuestro estudio presentó algunas limitaciones. El tamaño muestral reducido pudo haber condicionado la potencia estadística para detectar diferencias significativas

en algunas variables, de igual forma, el seguimiento se centró en la fase temprana post-intervención, lo que podría no reflejar la totalidad de las adaptaciones metabólicas y funcionales en periodos posteriores. Por otro lado, el estudio se restringió a miRNAs circulantes, sin incluir análisis en tejido o exosomas, lo que dificulta precisar el origen celular de las moléculas detectadas. Finalmente, la ausencia de un grupo control sin intervención quirúrgica y la heterogeneidad de la población en la respuesta metabólica limitan la capacidad de atribuir los hallazgos exclusivamente a la cirugía y al programa de reducción de peso.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos de este estudio evidencian que una intervención multidisciplinaria integrada a la cirugía bariátrica induce mejoras clínicas tempranas en peso, perfil lipídico e insulina en ayunas, acompañadas de la modulación de miRNAs implicados en la señalización de insulina, el metabolismo lipídico y la senescencia celular. Desde una perspectiva traslacional, estudios futuros con muestras más amplias, seguimientos a largo plazo y evaluaciones complementarias que incluyan análisis en tejidos y exosomas, posiblemente permitirán esclarecer el origen biológico de estas moléculas y su dinámica temporal. La validación de paneles de miRNAs como biomarcadores de respuesta terapéutica podría facilitar estrategias de estratificación metabólica y un monitoreo más individualizado en pacientes con obesidad. En síntesis, este trabajo aporta evidencia novedosa sobre la dinámica molecular temprana inducida por intervenciones de reducción de peso y sienta bases para avanzar hacia enfoques de medicina de precisión en el ámbito metabólico.

9. CONCLUSIONES

- La intervención combinada de un programa de reducción de peso con cirugía bariátrica se asoció con reducciones significativas en peso, IMC, niveles de insulina en ayunas y mejoras en el perfil lipídico, confirmando su impacto positivo en el control cardiometabólico de mujeres con obesidad.
- Entre los miRNAs evaluados, el miR-19b-3p presentó un cambio significativo entre los momentos inicial y post-ejercicio, con un tamaño del efecto muy grande, lo que respalda su potencial como biomarcador temprano de reprogramación metabólica. Por su parte, el miR-342-3p mostró una tendencia hacia la significancia estadística en la fase post-quirúrgica, sugiriendo que su modulación podría acompañar procesos adaptativos y de remodelación tisular asociados a la mejoría en la señalización de insulina. Aunque ambos se han descrito tradicionalmente elevados en condiciones de resistencia a la insulina, los patrones observados en nuestro estudio podrían reflejar una transición metabólica favorable inducida por la intervención multidisciplinaria.
- El análisis *in silico* reveló la convergencia de ambos miRNAs en rutas moleculares críticas (p53, FoxO, Hippo, ciclo celular y senescencia) lo que constituye un marco de interpretación que vincula la modulación de los miRNAs con las mejorías clínicas observadas, sugiriendo que la pérdida de peso temprana tras la cirugía induce cambios celulares y metabólicos interrelacionados.
- Este es el primer estudio en Colombia que utiliza PCR digital (dPCR) para la cuantificación de miRNAs en el contexto de obesidad y cirugía bariátrica, aportando evidencia novedosa para el ámbito biomédico nacional.
- A pesar de limitaciones como el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento, los hallazgos sientan bases sólidas para futuros estudios con poblaciones más

amplias, seguimientos prolongados y análisis complementarios en tejidos y vesículas extracelulares.

10. REFERENCIAS

1. Slijivc S, Gusenoff JA. The Obesity Epidemic and Bariatric Trends. Clin Plast Surg. 2019;46(1):1-7.
2. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr. 2019;10(suppl_1):S4-s9.
3. Social. MdSyP. Encuesta Nacional de Situación Nutricional. Colombia.2015.
4. Organization WH. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.2022.
5. Lobstein T, Powis J, Thompson R, Jackson-Leach R. World Obesity Atlas 20252025. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>.
6. Cali AdSd. Realizar actividad física reduce hasta un 30% la mortalidad por causas naturales.2022.
7. Mendis S. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 20142014:[16 p.].
8. Han TS, Al-Gindan YY, Govan L, Hankey CR, Lean MEJ. Associations of BMI, waist circumference, body fat, and skeletal muscle with type 2 diabetes in adults. Acta Diabetol. 2019;56(8):947-54.
9. Okolo D, Akpanumo B, Okeke CH, Aniekwe CE, Ezenekwe EB, Okobi OE, et al. The Influence of Obesity on Quality of Life: A Systematic Review. Journal of Advances in Medicine and Medical Research. 2024;36(11):267–79.
10. Cauca GdVd. Anuario estadístico del Valle del Cauca 2020 - Versión 20212021.
11. Paes-Silva RP, Gadelha P, de Lemos MDC, de Castro C, de Arruda IKG, Diniz AD. Adiposity, inflammation and fat-soluble vitamins in adolescents. JORNAL DE PEDIATRIA. 2019;95(5):575-83.
12. Cuciureanu M, Carataşu C-C, Gabrielian L, Frăsinariu OE, Checheriţă LE, Trandafir LM, et al. 360-Degree Perspectives on Obesity. Medicina [Internet]. 2023; 59(6).
13. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, Obesity, and the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study of Obese Subjects and Review of the Literature. OBESITY. 2013;21(1):E105-E17.
14. Bermudez JA, Velasquez CM. Profile of free fatty acids (FFA) in serum of young Colombians with obesity and metabolic syndrome. ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION. 2014;64(4):248-57.
15. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J, et al. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and

body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e81692.

16. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1218-29.

17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.

18. Liu C, Lee S, Elmquist JK. Circuits controlling energy balance and mood: inherently intertwined or just complicated intersections? *Cell Metab*. 2014;19(6):902-9.

19. Rega-Kaun G, Kaun C, Jaegersberger G, Prager M, Hackl M, Demyanets S, et al. Roux-en-Y-Bariatric Surgery Reduces Markers of Metabolic Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2020;30(2):391-400.

20. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34.

21. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.

22. Coen PM, Carnero EA, Goodpaster BH. Exercise and Bariatric Surgery: An Effective Therapeutic Strategy. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018;46(4):262-70.

23. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022.

24. Stefater MA, Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. All Bariatric Surgeries Are Not Created Equal: Insights from Mechanistic Comparisons. *Endocrine Reviews*. 2012;33(4):595-622.

25. Schurmans G, Caty G, Reyckler G. Is the Peri-Bariatric Surgery Exercise Program Effective in Adults with Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2022;32(2):512-35.

26. Reiber BMM, Barendregt R, de Vries R, Bruin SC, van der Peet DL. Is Adherence to Follow-Up After Bariatric Surgery Necessary? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2022;32(3):904-11.

27. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. *Eur J Intern Med.* 2021;93:3-7.
28. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg.* 2021;31(4):1755-66.
29. Miranda AMA, McAllan L, Mazzei G, Andrew I, Davies I, Ertugrul M, et al. Selective remodelling of the adipose niche in obesity and weight loss. *Nature.* 2025.
30. Colciencias MdSyPS-. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años 2014.
31. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116(2):281-97.
32. Flowers E, Won GY, Fukuoka Y. MicroRNAs associated with exercise and diet: a systematic review. *Physiol Genomics.* 2015;47(1):1-11.
33. Grams J, Garvey WT. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep.* 2015;4(2):287-302.
34. Cauca GdVd. Plan de Acción Departamental con vigencia 2019 2019.
35. Holguín J, Duque S, Delgado D, Perlaza G, Correa H. Análisis de Situación Integrada de Salud (ASIS) Cali 2021. Cali – Colombia, Secretaria de Salud Pública 2021.
36. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020;2020:6134362.
37. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:802078.
38. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life [Internet].* 2024; 14(7).
39. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-9.
40. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018;153(5):427-34.

41. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
42. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(15):1683-701.
43. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2015;150(10):931-40.
44. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, Nowacki AS, Jimenez A, Corcelles R, et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg*. 2017;266(4):650-7.
45. Chen JC, Hsu NY, Lee WJ, Chen SC, Ser KH, Lee YC. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the individualized metabolic surgery score and the ABCD score. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(5):640-5.
46. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, Kokkinos A. The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):50.
47. Lee WJ, Chong K, Aung L, Chen SC, Ser KH, Lee YC. Metabolic Surgery for Diabetes Treatment: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass? *World J Surg*. 2017;41(1):216-23.
48. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-77.
49. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI <35 kg/m². *Diabetes Care*. 2016;39(6):924-33.
50. Santos C, Carvalho M, Oliveira L, Palmeira A, Rodrigues LM, Gregório J. The Long-Term Association between Physical Activity and Weight Regain, Metabolic Risk Factors, Quality of Life and Sleep after Bariatric Surgery. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14).
51. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDTText.com, Inc.; 2000.

52. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *Jama*. 2018;320(15):1560-9.
53. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2023;23(3):31-42.
54. Ashrafian H, Bueter M, Ahmed K, Suliman A, Bloom SR, Darzi A, et al. Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obes Rev*. 2010;11(12):907-20.
55. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10513-8.
56. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *Bmj*. 2014;349:g3961.
57. Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions. *Clin Chem*. 2015;61(1):56-63.
58. Landrier JF, Derghal A, Mounien L. MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells*. 2019;8(8).
59. Maurizi G, Babini L, Della Guardia L. Potential role of microRNAs in the regulation of adipocytes liposecretion and adipose tissue physiology. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9077-86.
60. Kristensen MM, Davidsen PK, Vigelsø A, Hansen CN, Jensen LJ, Jessen N, et al. miRNAs in human subcutaneous adipose tissue: Effects of weight loss induced by hypocaloric diet and exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):572-80.
61. Solís-Toro D, Mosquera Escudero M, García-Perdomo HA. Association between circulating microRNAs and the metabolic syndrome in adult populations: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(1):102376.
62. Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*. 2006;3(2):87-98.
63. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology*. 2008;48(6):1810-20.
64. Afsharmanesh MR, Mohammadi Z, Mansourian AR, Jafari SM. A Review of micro RNAs changes in T2DM in animals and humans. *J Diabetes*. 2023;15(8):649-64.

65. Hess AL, Larsen LH, Udesen PB, Sanz Y, Larsen TM, Dalgaard LT. Levels of Circulating miR-122 are Associated with Weight Loss and Metabolic Syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(3):493-501.
66. de Mendonça M, Rocha KC, de Sousa É, Pereira BMV, Oyama LM, Rodrigues AC. Aerobic exercise training regulates serum extracellular vesicle miRNAs linked to obesity to promote their beneficial effects in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(3):E579-e91.
67. Brandao BB, Lino M, Kahn CR. Extracellular miRNAs as mediators of obesity-associated disease. *J Physiol*. 2022;600(5):1155-69.
68. Wang X, Feng L, Lu Y, Zhang H. miR-122/PPAR β axis is involved in hypoxic exercise and modulates fatty acid metabolism in skeletal muscle of obese rats. *Heliyon*. 2024;10(4):e26572.
69. Feng B, Chakrabarti S. miR-320 Regulates Glucose-Induced Gene Expression in Diabetes. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:549875.
70. Ortega FJ, Mercader JM, Catalán V, Moreno-Navarrete JM, Pueyo N, Sabater M, et al. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem*. 2013;59(5):781-92.
71. Shah R, Murthy V, Pacold M, Danielson K, Tanriverdi K, Larson MG, et al. Extracellular RNAs Are Associated With Insulin Resistance and Metabolic Phenotypes. *DIABETES CARE*. 2017;40(4):546-53.
72. Kato M, Putta S, Wang M, Yuan H, Lanting L, Nair I, et al. TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol*. 2009;11(7):881-9.
73. Pan W, Zhang Y, Zeng C, Xu F, Yan J, Weng J. miR-192 is upregulated in T1DM, regulates pancreatic β -cell development and inhibits insulin secretion through suppressing GLP-1 expression. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2717-24.
74. Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:484696.
75. Fontalba-Romero MI, Lopez-Enriquez S, Lago-Sampedro A, García-Escobar E, Pastori RL, Domínguez-Bendala J, et al. Association between the Mediterranean Diet and Metabolic Syndrome with Serum Levels of miRNA in Morbid Obesity. *Nutrients [Internet]*. 2021; 13(2).
76. Lerman G, Sharon M, Leibowitz-Amit R, Sidi Y, Avni D. The Crosstalk between IL-22 Signaling and miR-197 in Human Keratinocytes. *PLOS ONE*. 2014;9(9):e107467.

77. Lin H, Tas E, Børshiem E, Mercer KE. Circulating miRNA Signatures Associated with Insulin Resistance in Adolescents with Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4929-39.
78. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010;107(6):810-7.
79. Giammona A, Di Franco S, Lo Dico A, Stassi G. The miRNA Contribution in Adipocyte Maturation. *Noncoding RNA.* 2024;10(3).
80. Hutny M, Hofman J, Zachurzok A, Matusik P. MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity-A systematic review. *Pediatr Obes.* 2022;17(6):e12880.
81. Xiao F, Li L, Fu JS, Hu YX, Luo R. Regulation of the miR-19b-mediated SOCS6-JAK2/STAT3 pathway by lncRNA MEG3 is involved in high glucose-induced apoptosis in hRMECs. *Biosci Rep.* 2020;40(7).
82. Juiz-Valiña P, Varela-Rodríguez BM, Outeiriño-Blanco E, García-Brao MJ, Mena E, Cordido F, et al. MiR-19 Family Impairs Adipogenesis by the Downregulation of the PPAR γ Transcriptional Network. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022; 23(24).
83. Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, Aranda JF, Ramírez CM, Araldi E, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015;21(11):1280-9.
84. Wang N, He L, Lin H, Tan L, Sun Y, Zhang X, et al. MicroRNA-148a regulates low-density lipoprotein metabolism by repressing the (pro)renin receptor. *PLoS One.* 2020;15(5):e0225356.
85. Shi C, Zhang M, Tong M, Yang L, Pang L, Chen L, et al. miR-148a is Associated with Obesity and Modulates Adipocyte Differentiation of Mesenchymal Stem Cells through Wnt Signaling. *Sci Rep.* 2015;5:9930.
86. Sharma NK, Varma V, Ma L, Hasstedt SJ, Das SK. Obesity Associated Modulation of miRNA and Co-Regulated Target Transcripts in Human Adipose Tissue of Non-Diabetic Subjects. *Microna.* 2015;4(3):194-204.
87. Yang Q, Wang P, Cai Y, Cui Y, Cui J, Du X, et al. Circulating MicroRNA-505 May Serve as a Prognostic Biomarker for Hypertension-Associated Endothelial Dysfunction and Inflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:834121.

88. Liu J, Xiao Y, Wu X, Jiang L, Yang S, Ding Z, et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics*. 2018;19(1):188.
89. Jones A, Danielson KM, Benton MC, Ziegler O, Shah R, Stubbs RS, et al. miRNA Signatures of Insulin Resistance in Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(10):1734-44.
90. Virtue A, Johnson C, Lopez-Pastrana J, Shao Y, Fu H, Li X, et al. MicroRNA-155 Deficiency Leads to Decreased Atherosclerosis, Increased White Adipose Tissue Obesity, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A NOVEL MOUSE MODEL OF OBESITY PARADOX. *J Biol Chem*. 2017;292(4):1267-87.
91. McGregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med*. 2011;11(4):304-16.
92. Karkeni E, Astier J, Tourniaire F, El Abed M, Romier B, Gouranton E, et al. Obesity-associated Inflammation Induces microRNA-155 Expression in Adipocytes and Adipose Tissue: Outcome on Adipocyte Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1615-26.
93. Ortega-Avila JG, García-Muñoz H, Segura Ordoñez A, Salazar Contreras BC. Sexual dimorphism of leptin and adiposity in children between 0 and 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1):47.
94. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024;403(10431):1027-50.
95. Chen X, McClusky R, Chen J, Beaven SW, Tontonoz P, Arnold AP, et al. The Number of X Chromosomes Causes Sex Differences in Adiposity in Mice. *PLOS Genetics*. 2012;8(5):e1002709.
96. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018;15:45-55.
97. Elgaard Jensen T, Kleberg Hansen AK, Ulijaszek S, Munk AK, Madsen AK, Hillersdal L, et al. Identifying notions of environment in obesity research using a mixed-methods approach. *Obesity Reviews*. 2019;20(4):621-30.
98. Jackson SE, Kirschbaum C, Steptoe A. Perceived weight discrimination and chronic biochemical stress: A population-based study using cortisol in scalp hair. *Obesity*. 2016;24(12):2515-21.
99. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402.

100. Maji RK, Leisegang MS, Boon RA, Schulz MH. Revealing microRNA regulation in single cells. *Trends in Genetics*. 2025;41(6):522-36.
101. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engle PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, et al. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem*. 2009;55(11):1977-83.
102. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106(6):1035-9.
103. Ortiz-Dosal A, Rodil-García P, Salazar-Olivo LA. Circulating microRNAs in human obesity: a systematic review. *Biomarkers*. 2019;24(6):499-509.
104. Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):513-21.
105. Improta Caria AC, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SG, Souza BSF. Exercise Training-Induced Changes in MicroRNAs: Beneficial Regulatory Effects in Hypertension, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
106. Giardina S, Hernández-Alonso P, Díaz-López A, Salas-Huetos A, Salas-Salvadó J, Bulló M. Changes in circulating miRNAs in healthy overweight and obese subjects: Effect of diet composition and weight loss. *Clin Nutr*. 2019;38(1):438-43.
107. Atkin SL, Ramachandran V, Yousri NA, Benurwar M, Simper SC, McKinlay R, et al. Changes in Blood microRNA Expression and Early Metabolic Responsiveness 21 Days Following Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:773.
108. Alimoradi N, Firouzabadi N, Fatehi R. Metformin and insulin-resistant related diseases: Emphasis on the role of microRNAs. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111662.
109. Sangiao-Alvarellos S, Theofilatos K, Barwari T, Gutmann C, Takov K, Singh B, et al. Metabolic recovery after weight loss surgery is reflected in serum microRNAs. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2).
110. Catanzaro G, Filardi T, Sabato C, Vacca A, Migliaccio S, Morano S, et al. Tissue and circulating microRNAs as biomarkers of response to obesity treatment strategies. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(6):1159-74.
111. Doyon L, Das S, Sullivan T, Rieger-Christ K, Sherman J, Roque S, et al. Can genetics help predict efficacy of bariatric surgery? An analysis of microRNA profiles. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(11):1802-7.
112. Rivas DA, Peng F, Benard T, Ramos da Silva AS, Fielding RA, Margolis LM. miR-19b-3p is associated with a diametric response to resistance exercise in older adults and regulates skeletal muscle anabolism via PTEN inhibition. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;321(6):C977-c91.

113. Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, Barberio MD, Suh JH, Wang J, et al. Circulating adipocyte-derived exosomal MicroRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):102-10.
114. Lu G, Gao H, Hu R, Miao J, Dong Z, Wang C, et al. Early changes of microRNAs in blood one month after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):163.
115. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):684-9.
116. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(5 Suppl):1115-23.
117. Foright RM, Presby DM, Sherk VD, Kahn D, Checkley LA, Giles ED, et al. Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiol Behav*. 2018;188:86-93.
118. Woodward M. *Epidemiology: Study Design and Data Analysis*, Third Edition. Hall/CRC Ca, editor 2014.
119. Blackburn NE, Skjodt M, Tully MA, Mc Mullan I, Giné-Garriga M, Caserotti P, et al. Older Adults' Experiences of a Physical Activity and Sedentary Behaviour Intervention: A Nested Qualitative Study in the SITLESS Multi-Country Randomised Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021; 18(9).
120. Collins KA, Huffman KM, Wolever RQ, Smith PJ, Siegler IC, Ross LM, et al. Determinants of Dropout from and Variation in Adherence to an Exercise Intervention: The STRRIDE Randomized Trials. *Translational Journal of the American College of Sports Medicine*. 2022;7(1).
121. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, Costanzo S, Persichillo M, Cerletti C, et al. High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *Int J Epidemiol*. 2017;46(5):1478-87.
122. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. *Lancet*. 2017;389(10075):1229-37.
123. Kehagias I, Spyropoulos C, Karamanakos S, Kalfarentzos F. Efficacy of sleeve gastrectomy as sole procedure in patients with clinically severe obesity (BMI ≤50 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(3):363-9.

124. Keren D, Matter I, Lavy A. Lifestyle modification parallels to sleeve success. *Obes Surg*. 2014;24(5):735-40.
125. Sarela AI, Dexter SP, O'Kane M, Menon A, McMahon MJ. Long-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: 8-9-year results. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(6):679-84.
126. Lombardo M, Bellia A, Mattiuzzo F, Franchi A, Ferri C, Elvira P, et al. Frequent Follow-Up Visits Reduce Weight Regain in Long-Term Management After Bariatric Surgery. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2015;10(3):119-25.
127. Cong YJ, Gan Y, Sun HL, Deng J, Cao SY, Xu X, et al. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer*. 2014;110(3):817-26.
128. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):65-73.
129. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-46.
130. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-7.
131. Effting PS, Thirupathi A, Müller AP, Pereira BC, Sepa-Kishi DM, Marqueze LFB, et al. Resistance Exercise Training Improves Metabolic and Inflammatory Control in Adipose and Muscle Tissues in Mice Fed a High-Fat Diet. *Nutrients*. 2022;14(11).
132. Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):239-50.
133. O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:295-312.
134. Liao CH, Wang CY, Liu KH, Liu YY, Wen MS, Yeh TS. MiR-122 marks the differences between subcutaneous and visceral adipose tissues and associates with the outcome of bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(6):570-7.
135. Li Y, Wu X, Gao F, Wang X. MiR-197-3p regulates endothelial cell proliferation and migration by targeting IGF1R and BCL2 in Kawasaki disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(11):4181-92.
136. Nunez Lopez YO, Coen PM, Goodpaster BH, Seyhan AA. Gastric bypass surgery with exercise alters plasma microRNAs that predict improvements in cardiometabolic risk. *International Journal of Obesity*. 2017;41(7):1121-30.

137. Abdallah E, El Nakeeb A, Youssef T, Abdallah H, Ellatif MA, Lotfy A, et al. Impact of extent of antral resection on surgical outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity (a prospective randomized study). *Obes Surg*. 2014;24(10):1587-94.
138. Voorwinde V, Hoekstra T, Monpellier VM, Steenhuis IHM, Janssen IMC, van Stralen MM. Five-year weight loss, physical activity, and eating style trajectories after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(7):911-8.
139. Weiner RA, Theodoridou S, Weiner S. Failure of laparoscopic sleeve gastrectomy-further procedure? *Obes Facts*. 2011;4 Suppl 1(Suppl 1):42-6.
140. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg*. 2010;252(2):319-24.
141. Obeidat F, Shanti H, Mismar A, Albsoul N, Al-Qudah M. The Magnitude of Antral Resection in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and its Relationship to Excess Weight Loss. *Obes Surg*. 2015;25(10):1928-32.
142. Braghetto I, Csendes A, Lanzarini E, Papapietro K, Cárcamo C, Molina JC. Is laparoscopic sleeve gastrectomy an acceptable primary bariatric procedure in obese patients? Early and 5-year postoperative results. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(6):479-86.
143. Braghetto I, Cortes C, Herquínigo D, Csendes P, Rojas A, Mushle M, et al. Evaluation of the radiological gastric capacity and evolution of the BMI 2-3 years after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2009;19(9):1262-9.
144. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg*. 2010;20(5):535-40.
145. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, Goldfine AB, Kashyap SR, Simonson DC, et al. Diabetes Remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). *Diabetes Care*. 2022;45(7):1574-83.
146. Yeh JK, Chen CC, Liu KH, Peng CC, Lin TA, Chang YS, et al. Serum microRNA panels predict bariatric surgery outcomes. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(2):389-99.
147. Cohen RV. Precision medicine, obesity, and bariatric surgery outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(11):1808-9.
148. The Lancet Public H. Obesity prevention: changing perspectives. *The Lancet Public Health*. 2023;8(3):e161.
149. Temple NJ. The Origins of the Obesity Epidemic in the USA—Lessons for Today. *Nutrients [Internet]*. 2022; 14(20).

150. Lingvay I, Sumithran P, le Roux CW, Cohen RV. There is no magic bullet for obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(8):541.
151. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine*. 2023;58.
152. Ministerio de Sanidad y Política S, Organización Mundial de la S. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: versión para la infancia y adolescencia: CIF-IA. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2011 2011.
153. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
154. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(17):2209-25.
155. Zhou N. Assessment of aerobic exercise capacity in obesity, which expression of oxygen uptake is the best? *Sports Med Health Sci*. 2021;3(3):138-47.
156. Arena R, Canada JM, Popovic D, Trankle CR, Del Buono MG, Lucas A, et al. Cardiopulmonary exercise testing – refining the clinical perspective by combining assessments. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2020;18(9):563-76.
157. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
158. Metz L, Thivel D, Peirrerá B, Richard R, Julian V, Duclos M. A new equation based on the 6-min walking test to predict VO₂peak in women with obesity. *Disability and Rehabilitation*. 2018;40(14):1702-7.
159. Hussien J, Brunet J, Romain AJ, Lemelin L, Baillot A. Living with severe obesity: adults' physical activity preferences, self-efficacy to overcome barriers and motives. *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(4):590-9.
160. Kadir MA, Kubacki K, Rundle-Thiele S. Perceived benefits and barriers of walking among overweight and obese adults. *Health Marketing Quarterly*. 2019;36(1):54-70.
161. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7.
162. Ekman MJ, Klintenberg M, Björck U, Norström F, Ridderstråle M. Six-minute walk test before and after a weight reduction program in obese subjects. *Obesity*. 2013;21(3):E236-E43.

163. Larsson UE, Reynisdottir S. The six-minute walk test in outpatients with obesity: reproducibility and known group validity. *Physiotherapy Research International*. 2008;13(2):84-93.
164. Rooney D, Gilmartin E, Heron N. Prescribing exercise and physical activity to treat and manage health conditions. *Ulster Med J*. 2023;92(1):9-15.
165. Capodaglio P, De Souza SA, Parisio C, Precilios H, Vismara L, Cimolin V, et al. Reference values for the 6-Min Walking Test in obese subjects. *Disability and Rehabilitation*. 2013;35(14):1199-203.
166. Burr JF, Bredin SSD, Faktor MD, Warburton DER. The 6-Minute Walk Test as a Predictor of Objectively Measured Aerobic Fitness in Healthy Working-Aged Adults. *The Physician and Sportsmedicine*. 2011;39(2):133-9.
167. Coquart JB, Tourny-Chollet C, Lemaître F, Lemaire C, Grosbois JM, Garcin M. Relevance of the measure of perceived exertion for the rehabilitation of obese patients. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2012;55(9):623-40.
168. Hareendran A, Leidy NK, Monz BU, Winnette R, Becker K, Mahler DA. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:345-55.
169. Jay SJ. REFERENCE EQUATIONS FOR THE SIX-MINUTE WALK IN HEALTHY ADULTS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(4):1396-.
170. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270-4.
171. Sarzani R, Landolfo M, Di Pentima C, Ortensi B, Falcioni P, Sabbatini L, et al. Adipocentric origin of the common cardiometabolic complications of obesity in the young up to the very old: pathophysiology and new therapeutic opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1365183.
172. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 2(Suppl 2):3-19.
173. Wise RA, Brown CD. Minimal Clinically Important Differences in the Six-Minute Walk Test and the Incremental Shuttle Walking Test. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005;2(1):125-9.
174. de Souza de Silva CG, Kokkinos P, Doom R, Loganathan D, Fonda H, Chan K, et al. Association between cardiorespiratory fitness, obesity, and health care costs: The Veterans Exercise Testing Study. *International Journal of Obesity*. 2019;43(11):2225-32.

175. Jagsz S, Sikora M. The Effectiveness of High-Intensity Interval Training vs. Cardio Training for Weight Loss in Patients with Obesity: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025;14(4).
176. O'Connor FK, Chen D, Sharma P, Adsett J, Hwang R, Roberts L, et al. Physiological Responses to Sit-to-Stand and Six-Minute Walk Tests in Heart Failure: A Randomised Trial. *Heart Lung Circ*. 2025;34(8):789-97.
177. Olivieri F, Biscetti L, Pimpini L, Pelliccioni G, Sabbatinelli J, Giunta S. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: Potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102521.
178. Ades PA, Savage PD. The Treatment of Obesity in Cardiac Rehabilitation: A REVIEW AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2021;41(5).
179. den Uijl I, van den Berg-Emons RJG, Sunamura M, Lenzen MJ, Stam HJ, Boersma E, et al. Effects of a Dedicated Cardiac Rehabilitation Program for Patients With Obesity on Body Weight, Physical Activity, Sedentary Behavior, and Physical Fitness: The OPTICARE XL Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*. 2023;103(9):pzad055.
180. Blackburn GL, Wollner S, Heymsfield SB. Lifestyle interventions for the treatment of class III obesity: a primary target for nutrition medicine in the obesity epidemic¹²³⁴. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(1):289S-92S.
181. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21.
182. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*. 2012;7(4):e33308.
183. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Desempeño del índice de masa corporal para el diagnóstico de obesidad por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2017;13(1):17-20.
184. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):253-63.
185. Duntava A, Borisova LV, Mäkinen IH. The structure of health in Europe: The relationships between morbidity, functional limitation, and subjective health. *SSM Popul Health*. 2021;16:100911.

186. Gil-Rojas Y, Garzón A, Hernández F, Pacheco B, González D, Campos J, et al. Burden of Disease Attributable to Obesity and Overweight in Colombia. *Value in Health Regional Issues*. 2019;20:66-72.
187. Martínez-Torres J, Correa-Bautista JE, González-Ruiz K, Vivas A, Triana-Reina HR, Prieto-Benavidez DH, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Factors in Colombian Collegiate Students: The FUPRECOL-Adults Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2017; 14(3).
188. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
189. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2017; 14(4).
190. Perez F, Santos JL, Albala C, Calvillan M, Carrasco E. Body mass index and leptin levels in three Chilean aboriginal populations. *REVISTA MEDICA DE CHILE*. 2000;128(1):45-52.
191. Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, Ménard J, Baillargeon JP, Ardilouze JL, et al. Reproducibility of the 6-minute walk test in obese adults. *Int J Sports Med*. 2009;30(10):725-7.
192. Bluher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, et al. Effects of a 1-Year Exercise and Lifestyle Intervention on Irisin, Adipokines, and Inflammatory Markers in Obese Children. *OBESITY*. 2014;22(7):1701-8.
193. Cai Y, Liu P, Xu Y, Xia Y, Peng X, Zhao H, et al. Biomarkers of obesity-mediated insulin resistance: focus on microRNAs. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023;15(1):167.
194. Tastsoglou S, Skoufos G, Miliotis M, Karagkouni D, Koutsoukos I, Karavangeli A, et al. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(W1):W154-W9.
195. Wang L, Xu L, Xu M, Liu G, Xing J, Sun C, et al. Obesity-Associated MiR-342-3p Promotes Adipogenesis of Mesenchymal Stem Cells by Suppressing CtBP2 and Releasing C/EBP α from CtBP2 Binding. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(6):2285-98.
196. Zhang D, Yamaguchi S, Zhang X, Yang B, Kurooka N, Sugawara R, et al. Upregulation of Mir342 in Diet-Induced Obesity Mouse and the Hypothalamic Appetite Control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727915.

197. Massart J, Sjögren RJO, Egan B, Garde C, Lindgren M, Gu W, et al. Endurance exercise training-responsive miR-19b-3p improves skeletal muscle glucose metabolism. *Nat Commun.* 2021;12(1):5948.
198. Bae YU, Kim Y, Lee H, Kim H, Jeon JS, Noh H, et al. Bariatric Surgery Alters microRNA Content of Circulating Exosomes in Patients with Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(2):264-71.
199. Hany M, Demerdash HM, Abouelnasr AA, Torensma B. Expression and Relations of Unique miRNAs Investigated in Metabolic Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2024;34(8):3038-57.
200. Wang R, Hong J, Cao Y, Shi J, Gu W, Ning G, et al. Elevated circulating microRNA-122 is associated with obesity and insulin resistance in young adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):291-300.
201. Willeit P, Skrobilin P, Moschen AR, Yin X, Kaudewitz D, Zampetaki A, et al. Circulating MicroRNA-122 Is Associated With the Risk of New-Onset Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;66(2):347-57.
202. Zhou X, Wu R, Tang G, Shen T, Li W. The predictive function of miR-122-5p and its action mechanism by regulating PKM2 in metabolic syndrome. *BMC Endocrine Disorders.* 2025;25(1):54.
203. Langi G, Szczerbinski L, Kretowski A. Meta-Analysis of Differential miRNA Expression after Bariatric Surgery. *J Clin Med.* 2019;8(8).
204. Narasimhan A, Flores RR, Camell CD, Bernlohr DA, Robbins PD, Niedernhofer LJ. Cellular Senescence in Obesity and Associated Complications: a New Therapeutic Target. *Curr Diab Rep.* 2022;22(11):537-48.
205. Krstic J, Reinisch I, Schupp M, Schulz TJ, Prokesch A. p53 Functions in Adipose Tissue Metabolism and Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
206. Nerstedt A, Smith U. The impact of cellular senescence in human adipose tissue. *J Cell Commun Signal.* 2023;17(3):563-73.
207. Peng S, Li W, Hou N, Huang N. A Review of FoxO1-Regulated Metabolic Diseases and Related Drug Discoveries. *Cells.* 2020;9(1).
208. Dong XC, Copps KD, Guo S, Li Y, Kollipara R, DePinho RA, et al. Inactivation of Hepatic Foxo1 by Insulin Signaling Is Required for Adaptive Nutrient Homeostasis and Endocrine Growth Regulation. *Cell Metabolism.* 2008;8(1):65-76.
209. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):21-35.

210. Teaney NA, Cyr NE. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;Volume 14 - 2023.
211. Shen H, Huang X, Zhao Y, Wu D, Xue K, Yao J, et al. The Hippo pathway links adipocyte plasticity to adipose tissue fibrosis. *Nature Communications*. 2022;13(1):6030.
212. Choi S, Kang J-G, Tran YTH, Jeong S-H, Park K-Y, Shin H, et al. Hippo–YAP/TAZ signalling coordinates adipose plasticity and energy balance by uncoupling leptin expression from fat mass. *Nature Metabolism*. 2024;6(5):847-60.
213. Bou Matar D, Zhra M, Nassar WK, Altemyatt H, Naureen A, Abotouk N, et al. Adipose tissue dysfunction disrupts metabolic homeostasis: mechanisms linking fat dysregulation to disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1592683.
214. Ou M-Y, Zhang H, Tan P-C, Zhou S-B, Li Q-F. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death & Disease*. 2022;13(4):300.
215. Teaney NA, Cyr NE. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1286838.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1. Formato de consentimiento informado

EFFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO EN MUJERES OBESAS DEL VALLE DEL CAUCA SOBRE LOS NIVELES DE MIRNA CIRCULANTES ASOCIADOS CON ENFERMEDAD METABÓLICA

Instituciones participantes: Universidad del Valle – Hospital Universitario del Valle- Universidad Santiago de Cali

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es evaluar el efecto de un programa de reducción de peso en mujeres obesas sobre algunos marcadores moleculares (niveles de miRNA circulantes) asociados con enfermedad metabólica. Los resultados de esta investigación aportarán información valiosa para sustentar y fortalecer el programa que viene implementando el Hospital Universitario del Valle el cual está dirigido a pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Se incluirán todos los pacientes que acepten en forma voluntaria participar en el estudio y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, y se espera que participen en total 40 pacientes los cuales serán captados durante el periodo Abril – Diciembre del 2022. Esta investigación se considera como una investigación con riesgo mínimo según la resolución 8430 expedida en 1993 por del Ministerio de salud y protección Social.

1.1 Número de participantes y tiempo de participación en el estudio

Se vincularán 40 participantes que sean candidatas cirugía bariátrica y que asistan al programa de reducción de peso, Se espera que las participantes estén vinculadas al estudio aproximadamente 4 meses (periodo de desarrollo de programa de ejercicio y cirugía bariátrica).

1.2 ¿Qué se le hará si participa en el estudio?

Al inicio del estudio, usted será evaluado por un fisioterapeuta especialista en el área cardiopulmonar el cual verificará que se cumplan con los criterios de inclusión al estudio, le explicará nuevamente de que se trata el proyecto, se le realizará una evaluación que incluye un examen físico inicial y una muestra de sangre al inicio, antes de la cirugía bariátrica y luego de un mes de la cirugía. El personal adscrito al proyecto hará seguimiento de su asistencia al programa que incluye principalmente la asistencia a las citas de las terapias físicas, citas nutricionales y psicología.

En las muestras de sangre se determinarán los niveles de azúcar (glucosa), grasas (colesterol y triglicéridos), de la hormona que regula la utilización del azúcar en sangre (insulina) y de marcadores moleculares (miRNAs). Con las mediciones corporales se calculará la distribución de los tejidos (grasos y magros) y con las pruebas físicas se determinará la capacidad física.

1.3 Responsabilidad del participante con el estudio

La responsabilidad del paciente al ser parte de esta investigación es permitir la toma de muestras sanguíneas en los tres diferentes momentos (inicio, antes de la cirugía bariátrica y luego de un mes de la cirugía), permitir la realización de un examen físico antropométrico y permitir el acceso a su historia clínica. A las participantes se les recomendará que cumplan con las citas del programa de reducción de peso del HUV.

1.4 Los riesgos asociados durante el estudio

Se me ha informado que no me ocasionarán riesgos físicos, morales, mentales, emocionales o sociales, ni ahora ni a futuro. La extracción de sangre puede generar algunas molestias como el dolor por la punción (chuzón), y ocasionalmente se pueden producir un morado pasajero en el sitio de extracción o algún rechazo psicológico por temor a las agujas. Estas incomodidades se tratan de prevenir usando personas especializadas. Se intentará realizar la toma de la muestra máximo en dos ocasiones, si en la segunda no es posible se desistirá de la misma. La toma de la altura, el peso, la circunferencia de cintura y la medición de la cantidad de grasa no presentan ningún riesgo para la salud. Como medida de privacidad, las medidas se tomarán en un sitio cerrado. Todos los procesos se realizarán cumpliendo la normas de bioseguridad pertinentes. Este estudio no interfiere con su participación en el programa de reducción de peso del HUV, cualquier duda que se presente será respondida y si el participante decide retirarse del estudio esto no afectará su participación en el programa de reducción de peso del HUV.

1.5 ¿Qué beneficios obtiene si participa en el estudio?

Si decide participar de este estudio no recibirá ninguna compensación económica. El beneficio de este trabajo está basado en el seguimiento directo que le harán a mi caso; además, se me ha explicado que gracias a mi participación, este trabajo permitirá identificar moléculas (miRNAs) biomarcadoras relevantes en pacientes obesos con resistencia a la insulina que se exponen a intervenciones quirúrgicas o convencionales.

1.6 ¿Qué costos tiene la participación en el estudio?

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria y no incurrirá en ningún gasto adicional. Toda la información generada por este estudio será únicamente usada por los investigadores con fines académicos y de investigación.

1.7 Confidencialidad

La información generada por este estudio es estrictamente confidencial, se mantendrá la privacidad y el participante no será identificado, se usarán códigos en los formatos del estudio y los datos sólo serán conocidos por personal autorizado y utilizados para fines académicos como publicaciones o para el desarrollo de posteriores proyectos. Si llegase a tener alguna duda podrá contactar a los investigadores. El participante recibirá una copia del presente consentimiento informado. Si se produce información nueva con respecto al proyecto, el participante tiene derecho a conocerla.

1.8 Las circunstancias bajo las cuales se termina su participación en el estudio

Se garantizará el derecho a retirarse del estudio sin previo aviso y el día que usted lo desee, sin que ese retiro altere su atención por parte de los profesionales de salud dentro de la Institución clínica.

2. DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

Declaro que soy mayor de edad, me encuentro en pleno uso de mis capacidades mentales y mi participación es voluntaria. Se me ha explicado y he entendido la naturaleza y propósito de esta investigación. Se me ha informado que el proyecto será realizado por el fisioterapeuta Especialista en el área Cardiopulmonar, Magíster en Ciencias Biomédicas y actualmente estudiante Doctorado en Ciencias Biomédicas Alejandro Segura Ordoñez, bajo el acompañamiento de la Doctora Mildrey Mosquera y el Doctor Jose Guillermo Ortega. Esta investigación fue avalada por los comités de Ética de la Universidad del Valle del Hospital Universitario del Valle y de la Universidad Santiago de Cali, en caso de alguna inconformidad o si usted tiene alguna pregunta adicional sobre sus derechos como paciente del estudio puede ponerse en contacto con cualquiera de los investigadores o de los dos comités.

Comité de Ética de la Universidad del Valle teléfono: 6025185677

Comité de Ética del Hospital Universitario del Valle: comitedeeticahuv@gmail.com

Comité de Ética de la Universidad Santiago de Cali teléfono: 5183000

Investigadores: Alejandro Segura, Mildrey Mosquera, José Guillermo Ortega. Tel: 6025185603

He leído este consentimiento y aclarado las dudas con respecto al estudio, además he recibido una copia del mismo. Además, autorizo a los investigadores la utilización de muestras y datos, en futuros estudios y laboratorios previa aprobación de cualquiera de los comités de ética previamente mencionados.

La solicitud al participante de autorización para la utilización de muestras y datos, en futuros estudios y laboratorios previa aprobación del CIREH, dando la opción de SI _____ NO _____

Estoy de acuerdo en participar en este estudio y como prueba de lo anterior firmo en conformidad.

Nombre del Participante	Firma del participante	Cédula	Teléfono	Relación con el participante	Fecha	Hora

Nombre del testigo 1	Firma del testigo 1	Cédula	Teléfono	Relación con el participante	Fecha	Hora

Nombre del testigo 2	Firma del testigo 2	Cédula	Teléfono	Relación con el participante	Fecha	Hora

Declaro que se me respeten las siguientes condiciones (si no tiene, escriba ninguna)

3. DECLARACIÓN DEL SUPERVISOR Y LOS ESTUDIANTES INVESTIGADORES.

Hemos informado al participante el propósito y naturaleza del procedimiento descrito anteriormente, de sus posibles riesgos y la utilización de los resultados del mismo.

Datos del investigador

Firma: _____

Cédula: _____

Fecha: _____

11.2 Anexo 2. Acta de Aprobación Comité de Ética en investigación en Salud Universidad del Valle



FACULTAD DE SALUD
Comité de Ética en Investigación en Salud

ACTA DE APROBACION N° (012-022)

Proyecto:

“EFECTO DE UN PROGRAMA DE REDUCCIÓN DE PESO EN MUJERES OBESAS DEL VALLE DEL CAUCA SOBRE LOS NIVELES DE MICRORNA CIRCULANTES ASOCIADOS CON ENFERMEDAD METABÓLICA”

Investigador Principal:

MILDREY MOSQUERA/ ALEJANDRO SEGURA ORDOÑEZ/ JOSE GUILLERMO

Código Interno: (050-022)

Fecha:

DÍA	MES	AÑO
06	06	2022

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité de Ética en Investigación en Salud (CEIS), el cual está regido por la Resolución 8430 de 1993 "por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud", del Ministerio de Salud, y ante el vacío de una norma específica para comités de ética que no revisen protocolos con medicamentos, se acogerá a la Resolución 2378 del 2008 "Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos" del Ministerio de Protección Social, en los casos necesarios se adhiere a los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última revisión en el 2013, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOMS –OMS de 2016); y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de los participantes, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

X	Protocolo de Investigación
X	Instrumentos de recolección de datos
X	Formato de consentimiento informado
X	Soportes solicitados por el CEIS
X	Cartas de las instituciones participantes
	Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité.
3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

X	Riesgo mayor que el mínimo
---	----------------------------

4. Las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los participantes son adecuadas.
5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.



6. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
 - c. Lesiones a los participantes.
 - d. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los participantes u otras personas.
 - e. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
7. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.
8. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los participantes.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los participantes u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los participantes.
 - e. Cualquier decisión tomada por otros comités de ética
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
9. El investigador principal deberá presentar el informe al final cuando haya culminado el proyecto.
10. Este proyecto debe presentar informe de avance cada (6) **seis meses** adjuntando el formato de avance y los documentos requeridos. Si la duración del proyecto es mayor a un año, deberán solicitar la renovación del aval, adjuntando los documentos solicitados por el CEIS.

DIA	MES	AÑO
02	11	2022

Firma:

Nombre: **BEATRIZ EUGENIA FERNÁNDEZ HURTADO**

Capacidad Representativa: **PRESIDENTE**

Teléfono: **5185677**

11.3 Anexo 3. Acta de Aprobación Comité de Ética de la investigación en Salud Universidad Santiago de Cali



EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI, CREADO MEDIANTE ACTO ADMINISTRATIVO "APROBADO SEGÚN RESOLUCION N° 08 CFS 025-2007 DE FECHA (30 AGOSTO DE 2007)"

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado: **"Efecto de un programa de reducción de peso en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sobre los niveles de microRNA circulantes asociados con síndrome metabólico"**; presentado por el docente Alejandro Segura en la modalidad de contratación de Tiempo Completo vinculado al Grupo de Investigación Salud y Movimiento, fue evaluado por parte del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de **Salud**, en su sesión del **14 de abril de 2023** y se hacen las siguientes observaciones:

El proyecto implica investigación en:

Seres humanos (x)

Animales ()

Población ()

Si implica investigación con población indicar cuál: menor de edad (), vulnerable (), víctimas del conflicto (), raizales (), campesinos (), étnicas (), negritudes (), palanqueros (), LGTBI ()

Otros () ¿Cuál? Estudiantes

El proyecto se ajusta a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación, de acuerdo con:

- **Resolución No. 8430 de 1993¹ (x)**
 - **Resolución 2378 de 2008² ()**
 - **Decreto No. 677 de 1995³ ()**
 - **Convenio No. 169 de 1989⁴ ()**
 - **Declaración de Budapest (UNESCO, 1999)⁵ ()**
 - **Ley No. 1581 del 2012⁶ ()**
 - **Código de Ética para el ejercicio de la profesión (x)**
- Tipo, número y año de la norma ley 784 de 2002**

La categoría de riesgo que ofrece la propuesta se clasifica como: **riesgo mayor que el mínimo ()**, **riesgo mínimo (x)**, **sin riesgo ()** (Resolución 8430 de 1993, Artículo 11).

En lo que respecta al posible impacto, sea este directo o colateral, en el medio ambiente, el comité conceptúa que por la naturaleza de la investigación, el proyecto **NO (x) SÍ ()** tiene efectos negativos significativos sobre el medio ambiente.

¹ Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

² Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

³ Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico.

⁴ Sobre pueblos indígenas y tribales.

⁵ Declaración sobre la ciencia y el uso del saber científico (ciencias naturales, como las ciencias físicas, biológicas y de la tierra, las ciencias biomédicas y de la ingeniería y las ciencias sociales y humanas).

⁶ Ley De protección de datos personales.



Dada la naturaleza de la investigación, esta contempla:

- (i) Ejecución de procedimientos del laboratorio **SÍ (x) NO ()**. En caso de que sea afirmativo, especifique:

Laboratorio Bioquímica perteneciente a Universidad Santiago de Cali

El procedimiento se ajusta al Decreto 2676 de 2000 por el que se reglamenta la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares **SÍ (x) NO ()**.

- (ii) Consentimiento informado **SÍ (x) NO ()**
Asentimiento informado **SÍ () NO (x)**
Consentimiento parental **SÍ () NO (x)**

El consentimiento informado cumple con lo definido en la Resolución No. 8430 de 1993 en sus artículos 14, 15, 16 **SÍ (x) NO ()**

De acuerdo con lo anteriormente expresado, el Comité de Ética de Investigación resuelve que el proyecto **CUMPLE (x) NO CUMPLE ()** con los requisitos éticos exigidos por la norma nacional e internacional. En consecuencia, otorga:

AVAL EN PLENITUD (x)
AVAL CON RECOMENDACIONES (x)
NO OTORGA () su aprobación.

Este concepto se consigna en el **acta** de la sesión del 14 de abril 2023

Se expide esta certificación el 14 de abril de 2023



PAULA ANDREA TAMAYO MONTOYA
C.C 43630770
Presidente del Comité de Ética de la Investigación
Facultad de Salud
USC

11.4 Anexo 4 . Acta de Aprobación Comité de Ética en Investigaciones. Hospital Universitario del Valle.



HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE EVARISTO GARCIA E. S. E.

Fecha: 12/09/2022

Hora: 17:36:00

Asunto: NOTIFICACION COMITE DE ETICA EN INVESTIGACIONES.

Folios: 2

Remitente: GERENTE OPERATIVO SERVICIOS DE SALUD

Destinatario: INVESTIGADORES: ALEJANDRO SEGURA, MILDREY MOSQUERA, GUILLERMO ORTEGA.

Cite este número de respuesta: "200035362022"

Investigadores
ALEJANDRO SEGURA O.
MILDREY MOSQUERA
GUILLERMO ORTEGA
Universidad del Valle
Hospital Universitario del Valle
Santiago de Cali, Valle del Cauca

Asunto: Notificación Comité de Ética en Investigaciones

Cordial saludo

Anexamos a la presente notificación del Comité de Ética en Investigaciones de su proyecto "*Efecto de un programa de reducción de peso en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sobre los niveles de microRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico*", el cual fue presentado y discutido en sesión el día 09 de septiembre del año 2022; se determinó por el Comité permitir su desarrollo al interior del Hospital.

Agradecemos tener en cuenta el procedimiento establecido por el Comité para proceder a la ejecución del Trabajo, ya que una vez finalizado el mismo, toda publicación que se derive del protocolo de investigación debe ser revisada y avalada nuevamente por este Comité.

Atentamente,

CARLOS ALBERTO JIMENEZ
Presidente
Comité de Ética en Investigaciones

Anexos: Dos (2) Folios
Copia: Archivo
Proyectó: Enf. Diana Marcela Vacca N.



Comité de Ética en Investigaciones - Acta de Aprobación del Proyecto

Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" E.S.E.
Calle 5 No. 36-08 - PBX (57) (2) 6206000
Cali - Colombia



Espacio para el Adhesivo Radicador de la
Ventanilla Única del Hospital Universitario
del Valle

COMITE DE ETICA EN INVESTIGACIONES
HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE "EVARISTO GARCÍA" E.S.E.

ACTA DE APROBACION

Estudio: "Efecto de un programa de reducción de peso en mujeres candidatas a cirugía bariátrica sobre los niveles de microRNAs circulantes asociados con síndrome metabólico."

Investigadores: Alejandro Segura O., Mildrey Mosquera, Guillermo Ortega

Código: 034-2022

Fecha de Revisión: Septiembre 09 de 2022

El Comité de Ética en Investigaciones del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" Empresa Social del Estado, constituido mediante Resolución GG 3600-2018, certifica que:

1. Los Miembros del Comité revisaron los documentos presentados para la aprobación del presente Proyecto de Investigación a desarrollar en el Hospital:

Propuesta de Investigación	<u> X </u>
Instrumento de Recolección de la Información	<u> X </u>
Formato de Consentimiento Informado	<u> X </u>
Carta de la o las instituciones participantes	<u> X </u>
Resumen de Hoja de Vida de Investigador principal o asesor	<u> X </u>
Carta de Aprobación del Subdirector del Proceso Asistencial en el HUV	<u> X </u>
Respuesta a las Preguntas del Comité de Ética en Investigaciones	<u> X </u>
Carta de Respaldo del profesional experto que supervisa o dirige el Proyecto	<u> X </u>
Una copia en físico y otra copia en medio magnético del Proyecto	<u> X </u>

2. La Clasificación del Riesgo de conformidad con la Resolución N° 008430 del Ministerio de la Protección Social es:

Sin Riesgo Riesgo Mínimo Riesgo Mayor del Mínimo X

3. El Consentimiento Informado evidencia la voluntariedad, la información, capacidad de decisión y comprensión por parte del sujeto de investigación: Cumple con los requerimientos de la norma.



Comité de Ética en Investigaciones - Acta de Aprobación del Proyecto

Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" E.S.E.
Calle 5 No. 36-08 - PBX (57) (2) 6206000
Cali - Colombia



Espacio para el Adhesivo Radicador de la Ventanilla Única del Hospital Universitario del Valle

4. El Investigador Principal deberá informar al Comité a través del Presidente o el Secretario:

- Los cambios (enmiendas) propuestas al Proyecto antes del inicio para su respectiva aprobación
- Las dificultades o imprevistos que suponen riesgo para los pacientes u otras personas
- Eventos Adversos serios presentados
- La Suspensión o Terminación del Proyecto (Estudio)
- Informe parcial y/o final del Estudio en un periodo no mayor de 12 meses posterior a la Aprobación

5. Tiempo de Aprobación: el presente Proyecto en caso de ser aprobado, la misma le será avalada por un periodo de un (1) año calendario a partir de la fecha de su Aprobación, al cabo de este tiempo deberá ser sometido a una nueva revisión por parte del Comité de Ética en Investigaciones del Hospital.

6. El presente Proyecto:

☒ (X) SE APRUEBA () NO SE APRUEBA () REQUIERE MODIFICACIONES

Para constancia se firma en Santiago de Cali, el día 12 del mes de Septiembre del año 2022.

CARLOS ALBERTO JIMENEZ
Presidente
Comité de Ética en Investigaciones



Comité de Ética en Investigaciones - Acta de Aprobación del Proyecto

Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" E.S.E.
Calle 5 No. 36-08 - PBX (57) (2) 6206000
Cali - Colombia

11.5 Anexo 5. Publicación científica del capítulo I . Revista Retos

2025 (Noviembre), Retos, 72, 425-435

ISSN: 1579-1726, eISSN: 1988-2041 <https://recyt.fecyt.es/index.php/retos/index>



Effects of an exercise program on physiological variables and 6 Minute walk test in obesity

Efectos de un programa de ejercicio sobre variables fisiológicas y prueba de caminata en obesidad

Authors

Alejandro Segura-Ordoñez ^{1,2}
Sebastian Yara-Muñoz ³
Nathali Carvajal-Tello ¹
David Alexander Lemos-Martínez ⁴
José Guillermo Ortega ⁵
Mildrey Mosquera ²

¹ Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

^{2,3} Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁴ Fundación Valle del Lili (Cali-Colombia)

⁵ Universidad Javeriana (Cali-Colombia)

Corresponding author:
Nathali Carvajal Tello
nathali.carvajal00@usc.edu.co

Received: 05-03-25

Accepted: 13-08-25

How to cite in APA

Segura Ordoñez, A., Yara Muñoz, S., Carvajal, N., Lemos Martínez, D. A., Ortega, J. G., & Mosquera, M. (2025). Effects of an exercise program on physiological variables and 6 Minute walk test in obesity. *Retos*, 72, 425-435. <https://doi.org/10.47197/retos.v72.114249>

Abstract

Introduction: Obesity represents a clinical and public health challenge that requires comprehensive, evidence-based strategies.

Objective: To describe changes in aerobic capacity and physiological variables in adults with grade II and III obesity after participating in a multidisciplinary program that included supervised exercise, nutritional support, and psychological counseling.

Methodology: Prospective longitudinal study based on the medical records of patients who completed 24 or 36 supervised exercise sessions (twice a week, 60 minutes). Aerobic capacity was assessed using the six-minute walk test (6MWT), and anthropometric, hemodynamic, and respiratory variables were recorded before and after the intervention.

Results: Sixty-two patients (83.9% women) were included, of whom 67.7% had at least one comorbidity. After the program, significant reductions in body weight and body mass index ($p < 0.05$) were observed, with moderate to large effect sizes. The 6MWT showed significant improvements in heart rate, respiratory rate, and systolic and diastolic blood pressure, while changes in oxygen saturation were minimal and clinically irrelevant. The distance walked increased by an average of 22 meters, accompanied by modest increases in estimated VO_2 and METs. However, most changes did not reach clinically relevant thresholds.

Conclusions: Completing a multidisciplinary program with supervised moderate-to-vigorous exercise improved some functional and physiological parameters in adults with severe obesity, although the magnitude of the benefits was limited, highlighting the need for longer and more intensive interventions.

Keywords

Exercise; functional capacity; obesity; physiological adaptation; six-minute walk test.

Resumen

Introducción: La obesidad representa un desafío clínico y de salud pública que requiere estrategias integrales basadas en la evidencia.

Objetivo: Describir los cambios en la capacidad aeróbica y en variables fisiológicas de adultos con obesidad grado II y III, tras su participación en un programa multidisciplinario que incluyó ejercicio supervisado, soporte nutricional y acompañamiento psicológico.

Metodología: Estudio longitudinal prospectivo a partir de historias clínicas de pacientes que completaron 24 o 36 sesiones de ejercicio supervisado (dos veces por semana, 60 minutos). La capacidad aeróbica se evaluó mediante el test de caminata de seis minutos (6MWT) y se registraron variables antropométricas, hemodinámicas y respiratorias antes y después de la intervención.

Resultados: Se incluyeron 62 pacientes (83,9% mujeres), de los cuales 67,7% presentaba al menos una comorbilidad. Tras el programa, se observaron reducciones significativas en peso corporal e índice de masa corporal ($p < 0,05$), con tamaños del efecto moderados a grandes. El 6MWT mostró mejoras significativas en frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial sistólica y diastólica, mientras que los cambios en la saturación de oxígeno fueron mínimos y clínicamente irrelevantes. La distancia recorrida aumentó en promedio 22 metros, acompañada de incrementos modestos en VO_2 estimado y METs. No obstante, la mayoría de los cambios no alcanzó umbrales clínicamente relevantes.

Conclusiones: Completar un programa multidisciplinario con ejercicio supervisado a intensidades moderadas-vigorosas mejoró algunos parámetros funcionales y fisiológicos en adultos con obesidad severa, aunque la magnitud de los beneficios fue limitada, lo que resalta la necesidad de intervenciones más prolongadas e intensivas.

Palabras clave

Adaptación fisiológica; capacidad funcional; ejercicio; obesidad; prueba de caminata de seis minutos.



11.6 Anexo 6. Pasantía Internacional Universidad de Sao Paulo, Brasil.



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Ciências da Saúde – Divisão de Fisioterapia
Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional



DECLARAÇÃO

Declaro que ALEJANDRO SEGURA ORDOÑEZ esteve em nossa Instituição no período de 16/09 a 08/10/2024 como estudante estrangeiro de pós-graduação no Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional - PPG/RDF, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP.

As atividades foram desenvolvidas de modo presencial junto ao grupo de pesquisadores do *Laboratório de Avaliação Respiratória - LAR*, com participação nas reuniões e atividades científicas, incluindo análise de dados e elaboração de manuscrito “*Titulação da PEEP com e sem a Tomografia Torácica por Indutância em pacientes com COVID-19*”.

Também participou de visitas ao *Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HC-FMRP* e atividades junto aos laboratórios *LAFIC - Laboratório de Modulação Autonômica Cardiovascular e Exercício*, *LAFEE - Laboratório de Fisiologia do Exercício Experimental* e *LAFEM - Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo*.

Ribeirão Preto, 14 de janeiro de 2025.

Profa. ADA CLARICE GASTALDI
Docente PPG/RDF - RCS/FMRP/USP