



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**El Bypass Gástrico como Herramienta
Terapéutica en el Paciente Diabético y Obeso.
Cambios en el Riesgo Cardiovascular tras la
Cirugía Metabólica**

D^a Aisa Fornovi Justo

2017

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

El Bypass Gástrico como Herramienta Terapéutica en el Paciente Diabético y Obeso. Cambios en el Riesgo Cardiovascular tras la Cirugía Metabólica

Aisa Fornovi Justo

Licenciada en Medicina – Especialista en Endocrinología y Nutrición

Dirigida por:

D. Francisco Javier Tébar Massó

Catedrático de Medicina. Universidad de Murcia

D. Antonio Miguel Hernández Martínez

Profesor de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Murcia

ÍNDICE

ÍNDICE

1	. INTRODUCCIÓN	6
1.1	DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	7
1.1.1	Definición	7
1.1.2	Epidemiología.....	7
1.1.3	Etiopatogenia	8
1.1.4	Diagnóstico.....	10
1.1.5	Tratamiento.....	11
1.2	OBESIDAD	19
1.2.1	Definición	19
1.2.2	Clasificación.....	20
1.2.3	Epidemiología.....	22
1.2.4	Etiopatogenia	23
1.2.5	Fisiopatología	30
1.2.6	Complicaciones metabólicas	35
1.2.7	Tratamiento.....	38
1.3	CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	47
1.3.1	Generalidades y justificación de la cirugía bariátrica.....	47
1.3.2	Técnicas quirúrgicas	53
1.3.3	Pérdida de peso y remisión de comorbilidades tras el bypass gástrico.....	65
2	. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	70
2.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO	71
2.2	OBJETIVOS.....	72
3	. PACIENTES Y MÉTODO	73
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	74
3.1.1	Período de estudio	74
3.1.2	Criterios de inclusión.....	74
3.1.3	Criterios de exclusión	74
3.1.4	Nuestra población a estudio	74
3.1.5	Técnica quirúrgica	76
3.1.6	Seguimiento posoperatorio	76
3.2	SISTEMÁTICA Y METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN.....	78
3.2.1	Recogida de datos	78
3.2.2	Variables a estudio	79

3.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
4	. RESULTADOS	83
4.1	MUESTRA POBLACIONAL A ESTUDIO	84
4.1.1	Parámetros antropométricos:.....	84
4.1.2	Parámetros analíticos y comorbilidades:	85
4.2	RESULTADOS POSCIRUGÍA	86
4.2.1	Parámetros antropométricos:.....	86
4.2.2	Parámetros de metabolismo hidrocarbonado:.....	91
4.2.3	Hipertensión arterial (HTA)	94
4.2.4	Metabolismo lipídico:.....	95
4.3	POSIBLES FACTORES IMPLICADOS EN LA PÉRDIDA DE PESO Y MEJORÍA O RESOLUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES.....	104
4.3.1	Pérdida de peso:.....	104
4.3.2	Remisión de la DM2	107
4.3.3	Remisión de la HTA.....	108
4.3.4	Remisión de la hipercolesterolemia.....	108
4.3.5	Remisión de la hipertrigliceridemia	109
5	. DISCUSIÓN.....	110
5.1	MÉTODO.....	111
5.2	PARÁMETROS PRECIRUGÍA	112
5.2.1	Parámetros antropométricos:.....	113
5.3	PARÁMETROS POSCIRUGÍA.....	113
5.3.1	Pérdida de peso:.....	113
5.3.2	Remisión y mejoría de la DM2	117
5.3.3	Remisión y mejoría de la HTA	123
5.3.4	Remisión y mejoría de la dislipemia.....	124
6	. CONCLUSIONES	131
7	. BIBLIOGRAFÍA	133
8	. ANEXOS	147
8.1	PUBLICACIONES.....	148
8.2	LISTA DE TABLAS.....	149
8.3	LISTA DE FIGURAS.....	150
8.4	LISTA DE ABREVIATURAS.....	151

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.1.1 Definición

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad progresiva que comprende un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos de diversa etiología que cursan con hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, como resultado de un defecto absoluto o relativo de la secreción y/o acción de la insulina a nivel periférico.

La alteración de la regulación metabólica que acompaña a la diabetes provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos órganos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad así como para el sistema sanitario y es que, a largo plazo, da lugar a complicaciones vasculares tanto de pequeño vaso (microangiopatía), como de gran vaso (macroangiopatía o arterioesclerosis diabética), siendo los órganos diana, para la primera, la retina, el glomérulo renal y el sistema nervioso periférico, y para la segunda, el sistema cardiovascular. Este último aspecto ha cobrado mayor importancia en las últimas décadas, estando categorizada en la actualidad la diabetes como una “enfermedad cardiovascular”.

1.1.2 Epidemiología

A tenor de las cifras que caracterizan a la DM en general y a la DM2 en particular (forma más frecuente de DM), sus complicaciones específicas así como la presencia de otras entidades que suelen acompañarla, hacen de ésta un verdadero problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud.

El estilo de vida actual en el mundo occidental y la carga genética conllevan una elevada prevalencia de DM2. Así, la prevalencia mundial más recientemente publicada por la “*International Diabetes Federation*” (IDF) (1) es del 8.3% de los adultos - 382 millones de personas -, y este número se prevee que aumente hasta alcanzar los 592 millones en menos de 25 años asumiendo que 175 millones de casos en la actualidad no están diagnosticados, siendo los países en desarrollo en los que se está objetivando una mayor incidencia de DM2, como es el caso de la India.

En lo que respecta a la población española, en el año 2012 fue publicado el estudio di@bet.es (2), iniciado en el año 2008, con el objetivo de actualizar los datos referentes a la prevalencia de DM2 en España y otros factores de riesgo cardiometabólicos.

Los resultados del Estudio di@bet.es sitúan la prevalencia total de diabetes de tipo 2 en España en el 13,8%, un porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados anteriormente en España. Por otro lado, la prevalencia de obesidad se sitúa en tres de cada diez españoles.

1.1.3 Etiopatogenia

La DM2 posee un fuerte componente genético, superior al presente en la DM1. Aunque todavía no se han identificado los genes principales que predisponen a este trastorno, está claro que se trata de una enfermedad poligénica y multifactorial. Diversos loci genéticos contribuyen a la vulnerabilidad; y factores ambientales como la nutrición y la actividad física regulan todavía más la expresión fenotípica de la enfermedad. La concordancia de la DM2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Sin embargo, la definición de las alteraciones genéticas de la DM2 continúa siendo un reto, porque el defecto genético de la secreción o la acción de la insulina pueden no manifestarse a menos que se superponga a un suceso ambiental u otro defecto genético, como pudiese ser la obesidad.

DIABETES TIPO 2. ETIOPATOGENIA

- **Resistencia a la insulina:** obesidad, ↑ ácidos grasos libres, citoquinas inflamatorias, disfunción mitocondrial.
- **Disfunción de célula β :** glucotoxicidad, lipotoxicidad, formación amiloide, inflamación.
- **Componente genético y factores medioambientales**

En su historia natural no debemos confundir entre aquellos determinantes genéticos diabetogénicos esenciales, específicos de diabetes pero no suficientes por si solos para generar la enfermedad (genes que determinan defectos en la sensibilidad a la insulina y genes que determinan defectos en la secreción de insulina); y aquellos determinantes genéticos relacionados con la diabetes no esenciales, no específicos de diabetes pero relacionados con

ella y no suficientes por sí solos para producir la enfermedad (obesidad, distribución de la adiposidad, longevidad, etc).

Por tanto, la DM2 es un trastorno metabólico poligénico y multifactorial en el que se dan dos hechos fundamentales: por una parte, la resistencia a la acción de la insulina de tejidos como el músculo, hígado y tejido adiposo y, por otra, una disfunción que también puede ser progresiva de las células beta pancreáticas que, desde el punto de vista metabólico, puede evolucionar como prediabetes (glucemia en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa) o diabetes franca, situación que se hará dependiente de insulina cuando el fracaso de las células beta sea completo (3,4) .

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la implicación de las hormonas incretínicas, GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido parecido al glucagón), las cuales son sintetizadas y secretadas por el intestino tras la ingesta, implicadas en la patogenia de la DM2, convirtiéndose éstas en una atractiva diana terapéutica de gran uso en la actualidad. Los datos de los que disponemos hasta el momento son que el GIP es un polipéptido de 42 aminoácidos secretado en las células K del duodeno y yeyuno proximal; su estimulador más potente es la grasa y actúa sobre receptores específicos de la membrana de las células beta, teniendo efecto insulínico. A diferencia del GIP, el GLP-1 es un péptido de 30 aminoácidos producido en las células L intestinales situadas principalmente en duodeno, íleon e intestino grueso que se libera en respuesta a la ingesta de comidas con lípidos y carbohidratos; tiene una acción insulínica potente con un receptor específico en la célula beta pancreática.

Teniendo en cuenta la íntima relación que guardan secreción de insulina y sensibilidad a la acción de la hormona en el complicado control de la homeostasis de la glucosa, es prácticamente imposible discernir en la contribución de cada una de ellas en la etiopatogenia de la DM2. Además, debemos tener en cuenta que ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la fisiopatología de la enfermedad, no sólo según la población estudiada sino también según el periodo evolutivo de la misma.

Existe una correlación evidente entre DM2 y obesidad, sobre todo, de carácter abdominal y en conexión con la resistencia a la insulina (RI), aunque puede haber casos de RI sin obesidad y no todos los obesos tienen RI y DM2. Sin embargo, la epidemia de DM2 va muy ligada con la de obesidad, lo que ha motivado el más actual concepto de “diabesidad”.

1.1.4 Diagnóstico

La glucemia se comporta como una variable continua. El punto de corte o umbral diagnóstico de la diabetes se basó primero en la distribución bimodal de la glucemia en población sana y enferma y, posteriormente en la capacidad predictiva de diversos puntos de corte de la glucemia en relación con la aparición de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes, como la retinopatía diabética, ya que no ha sido posible identificar un umbral para las complicaciones macrovasculares que se extienden por debajo de los puntos de corte diagnósticos. De esta conclusión surgieron unos valores considerados como diagnósticos de Diabetes Mellitus y que cada año revisa la *American Diabetes Association* (ADA) en su publicación *Standards of Medical Care in Diabetes* (5), documento de referencia mundial en este aspecto.

- Criterios diagnósticos de DM:

1. HbA1c $\geq 6.5\%$ (no requiere ayuno)
2. Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl
3. Glucemia a las 2 horas de SOG ≥ 200 mg/dl
4. Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl

Para realizar el diagnóstico de DM en base a los tres primeros criterios, son necesarias dos determinaciones en días diferentes.

La validez de las pruebas diagnósticas de diabetes se basa fundamentalmente en su asociación con la retinopatía. Ahora bien, su fiabilidad (reproducibilidad) es distinta para cada una de ellas y va a depender de su variabilidad preanalítica, analítica y biológica.

La GBA tiene una variabilidad preanalítica (desde la extracción hasta su procesamiento) nada desdeñable, debido a la glicolisis, que provoca una disminución de la glucosa que depende del tiempo, la temperatura ambiente (5 a 10 mg/100 ml/hora), de si la sangre total se separa en plasma o suero, que es más estable, y por último, del tipo de anticoagulante utilizado: los mejores son el fluoruro sódico y el oxalato potásico, que inhiben la glicolisis. La variabilidad analítica es del 4% y la biológica (depende de cada persona) del 2,9%. Estos datos, poco conocidos, ponen de manifiesto que la glucemia no es tan exacta como pensábamos.

La variabilidad analítica de la GBA es del 4% y la biológica (de cada individuo) del 2,9%. Así, la variabilidad global (analítica y biológica) de la GBA se acerca al 10% mientras que la variabilidad analítica de la HbA1c es menor del 4%, la biológica es del 1,4% y su estabilidad preanalítica es menor que la GBA. Podemos afirmar, pues, que la HbA1c, desde el punto de vista de su variabilidad, es más precisa que la GBA y, desde el punto de vista clínico, más útil, habiendo sido el test diagnóstico utilizado en el estudio que presentamos.

Las principales guías clínicas para el control del paciente diabético basan sus recomendaciones en los resultados obtenidos de los ensayos DCCT y *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, por lo que es importante utilizar valores de normalidad que sean comparables con estos estudios y, por consiguiente, con las guías clínicas. Los métodos utilizados deberán tener una imprecisión (coeficiente de variación) inferior al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión inferior al 2%.

1.1.5 Tratamiento

La DM2 presenta en su historia natural una serie de transformaciones en su fisiopatología que precisa que modifiquemos continuamente el tratamiento en función de su curso evolutivo, por lo que se hace necesario un enfoque multidisciplinar donde enfermera educadora, dietista y médico acompañen al paciente en el proceso de adaptación a la nueva situación de salud.

El tratamiento de los pacientes con DM consiste en educar sobre pautas de estilo de vida saludables, evaluar las posibles complicaciones micro y macrovasculares, normalizar la glucemia, reducir los factores de riesgo cardiovascular así como evitar aquellos fármacos que puedan interaccionar de una forma negativa en el metabolismo insulínico y lipídico.

1.1.5.1 Educación diabetológica

Los pacientes con DM deben recibir educación diabetológica desde el momento del diagnóstico debiendo mantener este apoyo educacional durante el transcurso de la enfermedad y como parte integral del tratamiento. Los cambios en el comportamiento llevados a cabo por parte del paciente son clave para el éxito de la terapia de forma global.

1.1.5.2 Terapia nutricional

Es muy importante en el tratamiento de la DM que pautemos unas recomendaciones dietéticas y de actividad física adecuadas con la intención de: combatir el sobrepeso, mantener un estado nutricional adecuado, controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM como HTA o dislipemia, mejorar el curso de las complicaciones micro y macrovasculares así como interrumpir la progresión de la historia natural de la DM. Estas recomendaciones deben ser personalizadas y adaptarse a las posibilidades económicas, preferencias culturales, gustos y tratamiento médico que recibe el paciente.

En la actualidad, los datos disponibles indican que el tratamiento nutricional en la DM puede reducir la HbA1c en torno al 1% en DM1 de reciente diagnóstico, en un 2% en DM2 al inicio de la enfermedad y en un 1% en aquellos con DM2 con una evolución media de cuatro años (6). Las estrategias dietéticas que han demostrado tener éxito en este contexto consisten en una reducción global del aporte calórico diario con disminución del consumo de grasas saturadas así como en una modificación en el tipo de carbohidratos ingeridos aumentando la ingesta de carbohidratos complejos, fibra dietética y de alimentos que contengan grano entero.

Controlar los carbohidratos, ya sea contándolos a través de intercambios o mediante estimaciones basadas en la experiencia, es clave para conseguir un buen control glucémico. En los pacientes diabéticos, el uso del índice y la carga glucémica puede proporcionar un beneficio adicional en el control de la glucemia a diferencia del obtenido cuando se considera únicamente la ingesta total de carbohidratos.

1.1.5.3 Actividad física

El ejercicio del adulto con DM es algo tan variable y sujeto a matices como la misma DM2 por lo que no se puede generalizar un programa de entrenamiento a cualquier persona con DM. Sin embargo, y teniendo en cuenta las características de cada individuo, el ejercicio físico debe ser prescrito a todo paciente con diabetes dado que ha demostrado ser efectivo en el control glucémico y en la mejora de las comorbilidades: perfil lipídico, tensión arterial, peso, aumento de la capacidad física y bienestar general (7).

Los beneficios de la realización de ejercicio físico para los pacientes con DM se basan en un aumento de la sensibilidad a la insulina y captación de glucosa por el músculo, incluso cuando existen un déficit de insulina, lo que se traduce en una mejora de la tolerancia a la

glucosa, disminución de la HbA1c y disminución de las necesidades totales de insulina, retrasando asimismo en aquellos pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada el desarrollo de DM.

Para conseguir una pérdida de peso significativa y reducir la grasa de localización abdominal es necesario realizar una hora diaria de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada (gasto calórico de 2000-2500 kcal/semana). En caso de realizar menor cantidad de ejercicio físico se lograrán mejoras a nivel glucémico pero sin repercusión ponderal significativa (8).

Los cambios en el perfil lipídico también dependen de la intensidad y frecuencia en la práctica de ejercicio físico. Así, en el paciente diabético, la práctica de ejercicio físico por si sola parece favorecer una ligera disminución de los niveles de colesterol LDL sin apenas cambios en las cifras de colesterol HDL y triglicéridos. Por el contrario, la realización de ejercicio físico acompañada de cambios en los hábitos alimentarios y pérdida de peso conlleva una disminución de los niveles de colesterol LDL, triglicéridos y colesterol VLDL con aumento en las cifras de colesterol HDL.

En lo que respecta al efecto del ejercicio físico sobre la función cardíaca y tensión arterial se ha comprobado que, mediante la activación de diferentes mecanismos de adaptación a nivel cardiovascular, se produce una mejora en la capacidad aeróbica, una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y submáxima, un aumento en el volumen de eyección y gasto cardíaco, una mejora en la extracción de oxígeno por parte de los tejidos y una reducción de la tensión arterial, tanto en reposo como durante los esfuerzos.

Además de los efectos positivos que tiene la práctica de ejercicio físico sobre los distintos parámetros metabólicos comentados con anterioridad, no debemos olvidar que la mejora en la condición física se correlaciona con una mayor puntuación en los test de calidad de vida.

1.1.5.4 Tratamiento farmacológico

Las diferentes sociedades científicas, y en este caso la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), publican anualmente un consenso en relación al tratamiento para la DM2 posicionándose con el paso de los años en una intervención más individualizada. En lo que respecta al consenso de la ADA la decisión de

tratamiento está basada en las preferencias del paciente, el coste, los posibles efectos secundarios, efecto en el peso y riesgo de hipoglucemia (9,10).

Ambas sociedades coinciden en que el escalón terapéutico inicial debe incluir modificaciones en el estilo de vida, con un objetivo mínimo de 150 minutos/semana de actividad física así como consejo dietético que permita una pérdida del 7% del peso, asociado a metformina a no ser que existan contraindicaciones o intolerancia.

La metformina tiene una amplia evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad, es barata y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. En caso de no conseguir el objetivo de control de HbA1c tras 3 meses con metformina en monoterapia, que exista contraindicación a su uso o intolerancia, se debe asociar un segundo fármaco que permitirá una disminución adicional de HbA1c 0.9-1.1% aproximadamente (11). Entre las opciones para su uso en combinación se encuentran: sulfonilurea, glitazona, inhibidor DPP-4, inhibidor SGLT-2, agonista GLP-1 o insulina basal (figura 1). La elección de uno u otro fármaco, como he comentado anteriormente, se basará en las preferencias del paciente, la evolución de la enfermedad, el objetivo de reducción de glucemia marcado, las características propias del fármaco así como los efectos secundarios, especialmente la hipoglucemia (tabla 1).

En el caso de pacientes con HbA1c $\geq 9\%$ el tratamiento de elección inicial debe ser una combinación de al menos dos fármacos con el objetivo de conseguir lo más rápidamente posible el nivel de HbA1c deseado. En aquellos casos de hiperglucemia severa, especialmente si es sintomática o presenta signos de catabolismo (pérdida de peso, cetosis), la insulina debe ser el tratamiento de elección, asociado o no a otros antidiabéticos orales. Así mismo, se debe considerar el uso de terapia insulínica bolo-basal o premezclada cuando el nivel de glucemia sea ≥ 350 mg/dl y/o HbA1c $\geq 10-12\%$ pudiendo desescalar con posterioridad en el algoritmo de tratamiento una vez resuelto el proceso inicial de glucotoxicidad.

Figura 1. Tratamiento farmacológico en DM2 ADA/EASD: recomendaciones generales (10).

Start with Monotherapy unless:

- A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**
- A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy Metformin Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy Metformin + Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy Metformin + Lifestyle Management

	Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or	DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	TZD	DPP-4-i
or	SGLT2-i	SGLT2-i	SGLT2-i	DPP-4-i	SGLT2-i	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	GLP-1-RA	Insulin ⁶	GLP-1-RA	Insulin ⁶	GLP-1-RA
or	Insulin ⁶					

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

DPP-4-i, inhibidores DPP-4; GLP-1 RA, agonista receptor GLP-1; SGLT-2, inhibidor SGLT-2; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinediona.

Tabla 1. Propiedades de los fármacos hipoglucemiantes disponibles en Europa que deben guiar la elección del tratamiento en pacientes con DM2(10)

Clase	Principio activo	Mecanismo de acción	Acción principal	Ventajas	Inconvenientes/Efectos secundarios	Coste
Biguanidas	-Metformina	Activa AMP-kinasa	-↓Producción hepática de glucosa	-Amplia experiencia de uso -No hipoglucemia -↓Eventos CV (UKPDS)	-Efectos 2arios gastrointestinales -Déficit vitamina B12 -Contraindicaciones: insuficiencia renal crónica, acidosis, etc. -Riesgo acidosis láctica (raro)	Bajo
Sulfonilureas	2ª Generación -Glibenclamida -Glipizida -Glicazida -Glimepirida	Cierra canales KATP en la membrana celular de célula β pancreática	-↑Secreción de insulina	-Amplia experiencia de uso -↓Riesgo microvascular (UKPDS)	- Hipoglucemia -↑Peso	Bajo
Meglitinidas	-Repaglinida -Nateglinida	Cierra canales KATP en la membrana celular de célula β pancreática	-↑Secreción de insulina	- ↓Excursión postprandial de glucosa -Dosificación flexible	-Hipoglucemia -↑Peso -Número de tomas diarias	Intermedio
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Activa el factor de transcripción nuclear PPAR-γ	-↑Sensibilidad a la insulina	-No hipoglucemia -Duración -↑c-HDL -↓Triglicéridos -↓Eventos CV ? (PROactive)	-↑Peso -Edema/Insuficiencia cardíaca -Fracturas	Bajo
Inhibidores α-glucosidasa	-Acarbosa -Miglitol	Inhibe α-glucosidasa intestinal	-Enlentece la absorción/digestión	-No hipoglucemia -↓Excursión	-Eficacia HbA1c modesta -Efectos 2arios gastrointestinales	Bajo-intermedio

			intestinal de carbohidratos	postprandial de glucosa -↓Eventos CV ? (STOP- NIDDM) -No sistémico	(diarrea, flatulencia) -Número de tomas diarias	
Inhibidores DPP-4	-Sitagliptina -Vildagliptina -Saxagliptina -Linagliptina -Alogliptina	Inhibe actividad DPP4, incrementando las concentraciones postprandiales de incretina nativa (GIP, GLP-1)	-↑Secreción de insulina (glucosa-dependiente) -↓Secreción de glucagón (glucosa-dependiente)	-No hipoglucemia -Bien tolerado	-Angioedema/ urticaria y otros efectos dermatológicos inmunomediados -? Pancreatitis aguda -? ↑Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Alto

Clase	Principio activo	Mecanismo de acción	Acción principal	Ventajas	Inconvenientes/Efectos secundarios	Coste
Inhibidores SGLT-2	-Canaglifozina -Dapaglifozina -Empaglifozina	Inhibe SGLT2 en la nefrona proximal	- Bloquea la reabsorción renal de glucosa, incrementando glucosuria	-No hipoglucemia -↓Peso -↓Tensión arterial -Efectivo en todos los estadios de DM2 -↓Eventos CV y mortalidad en pacientes con ECV (EMPA-REG OUTCOME)	- Infecciones genitourinarias - Poliuria - Depleción de volumen/ hipotensión/mareo -↑c-LDL -↑Creatinina (transitorio) -CAD, pielonefritis, ↑riesgo sepsis urinaria	Alto
Agonistas receptor	-Exenatide	Activa receptores	-↑Secreción de insulina	-No hipoglucemia	-Efectos 2arios gastrointestinales	Alto

GLP-1	-Exenatide LAR -Liraglutide -Albiglutide -Lixisenatide -Dulaglutide	GLP-1	(glucosa-dependiente) -↓Secreción de glucagón (glucosa-dependiente) -↓Vaciamiento gástrico -↑Saciedad	-↓Peso -↓Excursión postprandial de glucosa -↓Algunos FRCV	-↑Frecuencia cardíaca -? Pancreatitis aguda -Hiperplasia células C/ cáncer medular de tiroides en animales -Inyectable -Necesidad de formación	
Insulinas	-Análogos de acción rápida *Lispro, Aspart, Glulisina -Acción corta *Regular Humana -Acción intermedia *NPH Humana -Análogos insulina basal *Glargina, Detemir *Degludec -Premezcladas (varios tipos)	Activa receptores de insulina	-Facilita el consumo de glucosa -↓Producción hepática de glucosa -Suprime cetogénesis	-Respuesta prácticamente universal -Eficacia teórica ilimitada -↓Complicaciones microvasculares (UKPDS)	-Hipoglucemia -↑Peso -? Efectos mitogénicos -Necesidad de formación -Reticencia por pacientes -Inyectable	Intermedio-alto

ECV, enfermedad cardiovascular; CV, cardiovascular; CAD, cetoacidosis; GIP, polipéptido inhibidor gástrico; PPAR- γ , receptor γ de peroxisoma proliferador-activado; PRO-active, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study.

1.2 OBESIDAD

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud declaró la obesidad como enfermedad crónica, resaltando así la importancia que poco a poco ha ido adquiriendo hasta convertirse en la epidemia del siglo XXI. Su importancia radica fundamentalmente en las comorbilidades asociadas, pérdida de calidad de vida y elevado coste económico, constituyendo la primera causa de malnutrición en los países desarrollados y la segunda causa de muerte, tras el consumo de tabaco, prevenible en España.

1.2.1 Definición

La AACE en 2012 se posicionó enumerando las razones por las que la obesidad debería ser categorizada como enfermedad (12). En su posicionamiento, la AACE subraya las tres características por las que la obesidad se debe considerar enfermedad: 1) la obesidad refleja una afectación psicológica y del estado metabólico, 2) la obesidad tiene signos y síntomas, y 3) la obesidad tiene efectos negativos en la salud y aumenta la morbilidad. Así, en junio de 2013 la *American Medical Association* adoptó la resolución 420 propuesta por la AACE y apoyada por otras muchas sociedades científicas, declarando la obesidad como una enfermedad (13).

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que se caracteriza por un exceso de grasa corporal con el consiguiente aumento de peso, en grado patológico, resultante de la existencia de un balance energético positivo donde la ingesta alimentaria supera al gasto energético.

El exceso de grasa, determinado por la interacción de factores genéticos y ambientales, puede distribuirse de distintas formas en el organismo lo que permite diferenciar el tipo de obesidad en función de su localización. Así, cuando los depósitos de grasa son de predominio gluteofemoral se denomina obesidad ginoide, y cuando se localizan fundamentalmente en abdomen hablamos de obesidad androide o abdominal. A su vez, en la grasa abdominal existen dos compartimentos bien diferenciados. Por un lado encontramos la grasa subcutánea, compuesta por depósitos en tronco y región gluteofemoral y por otro, la grasa visceral, constituida por depósitos localizados en epiplón y región mesentérica (14).

La distribución de la grasa no sólo va a tener una repercusión estética, sino que se ha demostrado que aquellas personas que presentan un predominio del depósito graso

intraabdominal tienen mayor riesgo cardiovascular que aquellas en las que se encuentra fundamentalmente en el tejido celular subcutáneo (15), probablemente expresando un distinto comportamiento metabólico de dicha grasa.

1.2.2 Clasificación

Tradicionalmente, la obesidad se ha clasificado según la relación peso/talla valorada mediante el índice de masa corporal (IMC), método más empleado para determinar el grado de obesidad en la población adulta por su accesibilidad y sencillez. Sin embargo, esta técnica no es capaz de estimar la magnitud del exceso de tejido graso ni su distribución corporal por lo que en los últimos años han proliferado diferentes técnicas de estudio de la composición corporal entre las que se encuentran la impedanciometría bioeléctrica, resonancia magnética, hidrodensitometría y pletismografía por desplazamiento de aire, entre otras. Estas técnicas permiten un análisis más preciso de la cantidad de grasa presente en cada individuo aunque, en la actualidad, siguen estando lejos del alcance de muchos centros médicos.

Como en la mayoría de los casos no es posible cuantificar la grasa corporal ni su distribución, las sociedades científicas siguen recomendando su estimación mediante datos antropométricos de fácil obtención en la práctica clínica. Por ello, se acepta que el IMC se utilice para su determinación ya que facilita la realización de estudios epidemiológicos además de permitir la comparación entre poblaciones e identificar individuos con alto riesgo cardiovascular.

Para definir la obesidad en la población adulta se acepta como punto de corte un IMC de 30 kg/m². Así, en adultos, un IMC 25-29.9 kg/m² corresponde a sobrepeso, y un IMC \geq 30 kg/m² se define como obesidad, entendiéndose como exceso de peso cualquier valor de IMC superior a 25.

La SEEDO, en el documento publicado en 1996 (16), introdujo algunas modificaciones a la clasificación propuesta por la OMS (tabla 2); rebajó el límite inferior del peso normal a 18,5, subdividió la gama de sobrepeso en dos categorías e introdujo un grado adicional de obesidad para aquellos pacientes con IMC \geq 50 kg/m², denominado obesidad extrema, que son tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento de cirugía bariátrica.

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según el IMC en población adulta

OMS		SEEDO		SECO	
Grado	IMC	Grado	IMC	Grado	IMC
Normopeso	18.5	Normopeso	18.5-24.9	Normal	<25
Sobrepeso	24.9	Sobrepeso 1	25.26-9	Sobrepeso	25-26.9
Preobesidad	25-29.9	Sobrepeso 2	27-29.9	Obes. Leve	27-29.9
Obesidad G1	30-34.9	Obesidad 1	30-34.9	Obes. Moder	30-34.9
Obesidad G2	35-39.9	Obesidad 2	35-39.9	Obes. Severa	35-39.9
Obesidad G3	>40	Obes.Mórbida	40-49.9	Superobesidad	50-59.9
		Obes.Extrema	>50	Supersuperobes.	>60

También tiene interés especial conocer el patrón de distribución de la grasa corporal por su relación con el riesgo cardiovascular utilizando diferentes datos antropométricos, como pueden ser el índice cintura/cadera o el perímetro de cintura, para definirlo.

El índice cintura cadera (C/c) es aceptado como un buen indicador de obesidad central, proponiéndose como valor delimitador del riesgo cardiovascular un cociente >1 en los varones y >0.85 en las mujeres (17,18). Por otra parte, y según estudios epidemiológicos transversales de diferentes comunidades autónomas españolas, se estima que valores superiores al percentil 90 (C/c>0.90) suponen un riesgo elevado para la salud.

El índice cintura/cadera (C/c) es un indicador de obesidad central y permite su clasificación en obesidad androide o ginoide siguiendo los criterios establecidos en 1995 en el Consenso Nacional sobre Obesidad (16). Sin embargo, este índice no permite diferenciar si se trata de una acumulación perivisceral o subcutánea por lo que el perímetro de cintura continúa siendo mejor indicador de la grasa visceral (19), sobre todo en casos de obesidad mórbida y extrema.

Aunque el perímetro de cintura es un parámetro muy variable de unas poblaciones a otras, y existe el sesgo del interobservador, su determinación permite definir el valor a partir del cual aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. El punto de corte aceptado a nivel internacional es el establecido por el NIH que define un aumento del riesgo cardiovascular a partir de una circunferencia de cintura ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres (18). Sin embargo, estos puntos de corte pueden variar dependiendo de la

población estudiada y así, en la población española, se estima un aumento del riesgo una circunferencia de cintura superior a 95 cm en varones y 82 cm en mujeres, y un riesgo muy elevado valores superiores a 102 cm en los varones y 90 cm en las mujeres.

El porcentaje graso corporal permite definir también la obesidad. Así, el porcentaje de grasa corporal que se considera normal se sitúa entre el 12 y el 20% en los hombres y entre el 20 y el 30% en las mujeres; del 21 al 25% en hombres y del 31 al 33% en mujeres se considera en el límite de la normalidad y cuando el porcentaje de masa grasa supera el 25% en los hombres y el 33% en las mujeres, se considera que el individuo es obeso (17).

1.2.3 Epidemiología

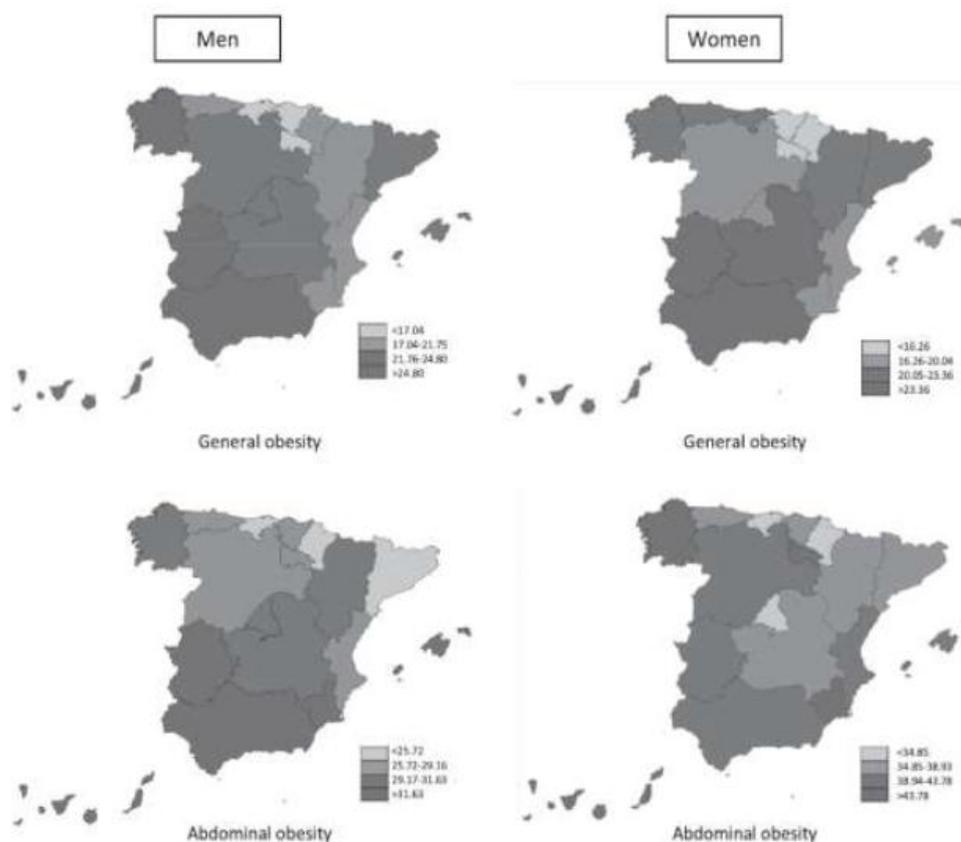
La obesidad afecta a una proporción considerable de la población y abarca todas las edades de la vida, ambos sexos y condiciones sociales. Se estima que la prevalencia de personas con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ se ha duplicado entre 1986 y el año 2000. Así mismo, la proporción de pacientes con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ alcanza el 28.1% de la población española adulta según el estudio Di@bet publicado recientemente (20), habiéndose producido un incremento de la obesidad mórbida en más del 200% (21).

El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), llevado a cabo entre junio de 2008 y octubre de 2010, indica que la prevalencia de sobrepeso en la población adulta española es del 39.4% y la de obesidad del 22.9%, de lo que se deriva que la frecuencia de exceso de peso alcanza la cifra de 62.3%. La frecuencia de obesidad aumenta con la edad siendo algo mayor en hombres que en mujeres, excepto a partir de los 65 años. En cuanto a obesidad abdominal, la prevalencia es de 35.5% con predominio en la mujer.

Las estimaciones del estudio ENRICA sitúan la prevalencia de obesidad en España en una posición media-alta dentro de Europa, al igual que ocurre con otros países de la cuenca del Mediterráneo (22), aunque todavía inferior a Estados Unidos, que era del 34% en 2008 (23).

El estudio ENRICA muestra un claro patrón geográfico en la distribución de la obesidad (24). Las Islas Canarias, sur de España y Galicia son las comunidades autónomas que mayor prevalencia de obesidad presentan tanto en uno como en otro sexo (figura 2).

Figura 2. Variaciones regionales en la prevalencia ajustada por edad de obesidad general y obesidad abdominal en varones y mujeres españolas, 2008-2010 (ENRICA).



1.2.4 Etiopatogenia

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad no se conocen con exactitud. Sin embargo, se sabe que la predisposición genética, la dieta, los factores ambientales y biológicos (péptidos, hormonas) influyen en su desarrollo y mantenimiento, estando el peso determinado fundamentalmente por un desequilibrio crónico y dinámico entre el gasto energético y el control de la ingesta (25). Aunque es bien conocido que podemos hablar de obesidad en relación a una alteración monogénica de origen endocrinológico, como pudiese ser el síndrome de Cushing; alteración hipotalámica por traumatismo, tumor o causa infecciosa, así como la obesidad asociada a síndromes genéticos como el Prader-Willi, entre otras, éstas tienen una muy baja incidencia y, por tanto, a las que nos vamos a referir van a ser a las de origen multifactorial que son las que afectan a la mayor parte de nuestra población.

En el sistema del control del peso corporal intervienen numerosas biomoléculas con más de un centenar de genes identificados y otros marcadores (26,27) en un entramado metabólico en el que intervienen no sólo el hígado y el tejido adiposo sino la generalidad de los tejidos por lo que disponer de señales gatillo (adipostato) permite al organismo equilibrar el balance siendo altamente probable que algún fallo en este mecanismo se produzca en los obesos.

1.2.4.1 Factores etiológicos de la obesidad

Existen distintos factores etiológicos en el desarrollo de la obesidad: ambientales, genéticos, epigenéticos, nutrigenéticos, microbiológicos y cronobiológicos.

a) Factores ambientales

El aumento en la incidencia de obesidad a nivel mundial se explica en gran medida por cambios en nuestro estilo de vida, y es que tanto la alimentación como la actividad física juegan un importante papel a este respecto. De esta manera encontramos que determinados cambios en nuestros hábitos dietéticos, como los enumerados a continuación, se asocian con un mayor IMC: i) los patrones dietéticos de alta densidad energética; ii) la alta ingesta de alcohol; iii) la ingesta frecuente de bebidas azucaradas; iv) la alta ingesta de carne y productos cárnicos procesados; v) el aumento de las raciones de comida; vi) la ausencia de supermercados con disponibilidad de fruta y verduras o su localización a mayor distancia; vii) la ingesta habitual de “fast food” (28).

El sedentarismo, derivado de la industrialización y el mayor uso de tecnologías en nuestras tareas de la vida cotidiana, conlleva un menor gasto energético diario lo que se traduce en un mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. Varios grupos sociodemográficos están especialmente predispuestos a ser físicamente inactivos; como las mujeres, adultos de bajos extractos socioeconómicos, ancianos, individuos con problemas financieros y aquellos que viven solos. En Europa, un 39% de la población no realiza deporte y un 21% lo practica muy esporádicamente. En España, el 42% de los ciudadanos no practica ningún tipo de deporte (29).

b) Factores genéticos

La patogenia de la obesidad es compleja y consecuencia de la interacción entre factores ambientales y genéticos. Además de los factores externos conocidos, como son el aumento en la ingesta calórica y el sedentarismo, existe una susceptibilidad individual para desarrollar obesidad que puede atribuirse a factores genéticos. Los estudios familiares y en gemelos han revelado que los genes pueden ser responsables de entre un 40 y un 70% de la varianza en el peso, que los familiares de primer grado de pacientes obesos tienen de 3 a 7 veces más riesgo de ser obesos que la población general y que el mayor factor de riesgo para desarrollar obesidad en la infancia y en la adolescencia es la presencia de obesidad en los padres, especialmente si ambos son obesos (30).

Desde el punto de vista genético la obesidad se podría clasificar en: obesidad monogénica, en la que una única mutación en un solo gen es suficiente para producir obesidad; obesidad sindrómica, que se transmite por herencia mendeliana; y obesidad poligénica, la más frecuente y que aparece cuando el sujeto es genéticamente susceptible a un entorno que favorece el almacenamiento de energía frente al gasto.

En lo que respecta a la obesidad poligénica, ésta es resultado de la interacción entre factores ambientales, de comportamiento y genéticos que influyen en la respuesta individual a la dieta y al ejercicio. En este caso una combinación de alelos de efecto menor en distintos genes controla cuantitativamente la herencia de un rasgo como puede ser el peso. La identificación de estas variantes genéticas ha sido posible gracias a estudios de asociación integral de todo el genoma (*genome-wide association study*, GWAS) que ha permitido reconocer hasta 127 genes relacionados con la obesidad, siendo el gen *MC4R* el más replicado. El GWAS ha permitido identificar más de 32 loci asociados al IMC y nuevos genes candidatos para obesidad. De ellos, el hallazgo más notorio ha sido el gen "*fat mass and obesity associated*" (FTO) que parece participar a nivel cerebral en la regulación de la homeostasis energética y en los sistemas de recompensa. Asimismo, esta técnica ha contribuido a identificar otras variantes cercanas a los genes *BDNF* y *SH2B1* que siguen apuntando a que la obesidad es una enfermedad hipotalámica (31).

Sin embargo, todos los descubrimientos realizados hasta el momento en lo que respecta a genética y obesidad mórbida no tienen repercusión en la práctica clínica diaria, dado que lo más común es que la obesidad sea poligénica, siendo en estos casos el efecto de los genes muy pequeño y con escasa repercusión en el análisis para la estimación del riesgo. No existen guías clínicas ni consensos internacionales que recojan criterios de indicación de

estudios genéticos en pacientes con obesidad. Diferentes autores recomiendan limitar los estudios genéticos sólo a los casos de obesidad grave, de aparición precoz en la infancia y a las formas sindrómicas de obesidad (32). La historia familiar es relevante en todos los casos pero sigue sin ser un criterio de indicación o exclusión para el estudio genético, ya que la obesidad puede haberse producido por una mutación de novo o ser una forma autosómica recesiva.

c) Epigenética

Como se ha comentado anteriormente, la base genética de la obesidad es mayoritariamente poligénica, siendo los genes implicados en la regulación de la ingesta y el balance energético los que tienen especial interés. Sin embargo, existen mecanismos de adaptación que afectan a la expresión de esos genes dependiendo del medio en el que se desarrolle el feto, y así es como nace la epigenética.

La epigenética hace referencia a los procesos que inducen cambios hereditarios en el fenotipo y función, mediante modificación de la actividad del ADN, pero sin alterar la secuencia de los nucleótidos. Las modificaciones epigenéticas más conocidas son la metilación del ADN en las regiones promotoras de determinados genes, como son los residuos de citosina seguidos de guanina, y los cambios en la cromatina por acetilación de histonas o metilación del ARN. Estos procesos tienen su máxima representación durante la gestación, y es que en su origen el genoma está prácticamente desmetilado, siendo en este periodo y durante los primeros meses de vida donde van quedando estas marcas epigenéticas que modifican la expresión de genes mediante su activación o represión.

Al igual que cambios en la nutrición materna durante la gestación pueden desencadenar cambios fenotípicos en la descendencia, el medio ambiente uterino también puede modificar la expresión genética regulando mecanismos que controlarán el grado de adiposidad, ya sea con acción estimuladora o inhibidora, predisponiendo hacia la enfermedad que se mantendrá toda la vida. Esta capacidad de influencia se denomina programación fetal.

En lo que respecta a la programación fetal, las primeras observaciones a este respecto tuvieron lugar en la década de los cincuenta. Se objetivó que los niños gestados en épocas de hambruna tenían más probabilidad de desarrollar diabetes y otras enfermedades metabólicas. Estos datos dieron lugar a la teoría de que, ante la falta de nutrientes, el feto desarrolla resistencia a la insulina en tejidos periféricos para facilitar el aporte de glucosa al cerebro, lo que predispone a futuras enfermedades metabólicas como HTA, dislipemia o DM2. Los mismos

datos se han objetivado en sentido contrario; la sobrealimentación durante el embarazo con un excesivo aporte de nutrientes al feto genera cambios neuroendocrinos y de vías metabólicas en el entorno de la resistencia a la insulina y leptina, favoreciéndose la adipogénesis, la hiperfagia y las conductas adictivas o de recompensa (33).

En la actualidad existe evidencia científica suficiente que relaciona la obesidad materna con una mayor susceptibilidad para padecer obesidad y otras enfermedades metabólicas en su descendencia, por lo que la intervención nutricional durante el embarazo se debe convertir en una herramienta terapéutica indispensable.

d) Nutrigenética

El éxito del Proyecto Genoma Humano en 2003 junto al desarrollo de técnicas de biología molecular han permitido conocer cómo mutaciones críticas en el genoma, tales como polimorfismos de un solo nucleótido, son la causa más común de la diversidad genética entre los individuos proporcionando información sobre el metabolismo de los nutrientes y sus vías. Y así, fruto de la necesidad de comprender la relación existente entre medicina y nutrición, surge la nutrigenómica que centra su atención en el papel que los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos tienen en la expresión génica.

Para conocer los genes de interés, y dentro de éstos los polimorfismos implicados, se emplean estudios de asociación en los que se compara la frecuencia relativa de las diferentes variantes de un polimorfismo entre los individuos con obesidad y el grupo control. Estos estudios han permitido conocer cómo, por ejemplo, la región *FTO* explica aproximadamente el 1% de la heredabilidad de la obesidad, de tal manera que los adultos homocigotos para el alelo de riesgo tienen un peso mayor que los portadores de alelos homocigotos de no riesgo (34).

Además del *FTO* y el *R4MC*, que según algunos estudios pueden llegar a explicar el 5-6% de las obesidades severas, otros genes han mostrado asociaciones con la obesidad. Así encontramos como la proopiomelanocortina o la leptina están relacionadas con el control de la ingesta, las proteínas desacopladoras con el gasto energético, la adiponectina y el receptor de insulina con el metabolismo de la insulina, los receptores activados de proliferación de los peroxisomas con el metabolismo de las grasas, las perilipinas con la susceptibilidad de movilización de la grasas, o los genes reloj *CLOCK*, *PER2*, *BMAL* y *CRY* con la obesidad y el síndrome metabólico.

Los resultados del estudio llevado a cabo por el equipo de la Dra. Garaulet apoyan la hipótesis de que *CLOCK* influye no sólo en la obesidad y su grado, sino también en los comportamientos relacionados con la pérdida de peso, como la reducción de las horas de sueño y la preferencia vespertina. Así, los portadores del alelo menor C tienen más dificultad para perder peso a largo plazo que los portadores T, habiéndose propuesto la detección de *CLOCK 3111 T/C* como herramienta en el tratamiento de la obesidad en determinado tipo de pacientes (35).

En lo que respecta, en el campo de la nutrigenética, a la efectividad de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad, los datos obtenidos son contradictorios debido a la poca homogeneidad de los estudios realizados. Así, las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas como el escaso tamaño muestral hacen que sea difícil establecer relaciones de causalidad y que sea necesaria la puesta en marcha de nuevos estudios para establecer la influencia que determinados genes puedan ejercer en el éxito de la cirugía bariátrica.

Sin embargo, y a pesar de los datos arrojados por diferentes estudios hay que ser cautos en la introducción de nuevas técnicas de nutrigenética en la práctica clínica. No debemos olvidar que existen más de 10.000.0000 de polimorfismos en el genoma, los cuales no actúan de forma independiente en la predisposición a la obesidad, sino que son vectores que pueden verse modificados por la interacción de la dieta o los hábitos de vida del individuo.

e) Microbiota intestinal

Durante la década pasada, varios estudios han asociado la microbiota intestinal con el desarrollo de enfermedades metabólicas, como diabetes y obesidad, mediante la regulación de la homeostasis energética.

Son dos los descubrimientos que han permitido establecer esta interrelación; el primero de ellos está relacionado con el hallazgo de que los ratones con una mutación en el gen *leptina*, y por tanto genéticamente obesos, tenían una microbiota diferente a los ratones sin esa mutación que consistía en un desbalance en la proporción de filos intestinales bacteroidetes/firmicutes en detrimento del primero, lo cual se reproduce cuando se comparan personas obesas con delgadas. La disminución de bacteroidetes se acompaña de un aumento en actinobacterias, más que en firmicutes, lo que deriva en una mayor capacidad para cosechar energía de los alimentos y producir inflamación de bajo grado. Asimismo, el incremento de firmicutes observado en animales e individuos obesos podría estar asociado

con un aumento en la capacidad de digerir algunos polisacáridos indigeribles, en relación a que tras su actuación se producen monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta capaces de ser absorbidos por el huésped, obteniendo así energía de sustancias que de otro modo se eliminarían por las heces sin ser absorbidas. De esto se deduce que existe una microbiota específica capaz de obtener más energía de la misma ingesta calórica diaria.

El segundo descubrimiento está relacionado con el papel que ejerce la dieta como modificador de la microbiota y de la expresión del metagenoma independientemente del genoma del huésped, que se manifiesta en una disminución del cociente firmicutes/bacteroidetes tras la pérdida de peso.

Sin embargo, el estudio que más solidez ha aportado a la causalidad entre microbiota y obesidad fue el llevado a cabo por el equipo de Turnbaugh en 2006, que demuestra que el trasplante de la microbiota de ratones genéticamente obesos a ratones libres de gérmenes provoca en estos últimos un incremento de peso muy significativo en comparación con el que tiene lugar en los ratones libres de gérmenes a los que se les trasplanta la microbiota procedente de ratones delgados. (36).

Publicaciones recientes demuestran que no todas las bifidobacterias ni *Lactobacillus sp.* son iguales, sino que pueden tener características diferentes en función de la especie. Así, dentro del género *Lactobacillus*, las especies *L. plantarum* y *L. paracasei* se han asociado con delgadez, mientras que *L. reuteri* se relaciona con la presencia de obesidad.

Los estudios de la microbiota intestinal en humanos han puesto de manifiesto cómo el estilo de vida occidental ha condicionado un desequilibrio de familias de bacterias residentes en el colon que deriva en inflamación de bajo grado, obesidad y en último grado con resistencia insulínica y diabetes tipo 2. Probablemente la modulación de la microbiota mediante cambios en la dieta, con la aportación de diferentes probióticos y prebióticos, pueda contribuir a cambiar el perfil inflamatorio que caracteriza a la obesidad (37).

f) Cronobiología

La cronobiología es una nueva ciencia que permite ayudar a estudiar la enfermedad desde la perspectiva del tiempo, surgiendo así el término cronodisrupción. Y es que la alteración de los ritmos biológicos se ha relacionado con diferentes enfermedades, entre ellas la obesidad.

Existen múltiples evidencias epidemiológicas de la relación existente entre obesidad y diferentes aspectos cronobiológicos como puede ser el ritmo circadiano o la restricción de las horas de sueño. (38) Así, se ha comprobado como el trabajo por turnos se asocia con obesidad, hipertrigliceridemia, disminución en los valores de HDL, aumento en perímetro de cintura, diabetes y enfermedad cardiovascular. Además, las personas que duermen poco muestran unos valores circulantes disminuídos de leptina, hormona anorexigénica, y elevados de ghrelina, hormona orexigénica, lo que conlleva que las personas con restricción de horas de sueño lleguen a ingerir unas 300 kcal más que los individuos que duermen un número suficiente de horas.

A diferencia de lo que sucede en otras ciencias, en cronobiología se hace indispensable realizar distintas determinaciones de diferentes variables, tanto fisiológicas como analíticas, con una ritmicidad circadiana siendo los intervalos de muestreo cruciales para una correcta interpretación de los resultados. Entre dichas variables destacan la temperatura corporal, la tensión arterial y la secreción de determinadas hormonas, cobrando especial importancia la melatonina y el cortisol. Con estos datos, y aunque la aplicación en la práctica clínica no es sencilla, se podría dividir a los pacientes en función de sus alteraciones circadianas permitiendo así diseñar estrategias personalizadas de tratamiento (39).

1.2.5 Fisiopatología

Clásicamente se pensaba que el tejido adiposo era un órgano estático en el que, en periodos de abundancia, se almacenaban ácidos grasos libres (AGL) en forma de triglicéridos (TG) para poder disponer de esta energía en periodos de carestía pero en el siglo XX surgen diferentes teorías que atribuyen al tejido adiposo un papel dinámico como órgano endocrino.

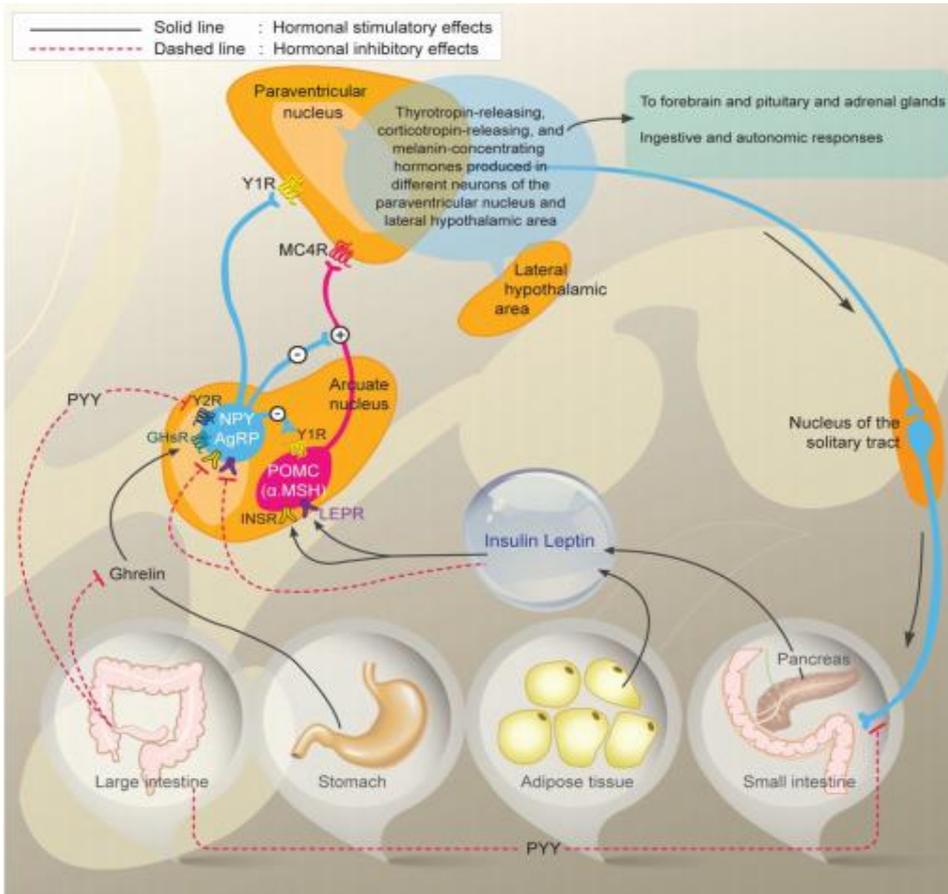
La existencia de un sistema de regulación del acúmulo graso a través de una señal producida por los propios adipocitos fue propuesta hace más de cinco décadas por Kennedy (40). Esta teoría postulaba la existencia de un factor circulante procedente del metabolismo del tejido graso, que con un control de retroalimentación a nivel hipotalámico, informaría al sistema nervioso central sobre el grado de adiposidad corporal, modulando así el balance de energía. Sin embargo las bases moleculares de esta hipótesis lipostática no fueron establecidas hasta el descubrimiento de la proteína *ob* en 1973 por Coleman, así como posteriormente el descubrimiento por Friedman en 1994, de su producto proteico la leptina (41), cuya ausencia (ratón *ob/ob*) o falta de actividad (ratón *db/db*) era responsable, al menos en parte, de las alteraciones fenotípicas observadas en los modelos de obesidad genética.

Tras la inicial descripción de la leptina en 1994 y el gen que la codifica, los conocimientos en la fisiología y fisiopatología humana han cambiado de forma significativa. Así, al tejido adiposo tradicionalmente entendido desde un punto de vista más estático como lugar de almacenamiento del exceso de energía con función de aislamiento y soporte mecánico, se le han ido atribuyendo funciones más dinámicas como la regulación de la homeostasis de los ácidos grasos. En la actualidad este tejido se caracteriza por su dinamismo y versatilidad dada su capacidad para secretar un elevado número de hormonas, factores de crecimiento, enzimas, citoquinas y proteínas, conocidas de forma global bajo el nombre de adipocitoquinas o adipocitoquinas (42), las cuales se han visto específicamente relacionadas con la resistencia insulínica y el síndrome metabólico.

Al descubrimiento de la leptina, le ha sucedido la descripción de nuevas adipocitoquinas, unas de carácter protector como la adiponectina (43), visfatina o vaspina y otras claramente agresoras como leptina, interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), proteína reclutadora de monocitos (MCP-1), o RBP4 entre otras con un marcado efecto proinflamatorio y/o procoagulante (44).

En la actualidad se conoce que en la obesidad se produce una disregulación neuroendocrina del mecanismo de equilibrio entre la ingesta y el gasto energético, estando implicadas diversas vías de señalización hormonales y neuronales que conectan órganos como el intestino, tejido adiposo, hígado y páncreas, con los centros del apetito y control de la ingesta del sistema nervioso central (figura 3)(45)

Figura 3. Interacciones entre las vías hormonales y neuronales para regular la ingesta alimentaria y la masa grasa corporal (45)



α-MSH: hormona estimulante de alfa-melanocito; GhsR: receptor de secretagogo de GH; INSR: receptor de insulina; LEPR: receptor de leptina; MC4R: receptor de melanocortina tipo 4; PYY: péptido PYY; NPY/AgRP: neuronas neuropéptido Y /péptido relacionado con Agouti, POMC: Proopiomelanocortina; Y1R: receptor Y1; Y2R: receptor Y2

Tabla 3. Resumen de las principales hormonas involucradas en la regulación del apetito (45,46)

Hormona	Origen	Acciones
Péptido YY (PYY)	Células L del íleon y colon	- Anorexígena - Inhibición del vaciamiento gástrico y de la motilidad intestinal
Polipéptido inhibitorio gástrico (GIP)	Células K de duodeno y yeyuno proximal	- Anorexígena - Aumento de secreción de insulina dependiente de glucosa - Metabolismo lipídico (lipogénesis)
Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Células L del íleon y colon	- Anorexígena - Aumento de secreción de insulina dependiente de glucosa - Disminución de secreción de glucagón - Enlentecimiento del vaciamiento gástrico, con inhibición de la secreción gástrica y motilidad intestinal
Oxintomodulina	Células L del intestino distal	- Anorexígena - Efectos positivos en la homeostasis de la glucosa - Inhibición de la secreción gástrica y motilidad intestinal
Colecistoquinina (CCK)	Células I intestinales	- Anorexígena - Aumento de la secreción de GLP-1 - Inhibición del vaciamiento y motilidad gástricas
Leptina	Tejido adiposo	- Anorexígena
Insulina	Células beta pancreáticas	- Anorexígena - Anabólica - Metabolismo hidratos de carbono
Ghrelina	Células oxínticas fundus gástrico	- Orexígena - Aumento de la secreción de GH, cortisol, adrenalina - Disminución de la secreción de adiponectina - Disminución de la sensibilidad hepática a la glucosa y de la secreción de insulina

Durante el proceso de ingesta de comida se secretan una serie de hormonas intestinales (tabla 3), como son el péptido YY (PYY), la colecistoquinina (CKK), la oxintomodulina, el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) así como el péptido similar al glucagón (GLP-1), que actúan sobre receptores situados en áreas del tronco del encéfalo y del hipotálamo con un efecto anorexígeno. Además de inducir saciedad, tanto GIP como GLP-1, cuya secreción inicialmente depende de los niveles de glucosa en sangre, promueven la secreción de insulina por parte del páncreas. Sin embargo, durante este proceso también se secretan otras hormonas con efecto orexígeno como es la ghrelina, cuyos niveles aumentan antes de iniciar la ingesta para disminuir progresivamente al finalizarla, habiéndose descrito en obesos una supresión atenuada que podría contribuir a la falta de saciedad (46).

El efecto anorexígeno no es exclusivo de las hormonas gastrointestinales. La leptina, producida en el tejido adiposo y cuyos niveles circulantes son proporcionales a la masa grasa, ejerce su efecto inhibiendo las neuronas productoras de NPY/AgRP y activando las productoras de pro-opiomelanocortina en el núcleo arcuato, lo que resulta en una disminución de la ingesta calórica y un aumento de gasto energético.

El aumento del apetito y la disminución en la capacidad de saciedad tras la pérdida de peso se asocian con un aumento de los niveles circulantes de hormonas orexígenas como la ghrelina, y la reducción de los niveles de hormonas anorexígenas como PYY, CCK, leptina e insulina. Estos cambios parecen persistir durante al menos un año tras la pérdida de peso, pudiendo permanecer alterados indefinidamente lo que conllevaría un aumento de la ingesta calórica con la consecuente ganancia ponderal (45).

Sin embargo, el apetito y el cambio en el umbral de la saciedad no sólo dependen del sistema homeostático neuroendocrino, principalmente dirigido por el núcleo arcuato y el tronco del encéfalo, sino que también existe un sistema de recompensa coordinado por áreas cerebrales que distan en cuanto a función, aunque no anatómicamente, de las previas. Así, encontramos el núcleo accumbens, que sirve de nexo entre los aspectos motivacionales y las respuestas motoras del comportamiento, el área tegmental ventral, la corteza orbitofrontal, la amígdala y el tálamo. De esta manera se hace posible que, aún en estado de saciedad y con los depósitos de energía completos, la corteza y el sistema límbico superen al hipotálamo y conlleve una nueva ingesta (45).

1.2.6 Complicaciones metabólicas

En la actualidad se conocen importantes conexiones entre el tejido adiposo y los sistemas inmune y vascular, así como la forma en que la obesidad, el número, el tamaño, la localización y la función del adipocito inducen no sólo cambios bioquímicos e histológicos en el propio tejido adiposo, sino también en el vascular, con una base común de inflamación que promueve alteraciones endoteliales a las que se suman factores procoagulantes, siendo ambos la principal causa de enfermedad vascular en el obeso. Por todo ello, se conoce que los cambios producidos en el tejido adiposo blanco, derivados en gran medida por la ingesta calórica excesiva, conllevan una disregulación de las adipoquinas permitiendo establecer una relación directa entre este tejido y las comorbilidades asociadas con la obesidad (47).

Entre las comorbilidades asociadas al sobrepeso y la obesidad caben destacar la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la hipertensión, la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la colelitiasis, la osteoartrosis, la insuficiencia cardíaca, el síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales, la esterilidad y alteraciones psicológicas (tabla 4), pero si bien una de ellas ha merecido especial atención por su fisiopatología en las últimas décadas, ésta ha sido el síndrome metabólico.

Tabla 4. Alteraciones asociadas a la obesidad (48).

<p>* Enfermedad cardiovascular arterioesclerótica:</p> <ul style="list-style-type: none">- Cardiopatía isquémica- Enfermedad cerebrovascular
<p>* Otras alteraciones cardiorrespiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia cardíaca congestiva- Insuficiencia ventilatoria- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
<p>* Alteraciones metabólicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Resistencia a la insulina y DM2- HTA- Dislipemia aterógena- Hiperuricemia
<p>* Alteraciones específicas de la mujer:</p> <ul style="list-style-type: none">- Disfunción menstrual- Síndrome de ovario poliquístico- Infertilidad- Aumento del riesgo perinatal- Incontinencia urinaria
<p>* Digestivas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Colelitiasis- Esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato
<p>* Musculoesqueléticas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Artrosis- Lesiones articulares- Deformidades óseas
<p>* Otras alteraciones:</p> <ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia venosa periférica- Enfermedad tromboembólica- Cáncer (mujer: vesícula y vías bilares, mama y endometrio en la postmenopausia; varón: colon recto y próstata)- Hipertensión endocraneal benigna- Alteraciones cutáneas (estrías, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo)- Alteraciones psicológicas- Alteraciones psicosociales- Disminución de la calidad de vida- Trastornos del comportamiento alimentario

1.2.6.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) constituye una combinación de alteraciones que desempeñan un papel fundamental en el origen de la DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV). Hasta el día de hoy, varios han sido los criterios empleados para su diagnóstico en adultos y, más recientemente, en niños y adolescentes (49). Entre las diferentes definiciones de SM caben destacar tres: i) la publicada por la OMS en 1998, ii) la plasmada en el tercer informe del *National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III) y iii) la propuesta por la IDF (50) (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios de la OMS, NCEP ATP III e IDF para la identificación del síndrome metabólico

OMS (1998)	NCEP ATP III (2005)	IDF (2005)
<p>Resistencia a la insulina, identificada por uno de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM2 - Alteración de la glucosa en ayunas - Intolerancia hidrocabonada - Glucosa en ayunas normal (<110 mg/dl, captación de glucosa disminuída) <p>Más 2 de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicación antihipertensiva y/o TA≥140 mmHg - Triglicéridos plasmáticos ≥150 mg/dl - c-HDL<35 mg/dl en varoes o <39 mg/dl en mujeres - IMC>30 kg/m² y/o cociente cintura-cadera>0.9 en varones y >0.85 en mujeres - Excreción urinaria de albúmina ≥20µg/min o albúmina/creatinina ≥30 mg/g 	<p>Tres o más de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central, definida por una medición del perímetro de la cintura ≥102 cm en varoes y ≥88 cm en mujeres - Aumento de los triglicéridos: ≥150 mg/dl - c-HDL reducido: <40 mg/dl en varones, <50 mg/dl en mujeres - Aumento de la TA: sistólica ≥130 mmHg y/o diastólica ≥85 mmHg, o toma de tratamiento antihipertensivo - Aumento de la glucosa plasmática en ayunas: glucemia ≥100 mg/dl 	<p>Presencia de obesidad central:</p> <p>Definida por la medida del perímetro de la cintura en población europea ≥94 cm en varones y ≥80 cm en mujeres</p> <p>Junto 2 o más de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de los triglicéridos (≥150 mg/dl) o tratamiento específico para la reducción de triglicéridos - c-HDL reducido (<40 mg/dl en varoes y <50 mg/dl en mujeres) o tratamiento específico para esta alteración en c-HDL - Aumento de la TA: sistólica ≥130 mmHg y/o diastólica ≥85 mmHg, o toma de tratamiento antihipertensivo - Aumento de la glucosa plasmática en ayunas: glucemia ≥100 mg/dl o DM2 anteriormente diagnosticada

DM2: diabetes mellitus tipo 2; TA: tensión arterial; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Sin embargo, y a pesar de que en la última década el SM ha recibido gran atención como categoría diagnóstica, numerosas publicaciones argumentan su falta de utilidad clínica en relación a: a) la falta de unanimidad en los criterios diagnósticos para su definición, lo que podría condicionar una variación en la prevalencia del SM en una misma población según la guía o consenso consultado; b) los puntos de corte empleados de forma arbitraria; c) los criterios diagnósticos incompletos; d) la aún no claramente conocida etiología; e) no proporcionar una nueva visión fisiopatológica frente a sus componentes aislados. Es por todo ello por lo que en los últimos años nuevos *score* como la *Score* de Riesgo Framingham, que ha demostrado mayor sensibilidad que el SM en la predicción de enfermedad cardiovasculares y desarrollo de DM2, están poniendo en duda el valor añadido del uso del SM como entidad diagnóstica (51).

1.2.7 Tratamiento

Los objetivos terapéuticos de la pérdida de peso están dirigidos a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas a la obesidad así como a disminuir el impacto de las futuras complicaciones médicas relacionadas con el exceso de peso. Bajo estas premisas, el objetivo en cuanto a pérdida de peso no debe centrarse en alcanzar el peso ideal, sino en conseguir pequeñas pérdidas de peso (entre un 5-10% del peso inicial) si bien deben ser mantenidas a largo plazo. Las herramientas disponibles a nuestro alcance incluyen cambios en el estilo de vida (plan de alimentación, actividad física, modificación conductual) y el tratamiento farmacológico, ambas en un primer y segundo escalón respectivamente. En casos de especial gravedad, y en individuos previamente bien seleccionados, como después será comentado, tiene sus indicaciones la cirugía de la obesidad.

1.2.7.1 Dieta y modificaciones del estilo de vida

El objetivo del tratamiento de la obesidad es reducir la grasa corporal induciendo un balance energético negativo. Esto se consigue mediante una disminución de la ingesta calórica y/o induciendo un aumento del gasto energético, acompañados ambos de una modificación del comportamiento, sin el cual estos cambios no podrían ser mantenidos en el tiempo.

La modificación de la conducta desempeña un papel importante en el tratamiento de la obesidad, y con ella se pretende ayudar al obeso a cambiar su actitud frente a sus hábitos

alimenticios y su actividad física, así como a combatir las consecuencias que se producen tras una transgresión dietética.

La reducción de la ingesta calórica debe ser diseñada individualmente y de forma paulatina, induciendo cambios en los hábitos alimenticios de forma progresiva para evitar el rechazo y mejorar la adherencia al tratamiento.

Los cambios en la dieta y la actividad física se deben realizar de forma sinérgica, dado que su efectividad aumenta de forma exponencial a diferencia que cualquiera de ellas por separado. Dicha terapia conductual se debe realizar en base a unos criterios establecidos en función del IMC que se muestran en la siguiente (tabla 6) (52).

Tabla 6. Criterios de intervención terapéutica en función del índice de masa corporal

IMC (kg/m ²)	Intervención	
18,5-22	No justificada	Consejos sobre alimentación saludable y actividad física
22-24,9	No justificada, salvo en caso de aumento > 5 kg/año y/o FRCV asociados	Reforzar consejos sobre alimentación saludable Fomentar la actividad física
25-26,9	No justificada si el peso es estable, la distribución de la grasa es periférica y no hay enfermedades asociadas. Justificada si hay FRCV y/o distribución central de la grasa	Consejos dietéticos Fomentar la actividad física Controles periódicos
27-29,9	Objetivo: Pérdida del 5-10% del peso corporal	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses
30-34,9	Objetivo: Pérdida del 10% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad si coexisten comorbilidades graves	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios de estilo de vida Controles periódicos Evaluar la asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses
35-39,9	Objetivo: Pérdida > 10% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica si hay comorbilidades graves
≥40	Objetivo: Pérdida ≥ 20% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica

1.2.7.2 Tratamiento farmacológico de la obesidad

El tratamiento farmacológico debe formar parte del tratamiento de la obesidad cuando las modificaciones en el estilo de vida no sean suficientes y el paciente presente $IMC \geq 30$ o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ con, al menos, una comorbilidad. Sin embargo, las terapias dirigidas a este fin no deben conllevar riesgos, incluyendo el cardiovascular y los derivados del ámbito psiquiátrico. Y es esto lo que hace más complicado la comercialización de nuevos fármacos.

Para las agencias reguladoras como la “*US Food and Drug Administration*” (FDA), la precaución es la base reguladora, debiendo estar ligada eficacia con seguridad. Así, para que un fármaco contra la obesidad pueda salir al mercado debe demostrar que su eficacia, comparada con placebo, alcanza una media de pérdida de peso de al menos el 5% durante el primer año siendo estadísticamente significativo. Además, la proporción de pacientes que pierde al menos el 5% de su peso basal en el grupo de intervención debe ser al menos del 35%, duplicando en número al grupo placebo (53).

Además de mostrar eficacia, el fármaco no debe suponer un riesgo para la salud e incluso debería aportar beneficios a nivel cardiovascular, y es en este punto donde ha surgido el conflicto. Para observar los beneficios a nivel de reducción de morbilidad y mortalidad se requiere la extensión de los ensayos clínicos durante un periodo mayor de un año, lo que reduciría el tiempo del que dispone la industria farmacéutica de la exclusividad de los derechos para su comercialización como patente, lo que desincentivaría a las industrias farmacéuticas en proyectos de investigación y desarrollo de fármacos contra la obesidad. Es por ello, por lo que se ha llegado a un acuerdo con la FDA para que este tipo de estudios a largo plazo se realicen tras su comercialización.

Después de 10 años sin la salida al mercado de nuevos fármacos contra la obesidad, en 2012 la FDA aprueba la comercialización de lorcaserina y de fentermina/topiramato, y más recientemente, en septiembre de 2014, se comercializa el bupropion/naltrexona, lo que facilita el uso de nuevas herramientas terapéuticas en el tratamiento de la obesidad a largo plazo. Sin embargo, la EMA en el análisis realizado en 2013 decide no aprobar su uso remitiéndose a que los beneficios que aporta no superan los riesgos que conllevan (54,55) por lo que se demora la comercialización de ésta última hasta final de 2016.

- Orlistat

Debido a la retirada del mercado por razones de seguridad de otros fármacos contra la obesidad, orlistat ha sido el único fármaco que ha mantenido la aprobación por la FDA desde 1999 para su uso en el tratamiento para la pérdida de peso a largo plazo hasta 2012, fecha en que esta misma agencia aprueba la comercialización de lorcaserina y fentermina-topiramato. Sin embargo, orlistat sigue siendo el único tratamiento para este uso aprobado por la EMA.

Orlistat actúa inhibiendo la lipasa pancreática consiguiendo que una parte de los triglicéridos de la dieta no sean hidrolizados en ácidos grasos libres y por tanto no sean absorbidos y se excreten sin digerirse. Con esto, orlistat consigue disminuir la absorción de las grasas a nivel sistémico. Dado que la principal vía de eliminación es a través de las heces, el mayor efecto adverso va a ser la esteatorrea y flatulencia, aunque otros menos frecuentes como daño hepático severo, la pancreatitis aguda, el fallo renal agudo y lesiones precancerosas colónicas también podrían tener lugar (56). La absorción de vitaminas liposolubles también se podría ver afectada el uso del orlistat, por lo que deben tomarse suplementos vitamínicos que contengan al menos las vitaminas D, E, A y beta-caroteno.

Con la prescripción estándar de 120 mg tres veces al día, después de las comidas, el orlistat evita la absorción de aproximadamente el 30% de las grasas provenientes de la dieta consiguiendo, comparado con placebo, una pérdida de más del 3% del peso tras el primer año con menor reganancia ponderal tras dos años de tratamiento asociado a mejoría en los niveles de LDL-colesterol e insulina (57)

- Lorcaserina

Uno de los procesos que regula la serotonina es la saciedad posprandial a través de su efecto a nivel hipotalámico mediante diferentes receptores. La activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c} y 5-HT_{1b} incrementa la hormona anorexígena estimulante del α -melanocito (α -MSH) y disminuye el péptido orexígeno (AgRP) en el área presináptica del núcleo arcuato promoviendo la saciedad a través de las neuronas que expresan MC4R.

La lorcaserina es una agonista serotoninérgico selectivo 5-HT_{2c} lo que, a diferencia de sus homólogos 5-HT_{2a} y 5-HT_{2b}, limita el riesgo de alucinaciones y efectos deletéreos a nivel cardiovascular (58). Fue aprobada por la FDA en 2012 para el tratamiento de la obesidad a largo plazo y se prescribe a dosis de 10 mg dos veces al día.

En cuanto a eficacia, la lorcaserina consigue reducciones de peso el primer año más modestas que la combinación de fentermina/topiramato, asociado a mejoría en los factores de riesgo cardiovascular (59).

Entre los efectos secundarios más comunes en los pacientes no diabéticos encontramos la cefalea, mareo, náusea, boca seca y estreñimiento; y en lo que respecta a pacientes diabéticos encontramos, hipoglucemia, cefalea, tos, dolor de espalda y astenia. Dado el riesgo de síndrome neuroléptico maligno o síndrome serotoninérgico, la lorcaserina no se debe utilizar en combinación con otros fármacos que utilicen la misma vía de actuación.

Dados los resultados obtenidos en estudios con ratones en relación al aumento de cáncer de mama en dicha especie, estudios a largo plazo tras la comercialización del fármaco son necesarios para evaluar los riesgos potenciales o efectos adversos que desconocemos por el momento.

- Fentermina/topiramato de liberación prolongada

La fentermina es un supresor del apetito de la familia de las anfetaminas y fenetilaminas, usado en Estados Unidos desde 1959 para ayudar a reducir peso en pacientes con obesidad cuando se usa a corto plazo (hasta 12 semanas) y combinado con ejercicio, dieta y modificación del comportamiento. La fentermina actúa sobre los neurotransmisores cerebrales. Es un estimulante central y un isómero de la meta-anfetamina; estimula a las neuronas para que liberen catecolaminas, las cuales ejercen su efecto a nivel central, reduciendo el apetito.

El topiramato también ha sido aprobado por la FDA, aunque su tratamiento originario era para el manejo de la epilepsia, trastornos maniacos y de la migraña. Aunque el mecanismo exacto por el que el topiramato regula el apetito e induce pérdida de peso en humanos es desconocido, se cree que inhibe trastornos compulsivos con la comida y comportamientos adictivos. Aún con todo, la evidencia clínica sostiene su uso como fármaco antiobesidad (60), aunque en la actualidad no se recomienda su uso en monoterapia.

La FDA aprobó la combinación de fentermina/topiramato en 2012 como tratamiento crónico para la pérdida de peso, dados los resultados arrojados por tres ensayos clínicos (CONQUER, EQUIP y SEQUEL (61–63)), que mostraban cómo fentermina/topiramato eran eficaces en la pérdida y mantenimiento de peso así como en la mejora de las comorbilidades asociadas a la obesidad, incluidos perfil lipídico, circunferencia de cintura y tensión arterial.

La eficacia conseguida con la combinación de fentermina/topiramato parece atribuirse a los efectos complementarios de estos dos fármacos; mientras fentermina induce cambios en el peso a corto plazo, topiramato los ejerce a largo plazo, sin olvidar que sus mecanismos de acción son diferentes lo que les otorga ventaja clínica ya que actuaría no sólo en el sistema neuroendocrino relacionado con la obesidad sino también en los factores psicológicos implicados en los trastornos por atracón.

Aunque los resultados de fentermina/topiramato son superiores a placebo e incluso a otros fármacos antiobesidad en cuanto a reducción y mantenimiento de la pérdida de peso consiguiendo incluso pérdidas del 10% de media, en los estudios llama la atención la gran pérdida en tamaño muestral el segundo año de seguimiento, probablemente atribuible a los efectos secundarios (62).

Los efectos adversos más comunes objetivados en los ensayos clínicos fueron parestesias, cefalea, estreñimiento, boca seca, infección respiratoria de vías altas, nasofaringitis, insomnio, depresión, ansiedad, visión borrosa e irritabilidad (61–63). Los pacientes tratados en los ensayos clínicos con fentermina/topiramato mostraron un ligero aumento en la frecuencia cardíaca, siendo desconocido en el momento actual cuál pudiese ser el riesgo de eventos cardiovasculares en la actualidad. Es por ello, por lo que se están realizando estudios tras su salida al mercado monitorizando dicha seguridad cardiovascular por la compañía biofarmacéutica Vivus (61–64). Además, esta combinación está categorizada como teratógena y, aunque sólo ha demostrado mínima adicción en un estudio, no se puede olvidar el efecto de clase y potencial efecto adictivo de las anfetaminas (65).

La actual dosis de inicio recomendada es 3.75/23 mg en monodosis matutina durante 14 días incrementando posteriormente a 7.5/46 mg. Si la pérdida de peso es inferior al 3% tras 12 semanas de tratamiento, se valorará si suspender el tratamiento o aumentar la dosis a 11.25/69 mg por la mañana durante otros 14 días para luego aumentar a 15/92 mg diarios. Si la pérdida de peso continúa siendo inferior al 5% tras 12 semanas de tratamiento con la dosis máxima, el tratamiento deberá ser suspendido para lo cual se disminuirá diariamente la dosis hasta su retirada.

- Bupropion/naltrexona

El bupropion es un fármaco con propiedades psicoestimulantes indicado como antidepressivo y como tratamiento para evitar la ganancia de peso en la deshabitación

tabáquica, perteneciente a la clase de inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina. Este fármaco incrementa la actividad de la dopamina y la activación neuronal a través de POMC, consiguiendo una reducción del apetito y aumento del gasto energético.

La naltrexona es un fármaco antagonista no selectivo de los opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos, por medio del bloqueo de los efectos de opioides exógenos y, muy probablemente, endógenos también.

La combinación de bupropion/naltrexona fue aprobada por la FDA en septiembre 2014 como tratamiento contra la obesidad. Ha demostrado reducir el peso en aproximadamente 4-5%, aunque en alguno de los estudios sólo el 50% de los pacientes en el grupo de intervención finalizaron el periodo de seguimiento debido a los efectos secundarios; entre ellos, náusea, vómitos, cefalea, estreñimiento, boca seca, insomnio, mareo (66–68). Sin embargo, y a pesar de la pérdida de peso, en los estudios se objetiva un aumento de la frecuencia cardíaca por lo que la FDA ha requerido nuevos estudios post-marketing para evaluar diferentes ítems a nivel cardiovascular y el efecto de la combinación de fármacos en la conducción cardíaca.

- Liraglutide

Liraglutida es un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno, y cuya activación depende de su unión al receptor de GLP-1 (GLP-1R).

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Liraglutida contribuye a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea así como a regular el apetito mediante un aumento en la sensación de plenitud y saciedad lo que conduce a una reducción en la ingesta calórica. Entre otras de las acciones de esta molécula se encuentra la estimulación en la secreción de insulina y la reducción en la secreción de glucagón de un modo dependiente de la glucosa, lo que reduce la glucosa en ayunas y posprandial. Dicho efecto hipoglucemiante es mayor en

pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normogluemia. Así mismo, los ensayos clínicos sugieren que liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según HOMA-B y la relación proinsulina/insulina.

La FDA, y posteriormente la EMEA (69), aprobó liraglutide como tratamiento crónico para la obesidad en diciembre de 2014 en base a los estudios "SCALE", los cuales demuestran que liraglutida a dosis de 3 mg/día consigue una reducción ponderal $\geq 5\%$ en más del 60% de los pacientes tras 12 semanas de tratamiento así como una disminución en la cifra de tensión arterial sistólica y circunferencia de cintura.

En lo que respecta a los efectos adversos, los más frecuentes son los gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

Liraglutide está indicado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un IMC inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.

La dosis inicial es de 0,6 mg al día debiendo aumentar semanalmente, para mejorar la tolerancia gastrointestinal, hasta conseguir la dosis objetivo de 3 mg/día.

Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas o no se consigue una reducción de al menos el 5% de su peso corporal inicial tras 12 semanas con la dosis de mantenimiento, la medicación debe interrumpirse.

En el horizonte se vislumbran nuevas herramientas con diferentes dianas terapéuticas. Así por ejemplo, se están desarrollando fármacos que actúan a través de mecanismos centrales como zonisamida-bupropion, tesofensina, velneperit; con acción a nivel intestinal, como cetilistat,; y con acción a nivel metabólico en hígado y tejido adiposo como beloranib o resveratrol, entre otros.

1.2.7.3 Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz a largo plazo en el tratamiento de la obesidad mórbida, a diferencia de otras terapias más convencionales como las comentadas anteriormente, consiguiendo una reducción significativa de las comorbilidades asociadas a la obesidad. (70)

Existe unanimidad en que las indicaciones deben quedar limitadas a sujetos con IMC > 40 kg/m² o IMC > 35 kg/m² en presencia de comorbilidades mayores, siendo indispensable la estabilidad psicológica y el compromiso por parte del paciente, para lo cual se hace necesario disponer de un equipo multidisciplinar formado por endocrinólogos, nutricionistas, cirujanos y psiquiatras.

1.3 CIRUGÍA BARIÁTRICA

1.3.1 Generalidades y justificación de la cirugía bariátrica

La obesidad es un proceso crónico y multifactorial que actualmente carece de tratamiento curativo. La combinación de tratamiento dietético junto a modificaciones del estilo de vida, incluyendo ejercicio físico y terapia conductual, puede conseguir pérdidas de un 10% del peso a medio plazo, y que puede llegar al 15% con la ayuda de tratamiento farmacológico. Sin embargo, y a pesar de que esta pérdida ponderal contribuye a mejorar algunas de las comorbilidades asociadas a la obesidad, los resultados obtenidos con un abordaje no quirúrgico en individuos con obesidad mórbida son desalentadores a largo plazo, y es que la práctica totalidad de los pacientes vuelve a recuperar el peso perdido en un plazo inferior a 5 años. Es por ello por lo que se han buscado alternativas terapéuticas capaces de conseguir una pérdida ponderal mantenida en el tiempo con el objetivo principal de reducir las comorbilidades graves asociadas a la obesidad mórbida, demostrando la cirugía bariátrica ser el modo de tratamiento más efectivo y duradero a este respecto, además de ser altamente coste-efectivo (71,72).

1.3.1.1 Indicaciones de la cirugía bariátrica

El criterio de indicación quirúrgica para el tratamiento de la obesidad fue tradicionalmente establecido en base al criterio ponderal, es decir, cuando el peso excedía en 45 kg o el 100% del peso ideal. Sin embargo, es a partir de 1991 cuando el comité de expertos

del *National Insitute of Health* (NIH) estadounidense consideró que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando tuviese un IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² asociado a una serie de de comorbilidades, susceptibles de mejoría con la pérdida de peso inducida por la cirugía. Entre ellas destacan: DM2, HTA, dislipemia, síndrome de hipoventilación-obesidad, asma, esteatohepatitis no alcohólica, problemas psicológicos severos relacionados con la obesidad, etc.

Además de los requisitos comentados con anterioridad, las diferentes sociedades científicas han establecido una serie de condicionantes que deben reunir los pacientes con el fin de garantizar el éxito a largo plazo de la cirugía. Éstos quedan recogidos en la tabla 7 (52).

Tabla 7. Criterios generales de selección para cirugía bariátrica

- Edad entre 18 y 60 años
- IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal
- Obesidad mórbida establecida durante al menos 5 años
- fracasos continuados a tratamientos conservadores de estilo de vida debidamente supervisados
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad
- Estabilidad psicológica
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa)
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados
- Capacidad para comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía, con capacidad personal de llevarlas a cabo o apoyo social y familiar que contribuya a garantizar una adecuada adherencia
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita)
- Evitar la gestación al menos durante el primer año postcirugía en el caso de mujeres en edad fértil

No obstante, existen situaciones que en razón de su riesgo-beneficio se deben plantear de forma individual con toma de decisión por un equipo multidisciplinar, como pudiese ser el caso de un adolescente con obesidad mórbida o un paciente que supere el límite máximo de edad.

Antes de someterse a cirugía bariátrica, tanto el paciente como los familiares deben ser conocedores de que dicho procedimiento quirúrgico es una cirugía mayor de alto riesgo y que aunque, gracias a los avances tecnológicos y a la experiencia de equipos multidisciplinarios, se ha mejorado globalmente la seguridad de este tipo de cirugía asumiéndose como estándar una mortalidad <0.5% y una morbilidad <7%, sigue existiendo un riesgo que incluye además grados variables de malabsorción intestinal por la alteración anatómica y funcional del aparato digestivo que tiene lugar. Además, debido a las alteraciones nutricionales derivadas de las diferentes técnicas quirúrgicas, es necesario realizar un seguimiento médico del enfermo a largo plazo con el objetivo de detectar y tratar los posibles trastornos nutricionales asociados (52).

1.3.1.2 Cirugía metabólica

La influencia que la cirugía bariátrica tiene en el equilibrio metabólico-hormonal y regulador de la ingesta se enmarca en el concepto bautizado como cirugía metabólica, existiendo varias teorías que tratan de explicar su efecto beneficioso sobre la DM2 más allá de la restricción calórica y la disminución de la absorción de hidratos de carbono y grasas.

La cirugía metabólica consiste en la aplicación de procedimientos quirúrgicos como tratamiento de la DM2 y de otros factores de riesgo cardiometabólicos susceptibles de mejoría. Diferentes sociedades científicas nacionales como la SEEN, SECO, SEEDO y SED elaboraron un documento de posicionamiento a este respecto estableciendo la principal indicación de cirugía en pacientes con obesidad grado II y DM2, especialmente si la DM2 o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Así mismo, y aunque no se recomienda de forma indiscriminada debido a la ausencia de datos a largo plazo que apoyen dicha indicación, se puede plantear la cirugía metabólica a pacientes con DM2 e IMC 30-35 kg/m² que cumplan los siguientes requisitos: (i) pacientes en los que tras haber sido evaluados por un endocrinólogo, en el contexto de un equipo interdisciplinar, se hayan descartado otras formas de diabetes diferentes de la DM2 (diabetes tipo 1, LADA, MODY. . .), y (ii) que muestren un deterioro progresivo del control glucémico (HbA1c > 7,5%) a pesar del tratamiento convencional optimizado y en los que,

especialmente, coexistan otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente (dislipemia aterogénica, HTA, SAHS) con el tratamiento habitual (73).

Existe un nivel de evidencia 1B (tablas 8, 9) (74) sobre la efectividad de la cirugía bariátrica en general para la pérdida de peso en pacientes con IMC>35, con un % exceso de peso perdido (%EPP) global medio superior al 50%. Este mismo nivel de evidencia se obtiene en relación a la resolución de comorbilidades ligadas a la obesidad, fundamentalmente de la DM2, la HTA, la dislipemia y el SAHS (75).

Hay un nivel de evidencia 1B sobre la mortalidad en general de la cirugía bariátrica, que se mantiene en una cifra global del 0.4%. Las diferencias globales, considerando exclusivamente los resultados y la morbimortalidad postoperatoria, entre las diferentes técnicas presentan en general un nivel de evidencia 1B, a excepción de la comparación entre el bypass gástrico abierto y laparoscópico, que demuestra que no existen diferencias con un nivel 1A.

En general, con las técnicas restrictivas se obtienen resultados inferiores en cuanto a pérdida de peso, con %EPP ligeramente superior al 50% en la gastroplastia vertical anillada, y alrededor del 50% en la banda gástrica ajustable. Estos resultados se consiguen a medio-largo plazo y no son mantenidos en el tiempo. Su efectividad en la resolución de comorbilidades, y a pesar de conseguir un 50-60% en resolución de DM2, es inferior al resto de las técnicas alcanzando un 24% de reintervenciones, muchas de ellas para conversión a otras técnicas (1C). A pesar de todo, ha sido una técnica ampliamente difundida y utilizada dada su fácil realización y baja mortalidad (<0.3%).

Las técnicas mixtas consiguen alrededor de un 60% en %EPP a largo plazo y una alta efectividad en resolución de comorbilidades, alcanzando el 70% en la DM2, por encima del 80% en HTA y superior al 90% en el resto de comorbilidades. Su mortalidad oscila entre el 0.2 y el 0.5% con un porcentaje de reintervenciones alrededor del 3% (1C) (76)

Las técnicas malabsortivas son las más efectivas en pérdida de peso a largo plazo (>70% EPP) y en resolución de comorbilidades (>90%). Sin embargo, son las técnicas más complicadas de realizar, con una curva de aprendizaje larga, y una mortalidad más elevada (1%). Así mismo, precisan un seguimiento de por vida por el endocrinólogo con el objetivo de prevenir déficits nutricionales (77).

Tabla 8. Niveles de evidencia. Medicina Basada en la evidencia (MBE)

		Niveles de evidencia
1	1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECRs o ECRs con muy bajo riesgo de sesgos
	1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECRs o ECRs con bajo riesgo de sesgo
	1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECRs o ECRs con alto riesgo de sesgo
2	2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos-control o de cohortes
	2+	Estudios de alta calidad de casos-control o de cohortes, con muy bajo riesgo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal
	2-	Estudios de casos-control o cohortes bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
3		Estudios no analíticos (como casos clínicos, series de casos)
4		Opinión de experto/s

Los estudios clasificados como 1-y 2- no deben ser usados en el proceso de la preparación de recomendaciones por su alto potencial de sesgos.

ECRs: ensayos clínicos randomizados

Tabla 9. Grados de recomendación. MBE

	Grados de recomendación
A	Como mínimo un meta-análisis, revisión sistemática o ECR con una clasificación 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática o ECR con un cuerpo de evidencia consistente principalmente de estudios calificados 1+, directamente aplicables a la población objeto, y que demuestren globalmente consistencia en sus resultados
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados 2++, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia en sus resultados, o evidencia extrapolable de estudios calificados 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados 2+, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia en sus resultados, o evidencia extrapolable de estudios calificados 2++
D	Evidencia de niveles 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios calificados 2+

ECR: ensayo clínico randomizado

1.3.2 Técnicas quirúrgicas

Las técnicas en cirugía bariátrica se diferencian en función de los cambios producidos en el tracto gastrointestinal, estableciéndose una clasificación en función de si presenta un componente puramente restrictivo, disminuyendo la capacidad gástrica y por ende limitando la ingesta de alimentos; malabsortivo, limitando la absorción de nutrientes; o mixto, que incluye un componente restrictivo y malabsortivo. Dentro de cada categoría existen diferentes procedimientos, pudiendo diferenciarse:

- Las técnicas restrictivas: como la gastroplastia vertical anillada, la banda gástrica ajustable, la gastrectomía vertical y la gastroplastia tubular plicada.
- Las técnicas malabsortivas: incluyen la derivación biliopancreática, bien la de Scopinaro o la de Larrad, el cruce duodenal y el bypass duodenoileal en una anastomosis con gastrectomía vertical.
- Las técnicas mixtas: engloban el bypass gástrico y el mini bypass gástrico.

1.3.2.1 Técnicas restrictivas:

Las técnicas restrictivas establecen su mecanismo de acción a partir de una disminución de su capacidad gástrica, mediante la creación de un pequeño reservorio gástrico con una salida estrecha, lo que conlleva una restricción del volumen total de alimentos ingeridos por una sensación de plenitud temprana. En función de la localización del reservorio vamos a diferenciar la banda gástrica de la gastroplastia vertical o la gastrectomía vertical, aportando esta distinción unas características inherentes a cada técnica.

a) Gastroplastia vertical anillada: en desuso por el elevado número de complicaciones y tasas de fracaso a largo plazo.

b) Banda gástrica ajustable laparoscópica (BGA):

- **Técnica:**

Colocación de una anilla ajustable próxima al cardias.

Figura 4. Banda gástrica ajustable



- **Indicaciones:**

Debido a los malos resultados obtenidos con esta técnica a largo plazo, la BGA ha quedado relegada a un segundo plano. Así, la experiencia pone de manifiesto que esta técnica sólo debería ser ofrecida a mujeres jóvenes, con IMC<50, nivel cultural adecuado para comprender la fisiopatología del componente restrictivo, buena predisposición al cambio de hábitos alimentarios así como capacidad para realizar una actividad física moderada. En cualquier caso, no existe ningún estudio con nivel de evidencia 1 que demuestre la idoneidad de los candidatos a esta técnica.

- **Resultados a largo plazo:**

Los resultados de los que se dispone en la literatura médica son muy dispares y con un nivel de evidencia bajo, aunque la mayoría de las series y metanálisis publicados coinciden en una capacidad de reducción de un 10% del IMC inicial y un 46% de EPP (74,78–80). A pesar de su escasa morbilidad y casi nula mortalidad perioperatoria, presenta una elevada tasa de fracaso que obliga a realizar su conversión a otras técnicas además de presentar una escasa eficacia en resolución de comorbilidades cuando se compara con el resto de técnicas. Por todo ello, en el momento actual se ha dejado de utilizar en muchos centros, incluido el nuestro.

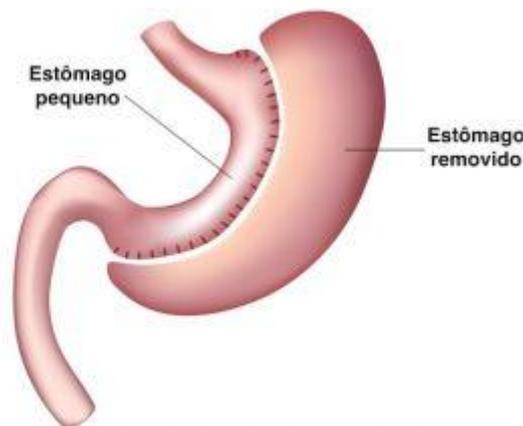
c) Gastrectomía vertical laparoscópica (GVL):

Esta técnica fue propuesta inicialmente por Gagner (81), para pacientes con IMC>60 y patología cardiovasculares severa, como primer tiempo quirúrgico para la posterior realización de una técnica malabsortiva. De esta manera se conseguía una significativa pérdida de peso que disminuía notablemente el riesgo quirúrgico para una segunda cirugía de componente malabsortivo. Sin embargo, debido al menor tiempo intervención, su sencillez en la realización, los buenos resultados obtenidos así como a las ventajas que presenta frente al bypass gástrico en Y de Roux se ha establecido su indicación en algunos centros como técnica de elección en obesidad mórbida.

- **Técnica:**

Se realiza una gastrectomía, mediante endograpadoras, ajustada a la curvatura menor creando un reservorio gástrico estrecho y restringido. Para ello se realiza la disección a través de la curvatura gástrica mayor comenzando a 5 cm del píloro y progresando hasta el ángulo de His.

Figura 5. Gastrectomía vertical



- **Indicaciones:**

Los buenos resultados obtenidos en pacientes con obesidad extrema como primer paso para facilitar una segunda cirugía malabsortiva han permitido ampliar las indicaciones a pacientes con IMC 35-40 con comorbilidades mayores, pacientes

mayores de 60 años, pacientes con patología gástrica, insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal crónica o en casos de conversión tras retirada de banda gástrica en los que sea imposible realizar un BPG, entre otras.

En nuestro centro es la segunda técnica de elección bariátrica en los pacientes con DM2, por detrás del BPG.

- **Resultados a largo plazo:**

Es una técnica actualmente en expansión, con unos resultados superponibles a los obtenidos con el BPG en lo que respecta a pérdida de peso inicial, consiguiendo un 68% en %EPP a los 12 meses y que llega al 72% a los 24 meses (82). Sin embargo, y dado que el empleo de esta técnica es relativamente reciente, no se dispone de resultados a medio y largo plazo.

1.3.2.2 Técnicas malabsortivas:

En realidad, las técnicas encuadradas como malabsortivas proporcionan cierto grado de restricción aunque evidentemente éste no es el componente que prevalece.

Al igual que en el BPG, el montaje proporciona tres segmentos intestinales diferenciados: a) el asa alimentaria, que se prolonga desde el estómago hasta el intestino grueso y cuyo grado de malabsorción estará en función con su longitud; b) el asa biliopancreática, que se extiende desde el duodeno hasta el pie de asa; y c) el asa común, desde el punto de implantación del asa biliopancreática hasta el ciego. Sin embargo, y a diferencia del BPG, la longitud del asa biliopancreática es mayor y el canal común suele ser de unos 100 cm de longitud. Esta medida mínima ha sido establecida para evitar la desnutrición calórico-proteica.

Entre las técnicas malabsortivas más empleadas se encuentran la derivación biliopancreática y el cruce duodenal.

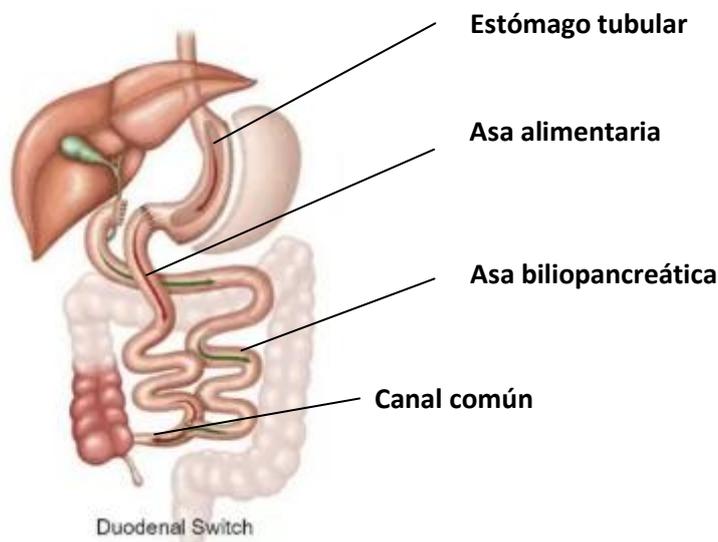
a) Derivación biliopancreática (DBP):

La DBP combina una gastrectomía transversa, que permite a los pacientes una mayor ingesta frente a otras técnicas de componente puramente restrictivo, con una anastomosis yeyunoileal a menos de 100 cm de la válvula ileocecal. Sin embargo, y a pesar de los excelentes resultados en pérdida de peso, la alta tasa de complicaciones nutricionales ha provocado que no haya sido difundida.

b) Cruce duodenal:

El cruce duodenal implica la creación de una gastrectomía vertical y una derivación biliopancreática en Y de Roux a través de una anastomosis duodenoileal a la altura de la primera porción duodenal. En esta técnica, y a diferencia de la DBP, la gastrectomía distal es reemplazada por la gastrectomía vertical con preservación del píloro y el asa común alargada a 100 cm.

Figura 6. Cruce duodenal



• **Indicaciones:**

Estas técnicas quedarían reservadas para pacientes con peor pronóstico respecto a su obesidad: mayores índices de masa corporal ($IMC > 60 \text{ kg/m}^2$), más edad y más comorbilidades, especialmente metabólicas.

• **Resultados a largo plazo:**

Probablemente los resultados a largo plazo de pérdida ponderal son los mejores de todas las series de cirugía bariátrica, consiguiendo un 73% en %EPP a los 2 años y cuyo resultado se mantiene a los 10 años dependiendo del trabajo consultado (5,11,12). Sin embargo, y a pesar del efecto beneficioso en pérdida de peso y mejoría o resolución de comorbilidades como la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia debido a la malabsorción selectiva de grasas, este tipo de técnicas también comprometen la absorción de hierro, calcio y vitaminas

liposolubles, lo que obliga a mantener una suplementación multivitamínica y un seguimiento continuado por parte del equipo médico. Así mismo, no podemos olvidar la alta tasa de complicaciones así como el elevado porcentaje de mortalidad global, que alcanza el 1.7% en los dos primeros años postoperatorios, circunstancia que no ocurre con el resto de técnicas bariátricas (83).

1.3.2.3 Técnicas mixtas:

Las técnicas mixtas combinan un mecanismo restrictivo con otro malabsortivo, siendo su ejemplo más representativo el bypass gástrico que comentaré en mayor profundidad por ser la técnica utilizada en nuestro estudio.

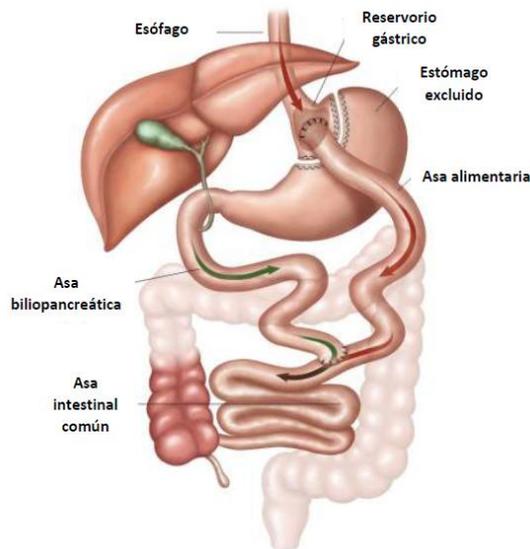
1.3.2.4 Bypass gástrico:

El bypass gástrico (BPG) es una técnica quirúrgica bariátrica mixta con un alto componente restrictivo y cuyo grado de malabsorción va a depender de la longitud de las asas intestinales. Consiste en la confección de un reservorio gástrico vertical de unos 15-30 ml de capacidad a expensas de la curvatura menor, aislado del resto del estómago, con el objetivo de asegurar la máxima restricción, favorecer la saciedad precoz y un vaciamiento rápido al intestino delgado que favorezca el dumping postprandial. La medida exacta del reservorio no está estandarizada en la actualidad pero un reservorio pequeño reduce el riesgo de dilatación con el tiempo y la producción local de ácido. Este reservorio se anastomosa al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux, con brazos de longitudes variables (84,85). De esta manera quedan delimitados tres tramos de intestino delgado:

- Asa biliopancreática: desde el ángulo de Treitz hasta el lugar de la sección intestinal, por lo que incluye duodeno y yeyuno proximal. Recoge las secreciones gástricas y los jugos biliopancreáticos que participan en la digestión.
- Asa alimentaria desfuncionalizada (sólo de tránsito): engloba el tramo de yeyuno anastomosado al remanente gástrico hasta la anastomosis con el asa biliopancreática. Por esta asa transita el bolo alimenticio desde la ingesta hasta el inicio de la digestión en el asa común.

- Asa común: incluye el tramo que va desde el pie de asa o anastomosis yeyuno-yeyunal hasta el colon. Aquí tiene lugar la digestión. A menor longitud de este asa, mayor componente malabsortivo.

Figura 7. Bypass gástrico



El bypass gástrico se introdujo hace más de 50 años, manteniendo su vigencia a día de hoy como “gold standard” de la cirugía bariátrica, con un porcentaje que alcanzaba el 45% en el año 2013, seguido de la gastrectomía tubular (37%) y la banda gástrica ajustable (10%) (86). No obstante, hay autores que consideran que la gastrectomía tubular debería reemplazar al bypass gástrico como técnica de referencia en la actualidad (87).

El bypass gástrico, al igual que el resto de técnicas bariátricas, se puede realizar por vía abierta o laparoscópica. Los estudios que comparan ambos abordajes demuestran que los resultados ponderales a corto y largo plazo son superponibles, aunque la laparoscopia mejora los resultados de la cirugía bariátrica en relación a complicaciones postquirúrgicas, estancia media, mortalidad y costes hospitalarios, por lo que se considera de primera elección en la actualidad (88,89).

- **Indicaciones:**

La elección del tipo de técnica a realizar va a depender de una serie de condicionantes, siendo el bypass gástrico especialmente recomendable en los siguientes casos:

a) Obesidad mórbida (IMC >50) y obesidad extrema:

Varias publicaciones confirman que existe una menor tasa de éxito cuando se utilizan técnicas restrictivas como tratamiento de la obesidad con IMC >50. Es por ello, y dada la evidencia obtenida, por lo que el BPG es la técnica de elección en estos pacientes.

En aquellos casos de pacientes con obesidad extrema (IMC>60), donde debe prevalecer el componente malabsortivo, la mayoría de los grupos se posicionan a favor de realizar un bypass distal (asa común de 50 a 100 cm) o una derivación biliopancreática (90).

b) Alteraciones metabólicas:

Los cambios producidos a nivel hormonal tras el BPG son determinantes para la pérdida de peso, pero sobre todo para la mejora o resolución de comorbilidades ligadas a la obesidad (91,92) frente a los resultados obtenidos con las técnicas puramente restrictivas. Por tanto, ante un paciente obeso mórbido con importantes alteraciones metabólicas, e independientemente de su IMC, deberemos optar por técnicas de componente predominante malabsortivo.

En los últimos años ha surgido el concepto de cirugía metabólica para definir aquella cirugía orientada, no al tratamiento del peso per se, sino a la corrección de las alteraciones metabólicas con especial mención a la DM2. De hecho, la IDF en 2014 publicó un documento de consenso en el que se admitía la cirugía como tratamiento de la DM2 con mal control metabólico en pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m² (93)

Con el objetivo de profundizar en su conocimiento están apareciendo estudios comparando los efectos a nivel metabólico del bypass gástrico frente a la gastrectomía tubular. Así, un reciente estudio publicado en el 2013 concluía que el BPG mostraba un mayor descenso de c-LDL y de parámetros de inflamación crónica frente a su comparador, no encontrando diferencias significativas en relación al control glucémico o resistencia insulínica (94).

c) Trastornos de la alimentación:

En pacientes con hábitos alimentarios como el picoteo o alta ingesta de azúcares sencillos se deben evitar las técnicas restrictivas dado el elevado riesgo de fracaso de

la técnica, siendo el BPG la técnica más adecuada ya que su resultado no dependerá tanto de la modificación de los hábitos alimentarios por parte del paciente. Además, en el BPG existe un rechazo a los dulces a largo plazo cuando está presente el efecto dumping.

d) Fracaso de procedimientos restrictivos previos:

En estos casos, y dado que una nueva técnica restrictiva derivaría en un nuevo fracaso terapéutico, el BPG es la alternativa de elección.

- **Mecanismos de acción del bypass gástrico:**

Aunque hablar de restricción y malabsorción facilita una aproximación intuitiva al mecanismo de acción del BPG, lo cierto es que éste es mucho más complejo, pues altera los niveles sanguíneos de diversas hormonas y péptidos gastrointestinales que condicionan la respuesta del sistema nervioso central a la ingesta. Así, si el efecto restrictivo se consigue mediante el pequeño reservorio gástrico, el efecto malabsortivo tiene lugar como consecuencia de dividir el yeyuno en un asa biliopancreática, otra alimentaria y una común. Finalmente, los cambios hormonales producidos son consecuencia de la exclusión del fundus y del intestino proximal al tránsito digestivo y de la rápida llegada de nutrientes al íleon (95).

Entre los mecanismos propuestos para su efecto encontramos:

a) Modificación anatómica del tracto gastrointestinal:

En el BPG el reservorio gástrico final es pequeño, lo que limita la cantidad de alimento que puede ser ingerida. Así mismo, los alimentos pasan directamente del reservorio gástrico al yeyuno medio o distal, excluyendo de esta manera al yeyuno, lo que limita la digestión y absorción de los nutrientes provocando malabsorción y trastornos carenciales. Esta modificación anatómica da lugar a dos hipótesis fisiopatológicas sobre los efectos metabólicos del bypass:

- i) Hipótesis del intestino proximal: el hecho de que el alimento no contacte con antro, duodeno y yeyuno proximal (bypass duodenal) provocaría una disminución en la secreción de factores que inducen resistencia insulínica y DM2. Los estudios realizados por Rubino sustentan esta hipótesis,

proponiendo que en el intestino proximal se secretaría un factor antiincretínico que aumentaría la resistencia insulínica (96). Sin embargo, esta hipótesis no explicaría la mejoría en la DM2 en aquellos pacientes sometidos a gastrectomía tubular.

- ii) Hipótesis del intestino distal: la llegada del alimento de forma precoz a yeyuno distal o íleon provoca una liberación temprana de las hormonas incretínicas, estimulando la secreción de insulina y aumentando su sensibilidad. Esta hipótesis se basa en los resultados obtenidos con la técnica de transposición ileal, en la que se coloca un tramo de íleon distal en yeyuno proximal, consiguiendo una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado (97).

b) Cambios hormonales (ver tabla 3):

- i) Ghrelin: su secreción se ve disminuída tras procedimientos como el BPG o la gastrectomía vertical, en probable relación con la ausencia de contacto de los nutrientes con el fundus gástrico. Sin embargo, y a pesar de los resultados publicados por Cummings (98), varios grupos han intentado validar estos hallazgos con resultados muy dispares por lo que se especula que estas diferencias puedan deberse a modificaciones en la realización de la técnica quirúrgica y la afectación o no del nervio vago (99).
- ii) GLP-1: su concentración aumenta tras el BPG. Podría deberse a la “hipótesis del intestino distal” según la cual la llegada precoz del contenido alimentario no digerido al yeyuno medio y al íleon distal estimula las hormonas incretinas GLP-1 sintetizadas en las células L de la mucosa intestinal, hecho que estimularía la secreción de insulina (95).
- iii) CCK: sus niveles aumentan en respuesta a la ingesta a la semana del BG y se mantiene al año de la cirugía (100).
- iv) PPY: su concentración aumenta tras BPG por el mismo mecanismo explicado para el GLP-1. El incremento de PPY tras las comidas junto al cambio en la relación ghrelin/PPY a favor de éste último tras la cirugía, puede contribuir a generar saciedad precoz y una restricción general de la ingesta.

- v) Oxintomodulina: su concentración aumenta tras el BPG y se correlaciona con los cambios en GLP-1 y PYY, siendo complicado diferenciar su efecto del de las otras dos hormonas (46).

- vi) Leptina: sus niveles disminuyen tras el BPG incluso antes de la pérdida de peso, ejerciendo en el yeyuno su principal acción mediante la activación del receptor PIK3, responsable del rápido efecto antidiabético de la cirugía.

- vii) Adiponectina: se produce un gran incremento en sus niveles tras BPG en pacientes obesos.

c) Cambios en parámetros inflamatorios:

Como se ha comentado con anterioridad, la obesidad lleva implícito un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado que contribuye al desarrollo de resistencia insulínica/DM2 así como dislipemia. En este sentido, el BPG ha demostrado una reducción significativa de algunos marcadores inflamatorios como son los niveles de PCR e IL-6 así como un aumento en la concentración de adiponectina, con respecto a los valores prequirúrgicos, lo que conlleva una notable mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad (101).

d) Cambios en la flora intestinal:

Las personas obesas tienen una composición de la flora intestinal diferente a las personas delgadas (ver apartado “microbiota intestinal”). A los 3 meses de la realización del BPG se produce un aumento en la concentración de *Bacteroides sp.* y de *Provetella sp.* a expensas del grupo de fimicutes. Así mismo, en un estudio realizado por Kaplan et al, se observó que tras el BPG se produce un rápido y mantenido incremento en la cantidad de determinados microorganismos del género *Escherichia* y *Akkermansia*, independientemente de la restricción calórica y la pérdida de peso (102).

- **Resultados a largo plazo del bypass gástrico:**

- a) **Ventajas:**

El BPG consigue una pérdida adecuada de peso y mantenida en el tiempo, con un %EPP del 58% a los 2 años (80). Además, mejora significativamente las comorbilidades y la calidad de vida, con una tasa de complicaciones aceptable. Así mismo, minimiza los vómitos a largo plazo, el riesgo de fistulización gastro-gástrica y la tendencia a la ingesta de azúcares sencillos por el efecto dumping. Se tolera una dieta prácticamente normal, aunque con raciones más reducidas, y la intolerancia suele ser ocasional, especialmente a carne y lácteos.

- b) **Inconvenientes:**

Existe una falta de estandarización en las medidas de los brazos de la Y de Roux entre los diferentes equipos quirúrgicos, lo cual deriva en un mayor o menor grado de malabsorción, pérdida de peso y déficits nutricionales asociados. Los resultados obtenidos con el BPG en los pacientes con IMC>60 son discretos, debiéndose optar en estos casos por técnicas predominantemente malabsortivas, bien por el BPG distal o por una derivación biliopancreática.

- c) **Complicaciones:**

La tasa de mortalidad en el BPG se sitúa entre el 0% y el 0.9%, disminuyendo al 0.2% en series de grupos experimentados (83).

A día de hoy no todos los procedimientos mencionados están considerados “cualificados” según la Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad, asumiéndose que esta clasificación no refleja de manera apropiada el efecto metabólico para el que muchas de ellas están diseñadas, al menos como objetivo secundario (103).

La elección de la técnica quirúrgica en relación al tratamiento de la obesidad va a depender: i) del objetivo de tratamiento en función del perfil del paciente: características clínicas (pérdida de peso y/o control de comorbilidades), comportamiento alimentario, así como preferencia y estratificación personalizada del riesgo, ii) y de la experiencia del equipo quirúrgico. Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones existentes, no existe suficiente evidencia en la actualidad que permita asignar a un paciente a un procedimiento quirúrgico u otro.

El bypass gástrico ha sido la técnica quirúrgica más utilizada para el tratamiento de la obesidad en los últimos años, seguida de la gastrectomía tubular y la banda gástrica ajustable. Sin embargo, la tendencia mundial en la última década muestra un descenso en el número de intervenciones de bypass gástrico a favor de la gastrectomía tubular. Si analizamos por regiones, se observa que esta técnica sólo sigue siendo el procedimiento bariátrico/metabólico más realizado en los países latinoamericanos habiendo disminuído notablemente su uso en Europa. En otras regiones como América del Norte o Asia, la gastrectomía tubular se ha convertido en el procedimiento realizado con mayor frecuencia (86).

Independientemente del tipo de técnica bariátrica empleada, todas las intervenciones deben realizarse en centros que dispongan de una unidad de obesidad multidisciplinar que permita un abordaje integral y cuyo personal esté específicamente entrenado. Así, la SECO considera recomendable que los centros que realizan cirugía bariátrica y metabólica dispongan de (104):

- Equipamiento, material e instrumental adaptado a las necesidades del paciente obeso mórbido.
- Un equipo multidisciplinar que se reúna periódicamente, capaz de precisar la indicación quirúrgica, la preparación preoperatoria y el seguimiento a medio-largo plazo.
- Un protocolo de tratamiento y un circuito perioperatorio definidos por escrito.
- Un equipo de cirujanos especializados con un volumen suficiente de actividad y formación laparoscópica avanzadas.
- Una unidad de cuidados intensivos o reanimación.
- Radiología intervencionista y endoscópica terapéutica.
- Capacidad de respuesta a urgencias específicas de pacientes intervenidos, incluyendo la posibilidad de disponer de forma inmediata de un especialista en cirugía bariátrica en caso de necesidad.
- Resultados adecuados en cuanto a seguridad y efectividad.

1.3.3 Pérdida de peso y remisión de comorbilidades tras el bypass gástrico

Hoy en día la pérdida ponderal, y en especial el IMC, se considera el referente más importante para conocer el grado de éxito de una determinada técnica quirúrgica.

En la tabla 10 se muestran los parámetros aceptados en el Consenso SEEDO-SECO 2004 (84) para registrar la pérdida ponderal. Sin embargo, no existe unanimidad para definir los criterios de éxito o fracaso de la cirugía bariátrica.

Tabla 10. Categorización de resultados de pérdida ponderal SEEDO-SECO 2004

	Excelente	Bueno	Fracaso
IMC	<30 kg/m ²	30-35 kg/m ²	>35 kg/m ²
%EPP	>75%	50-75%	<50%

IMC: índice de masa corporal; %EPP: porcentaje de exceso de peso perdido.

Hasta hace unos años el %EPP (tabla 11) ha sido la variable más utilizada. Sin embargo, el hecho de que este parámetro no tenga en cuenta que la variación de la masa corporal total también depende de la talla así como que para una correcta interpretación de su resultado debemos disponer de tablas de peso ideal actualizadas para la población que se estudia, cada vez se tiende más a calcular el porcentaje de exceso de IMC perdido (105). Inicialmente se considera un “éxito” cuando los pacientes han perdido el 50% del EPP, considerando algunos autores que este resultado debe ir acompañado de un IMC <35 kg/m².

Tabla 11. Fórmulas empleadas para expresar la pérdida de peso:

<p>Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP):</p> <p>%EPP: $(\text{Peso perdido/exceso de peso inicial}) \times 100 = [(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal})] \times 100$</p>
<p>Porcentaje de exceso de IMC perdido (%EIMCP):</p> <p>%EIMCP: $[(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual}) / (\text{IMC inicial} - 25)] \times 100$</p>

1.3.3.1 Evaluación y valoración de las comorbilidades

La resolución de comorbilidades durante el seguimiento tras BPG varía en función de los criterios empleados para su evaluación, no existiendo unanimidad para definir mejoría o remisión de las mismas, lo que dificulta realizar una comparativa entre las diferentes referencias bibliográficas de las que disponemos.

a) Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es la comorbilidad que presenta una mejoría más rápida y notable tras la cirugía bariátrica derivativa, incluso antes de que se produzca una pérdida ponderal marcada (106–110), debido al componente malabsortivo a nivel intestinal así como a los cambios producidos a nivel hormonal (GLP, PYY) secundarios a las alteraciones anatómicas derivadas de la técnica quirúrgica, y ya comentadas en el apartado “mecanismos de acción del bypass gástrico”.

Las revisiones de la Biblioteca Cochrane y de Buchwald et al. (92), publicadas en 2009, demostraron la efectividad de la cirugía bariátrica en la mejoría y resolución de la DM2, si bien es cierto que las tasas de remisión obtenidas en los diferentes estudios fueron muy dispares debido, entre otros factores, a la inhomogeneidad de la población a estudio así como a la ausencia de un criterio unánime en la definición de remisión de DM2. Por este motivo, y con la intención de establecer estándares que permitan elaborar comparaciones fiables en relación al efecto de la cirugía bariátrica en la DM2, un grupo de expertos convocados por la *American Diabetes Association* (ADA) propuso unos determinados puntos de corte para definir la remisión parcial, completa y prolongada de la DM2 (111) (tabla 12). En nuestro país, y tras un posicionamiento conjunto de la SEEN, SECO, SEEDO y SED en 2015, se aceptaron los criterios de la ADA (112).

Sin embargo, estos criterios no han sido claramente adoptados por las sociedades científicas internacionales ni son aplicados de forma rigurosa, lo que dificulta poder realizar una comparativa de la literatura médica a este respecto. Además, con la aplicación de estos criterios, que son más estrictos que los precedentes, se obtienen tasas de remisión de DM2 significativamente menores que los utilizados con anterioridad (113,114).

Tabla 12. Criterios de remisión de diabetes mellitus según el consenso de expertos de la ADA.

Remisión parcial	HbA1c no diagnóstica de DM (<6.5%) Glucosa basal 100-125 mg/dl Ausencia de tratamiento farmacológico Al menos un año de duración
Remisión completa	HbA1c \leq 6% Glucosa basal <100 mg/dl Ausencia de tratamiento farmacológico Al menos un año de duración
Remisión prolongada	Al menos 5 años en remisión

DM: diabetes mellitus; HbA1c. hemoglobina glicosilada

b) Hipertensión arterial:

El efecto beneficioso en la tensión arterial tras BPG es más tardío que el obtenido en el perfil glucémico y parece ser independiente de la técnica quirúrgica utilizada, aunque se aprecia una mayor disminución de la tensión arterial en los pacientes que consiguen mayor pérdida de peso.

Diversos estudios muestran cómo la cirugía bariátrica disminuye la prevalencia de HTA hasta en el 50% de los pacientes intervenidos, y reduce la medicación hipotensora en el resto de pacientes (115). En el metanálisis de Buchwadt (116) se aprecia el efecto beneficioso en la tensión arterial de todos los procedimientos bariátricos analizados, con tasas de mejoría o resolución de la HTA en el 78% de los casos.

c) Dislipemia:

Al igual que ocurre con la ausencia de unificación en la definición de los criterios de remisión de DM2, en los estudios no se suele especificar la definición de remisión o mejoría de la hipercolesterolemia.

En el metanálisis de Buchwald (116) se muestra cómo con todas las técnicas de cirugía bariátrica se consigue una mejoría de la hipercolesterolemia en un 70% de los pacientes. Cuando se analizan todos los pacientes operados, con independencia de la técnica realizada, se objetiva una reducción en los niveles de colesterol total, c-LDL y triglicéridos, así como en las cifras de c-HDL. Estos resultados han sido refrendados por estudios realizados con posterioridad, estableciéndose una correlación entre la pérdida de peso y la mejoría en el perfil lipídico (117,118).

Sin embargo, y a pesar de que con todas las técnicas se consigue una notable mejoría en el perfil lipídico, es con el bypass gástrico y la gastrectomía vertical con las que se obtiene un mayor aumento en la concentración de c-HDL (119).

d) Otras comorbilidades:

- Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS): el SAHS está presente en el 70% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica. Tras ella se consigue una disminución de la severidad en todos los pacientes y un 80% de resolución (116).

- Hígado graso no alcohólico (HGNA): la historia natural del HGNA es poco conocida, resultando además difícil extraer conclusiones dado que los marcadores bioquímicos preoperatorios no se correlacionan bien con los cambios a nivel histológico. A pesar de ello, existen varias publicaciones que obtienen altas tasas de regresión del HGNA tras la cirugía bariátrica (120).

- Calidad de vida: los resultados obtenidos en las encuestas de calidad de vida del estudio SOS (121) muestran una mejoría significativa tras la cirugía bariátrica, lo que no se reproduce con los tratamientos convencionales no quirúrgicos. Dicha mejoría es más notoria en el período de 6 meses a 1 año tras la cirugía y se relaciona con la mejoría en las diferentes comorbilidades descritas previamente así como con otras circunstancias invalidantes debidas al exceso de peso.

2 . HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como ha quedado expuesto, la causa fundamental en la que parece radicar la mejoría metabólica producida en los pacientes obesos y con DM2 a medio y largo plazo es la disminución de la resistencia insulínica tras la notable pérdida de peso conseguida tras la cirugía bariátrica, lo que conlleva una mejoría de la tensión arterial, perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, los datos actuales evidencian una importante mejoría ya en los primeros días tras la intervención quirúrgica que, obviamente, es independiente de la pérdida de peso y que pudiera estar en relación con la disminución en la ingesta o con la temprana mejoría producida en las diferentes alteraciones fisiopatológicas que conlleva la obesidad, como una disminución en la concentración de adipoquinas inflamatorias entre otras.

Lo esperable en nuestro grupo de pacientes es encontrar esta mejoría metabólica, siendo igualmente importante verificar que ésta se mantiene en el tiempo y que se produce con independencia de la pérdida de peso. De igual forma será importante analizar los cambios que tienen lugar en el uso y consumo de fármacos hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes por estos pacientes en función de la consecución de objetivos en el control del riesgo cardiovascular tras la cirugía bariátrica.

Para verificar esta hipótesis de trabajo se han establecido los objetivos detallados a continuación.

2.2 OBJETIVOS

1. Evaluar la efectividad del bypass gástrico en la consecución de una pérdida de peso adecuada y su mantenimiento en el tiempo.
2. Determinar los posibles factores asociados a la pérdida de peso a corto y largo plazo.
3. Evaluar la efectividad del bypass gástrico en el perfil cardiovascular del paciente diabético y obeso a corto y largo plazo.
4. Analizar los posibles factores asociados con la remisión de la DM2 tras el bypass gástrico.
5. Analizar los posibles factores asociados con la remisión de la HTA tras el bypass gástrico.
6. Analizar los posibles factores asociados con la remisión de la dislipemia tras el bypass gástrico.
7. Analizar los cambios en el consumo de fármacos hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes en función de la consecución de objetivos de control tras la cirugía bariátrica.
8. Determinar si los cambios acontecidos a nivel metabólico están en relación con la pérdida de peso conseguida.

3 . PACIENTES Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1 Período de estudio

Se presenta un estudio observacional retrospectivo de pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 intervenidos de cirugía bariátrica entre febrero de 2002 y marzo de 2011 en Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

3.1.2 Criterios de inclusión

Para poder ser incluido en el estudio el paciente debía tener una edad comprendida entre los 18 y los 65 años, estar diagnosticado de DM2, según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA), y presentar un IMC > 35 kg/m². Estos requisitos hacían al paciente subsidiario de cirugía bariátrica, siendo la técnica de elección para este estudio el bypass gástrico proximal laparoscópico.

Así mismo, todos los pacientes debían cumplir los criterios generales de selección para cirugía bariátrica recogidos en el consenso SEEDO 2007 y haber sido sometidos a tratamiento quirúrgico en el HCUVA.

3.1.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes sometidos a otras técnicas de cirugía bariátrica, así como a aquéllos sometidos a bypass gástrico como técnica de revisión tras el fracaso de otro procedimiento bariátrico.

3.1.4 Nuestra población a estudio

Con los criterios anteriormente expuestos, se incluyeron a 87 pacientes con DM2 e IMC > 35 kg/m² intervenidos de cirugía bariátrica en el HCUVA, mediante realización de bypass gástrico laparoscópico proximal en el periodo comprendido entre febrero de 2002 y marzo de 2011.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con fecha fin de recogida de datos noviembre de 2013.

A todos los pacientes se les realizó una evaluación completa preoperatoria por la Unidad de Obesidad del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUVA, en la que intervienen facultativos especialistas en endocrinología y nutrición, cirugía general, psiquiatría y diplomados en nutrición.

3.1.4.1 Estudio preoperatorio

Consiste en una:

- Valoración endocrinológica que incluye la recogida de datos antropométricos, evaluación de la necesidad de tratamiento quirúrgico, la confirmación de ausencia de patología endocrinológica como causa de la obesidad, el estudio y tratamiento de los posibles déficits nutricionales/vitamínicos así como de las comorbilidades asociadas a la DM2 y obesidad.

- Valoración dietética en la que se recogen hábitos alimenticios así como actividad diaria y se diseña un plan terapéutico dirigido a la pérdida de peso adecuado a las características del paciente.

- Valoración psiquiátrica con una anamnesis de la esfera conductual con el objetivo de descartar trastornos del comportamiento que pudiesen dar lugar al fracaso de la cirugía como tratamiento.

- Valoración por cirugía general con las pruebas complementarias preoperatorias necesarias como la ecografía hepatobiliar, un tránsito esófagogastroduodenal y una endoscopia digestiva alta con toma de biopsia para comprobación de la existencia de *Helicobacter pylori*, ante la eventual necesidad de realizar un tratamiento erradicador.

- Valoración preanestésica con realización de electrocardiograma, analítica, elección de medicación preanestésica y obtención de consentimiento informado.

3.1.5 Técnica quirúrgica

Siguiendo el protocolo establecido por el servicio de cirugía general, los pacientes ingresan 24 horas antes de la intervención quirúrgica pautándose dieta líquida e iniciando profilaxis antitrombótica. El día de la intervención se administra profilaxis antibiótica y se traslada al paciente a quirófano donde es intervenido bajo anestesia general.

En la camilla de quirófano se coloca al paciente en posición de litotomía modificada, es decir, con los miembros inferiores en abducción y ligera flexión. Tras ello se realiza el neumoperitoneo y se inicia el abordaje laparoscópico mediante colocación de 6 trócares. En un primer tiempo se secciona el estómago y se crea un pequeño reservorio gástrico de 10-30 ml. Posteriormente se secciona el intestino delgado a 100 cm del ángulo de Treitz y se procede a su anastomosis, dependiendo la longitud de asa (150-200 cm) del IMC prequirúrgico. De esta manera se crea un asa alimentaria de 150-200 cm y un asa biliopancreática de 100 cm. Tras esto se cierra el meso, se realiza una gastroyeyunoanastomosis mecánica circular o manual biplano, se refuerzan las líneas de sección gástrica y anastomosis y se procede a realizar una prueba de estanqueidad mediante la insuflación de azul de metileno.

3.1.6 Seguimiento posoperatorio

Tras permanecer 24 horas en la sala de reanimación, y si no hay incidencias, el paciente se traslada a la sala de cirugía donde se procede a la retirada de la profilaxis antibiótica y sonda vesical, con control analítico y movilización precoz del paciente. El segundo día postoperatorio se inicia tolerancia oral a líquidos, procediéndose al alta hospitalaria al tercer o cuarto día con dieta líquida y profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y un inhibidor de la bomba de protones.

En el momento del alta hospitalaria se entrega una hoja informativa a los pacientes de la dieta con la que deben continuar en domicilio, el suplemento multivitamínico que deben tomar de forma permanente así como las revisiones programadas en el servicio de endocrinología y cirugía general.

- Seguimiento dietético: responsabilidad del servicio de endocrinología y nutrición. El paciente es valorado previo al alta hospitalaria, a la semana y al mes de la intervención con el objetivo de comprobar la tolerancia al progresivo aumento de

consistencia de los alimentos así como a la variedad de grupos alimentarios introducidos hasta alcanzar una dieta libre.

- Seguimiento nutricional y endocrinológico: a todos los pacientes, previo al alta hospitalaria, se les modifica el tratamiento de las comorbilidades asociadas con indicaciones específicas en lo que a fármacos hipoglucemiantes respecta. Así mismo, los pacientes son dados de alta con la prescripción de la toma diaria de un complejo multivitamínico y mineral así como un suplemento de calcio y vitamina D.

Tabla 13. Composición de un complejo multivitamínico y mineral

Vitaminas	Valores	Minerales y oligoelementos	Valores
A	800 µg	Calcio	120 mg
D3	5 µ	Magnesio	80 mg
E	12 mg	Fósforo	50 mg
B1	1.1 mg	Hierro	14 mg
B2	1.4 mg	Cobre	1 mg
B6	1.4 mg	Manganeso	2 mg
B12	2.5 µg	Zinc	10 mg
C	80 mg	Yodo	150 µg
Biotina	50 ^o µg	Selenio	50 µg
Ácido fólico	200 µg	Molibdeno	50 µg
Vitamina E	12 mg		
Vitamina K	25 µg		
Ácido pantoténico	6 mg		
Niacina	16 mg		

Las visitas por endocrinología se realizan a los 3, 6 y 12 meses con una periodicidad anual posterior, pero que dependerá de la evolución de las comorbilidades asociadas (DM2, HTA y dislipemia) así como de los parámetros nutricionales y analíticos objetivados durante el seguimiento.

- Seguimiento quirúrgico: los pacientes son valorados por cirugía general a los 15 días, 3, 6 y 12 meses tras la intervención con un seguimiento posterior que vendrá determinado por la respuesta ponderal y/o complicaciones posibles asociadas al componente malabsortivo de la técnica.

3.2 SISTEMÁTICA Y METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN

3.2.1 Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva en base a la información detallada en la historia clínica de endocrinología y las analíticas adjuntas. Los parámetros estudiados se recogen a continuación:

a) Datos precirugía:

- Edad, sexo
- Parámetros antropométricos: talla, peso, IMC.
- Patologías concomitantes: presencia de DM2, así como su tratamiento y años de evolución, coexistencia de HTA, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

b) Datos poscirugía:

La recogida de estos datos se realiza a los 3, 6, 12 meses y anualmente con posterioridad.

- Parámetros antropométricos: peso, IMC, %EPP, %EIMCP.
- Análisis de presencia, remisión o mejoría de DM2: para ello se analizan la HbA1c, la glucemia basal y los cambios realizados en el tratamiento antidiabético tras la cirugía.
- Persistencia, mejoría o resolución de HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: se evalúan datos en relación al perfil lipídico así como retirada o mantenimiento del tratamiento de cada una de las comorbilidades y su situación respecto al momento previo a la cirugía.

3.2.2 Variables a estudio

A continuación se detallan, una por una, las variables incluidas en este trabajo:

a) Datos antropométricos:

- Peso: medido en kilogramos con una báscula clínica con estimación de 0.1 kg, con ropa y sin zapatos.

- Talla: medida en cm \pm 0.5, sin zapatos y la cabeza alineada siguiendo la línea trago comisural.

- Índice de masa corporal (IMC) y categorización en “normopeso”, “sobrepeso” u “obesidad”, medido en kg/m².

$$* \text{IMC: } \text{Peso en kg}/(\text{talla en metros})^2$$

- Porcentaje de exceso de peso perdido y porcentaje de exceso de IMC perdido. A continuación se detallan las fórmulas a partir de las cuales conseguimos estos datos:

* Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP):

$$\%EPP: (\text{Peso perdido/exceso de peso inicial}) \times 100 = [(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual})/(\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal})] \times 100$$

$$\text{Peso ideal: } (\text{talla en cm} - 150) \times 0,75 + 50$$

* Porcentaje de exceso de IMC perdido (%EIMCP):

$$\%EIMCP: [(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual})/(\text{IMC inicial} - 25)] \times 100$$

El registro de pérdida de peso se realizará en base a la categorización de la SEEDO-SECO 2004, más estricta, y a la clasificación de Baltasar, que aparece entre paréntesis.

	Excelente	Bueno	Fracaso
IMC	<30 kg/m ²	30-35 kg/m ²	>35 kg/m ²
%EPP	>75% (>65)	50-75% (50-65)	<50%(<50)

b) Factores de riesgo cardiovascular:

Se realiza un análisis de la situación prequirúrgica a nivel cardiovascular (DM2, HTA, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) de los pacientes que forman parte del estudio con el objetivo de poder valorar la remisión o resolución de dichas alteraciones tras la cirugía.

A continuación se encuentran las definiciones de los diferentes parámetros recogidos en este trabajo:

- Glucemia basal alterada (GBA): glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 126 mg/dl.

- DM2: Definida en base a cualquiera de las siguientes afirmaciones: glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa de 75 g o HbA1c $\geq 6.5\%$, de las cuales se requieren 2 determinaciones para poder realizar su diagnóstico, o una glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl al azar en presencia de síntomas típicos de hiperglucemia, para la cual sólo se requiere una determinación.

- Hipercolesterolemia: en el paciente diabético de nuestro estudio se define como un colesterol LDL ≥ 100 mg/dl en ausencia de tratamiento hipolipemiante, o bien el uso de hipolipemiantes.

- Hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos en ayunas ≥ 150 mg/dl o bien el uso de fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

- HTA: presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, o bien el uso de fármacos hipotensores.

- Remisión parcial de la DM2: implica una HbA1c $<6.5\%$ y una glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl, en ausencia de tratamiento farmacológico, de al menos un año de duración.

- Remisión completa de la DM2: HbA1c $<6\%$ y una glucemia basal <100 mg/dl, en ausencia de tratamiento farmacológico, de al menos un año de duración.

- Remisión prolongada de la DM2: HbA1c <6% y una glucemia basal <100 mg/dl, en ausencia de tratamiento farmacológico, de al menos 5 años de duración.
- Mejoría de la DM2: HbA1c <7% con menor número de fármacos para el tratamiento de la diabetes.
- Remisión de hipercolesterolemia: nivel de colesterol LDL <100 mg/dl sin precisar el uso de estatinas u otros fármacos hipolipemiantes.
- Mejoría de hipercolesterolemia: colesterol LDL <100 mg/dl con menor número de fármacos o dosis de hipolipemiente respecto a la situación prequirúrgica.
- Remisión de hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos en ayunas <150 mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia.
- Mejoría de hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos en ayunas <150 mg/dl con menor número de fármacos o dosis de tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia respecto a la situación prequirúrgica.
- Remisión de HTA: presión arterial sistólica < 140 mmHg y presión arterial diastólica < 90 mmHg en ausencia de tratamiento antihipertensivo.
- Mejoría de HTA: HTA controlada con un menor número de fármacos hipotensores, y/o menor dosis, respecto al tratamiento antihipertensivo prequirúrgico.

Los métodos utilizados para las diferentes determinaciones son los siguientes: glucemia basal, UV-hexocinasa; HbA1c, inmunoanálisis homogéneo; colesterol total y HDL, precipitación en ácido fosfotúngstico; LDL (calculado con la fórmula de Friedewald)¹⁷; iones magnesio/colesterol de CHOD-PAPy TG, método enzimático colorimétrico de GPO-PAP. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron tras ayuno de 12 h, en un analizador HITACHI 747-734 (Boehringer Mannheim).

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la muestra global se ha realizado un estudio descriptivo en el que las variables cuantitativas se expresan mediante la media, desviación típica y rango, y las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Previo a la aplicación de los contrastes de hipótesis, se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, así como todos los supuestos de aplicación de cada una de las pruebas utilizadas.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado, con la corrección de Yates en caso de ser necesario, y un estudio de residuos tipificados para analizar la dirección de las asociaciones. En caso de incumplimiento del supuesto de aplicación se utilizó el Estadístico Exacto de Fisher.

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas que se distribuyen según la ley Normal se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson, y la rho de Spearman para variables no normales.

Para analizar las diferencias entre dos variables cuantitativas que no se distribuyen según ley Normal en un diseño de medidas repetidas o muestras relacionadas se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. En caso de que las variables se distribuyesen según ley Normal se utilizó la prueba de T-Student para muestras relacionadas.

Para estudiar la relación entre una variable cualitativa de dos o más categorías y una variable cuantitativa que se distribuye según ley Normal se aplicó la T-Student con la corrección de Bonferroni o de Games-Howel según el cumplimiento de la homogeneidad de varianzas. En caso contrario se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Para estudiar las diferencias entre variables cuantitativas en diseños de medidas repetidas se utilizó t de Student (T-Test) y la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

El nivel de significación utilizado en todo el estudio fue $\alpha=0.05$.

Los análisis se realizaron con el programa SPSS v.19.0”.

4 . RESULTADOS

4.1 MUESTRA POBLACIONAL A ESTUDIO

La muestra está constituida por 87 pacientes, obesos y con diabetes mellitus tipo 2, intervenidos de bypass gástrico en el periodo comprendido entre febrero de 2002 y marzo de 2011. Se trata de 29 hombres (32,2%), con una edad promedio de 46,6 años, y 59 mujeres (67,8%), con una edad promedio de 50,7 años.

4.1.1 Parámetros antropométricos:

Nuestra población presenta un peso medio de 123.36 ± 18.44 kg (rango 95-179 kg), una talla de 1.62 ± 0.09 m (rango 1.48-1.85 m) con un exceso de peso inicial de 64.24 ± 17.29 kg (rango 30-123.75 kg). El IMC medio es de 47.19 ± 7.20 kg/m² (rango 31.88–72.66 kg/m²), realizándose una clasificación previa a la cirugía en función del grado de obesidad asociado que se describe en la tabla 14:

Tabla 14. Clasificación en función del IMC precirugía

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
35-39.9	11	12.6%	13.3 %
40-44.9	22	25.3 %	26.5 %
45-49.9	26	29.9 %	31.3 %
≥50	24	27.6 %	28.9 %
Válidos	83	95.4 %	100 %
Perdidos	4	4.6 %	
Total	87	100 %	

4.1.2 Parámetros analíticos y comorbilidades:

- Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado:

Todos los pacientes del estudio presentaban DM2, con una glucemia media de 156.65 ± 49.51 mg/dl (rango 81-348 mg/dl), una HbA1c de 8.12 ± 1.54% (rango 5.90-11.60%) y con una duración media de la DM2 de 6.81 años.

De la totalidad de la muestra, el 62.1% (36 casos) presentaba una duración de la DM2 inferior a 5 años, el 17.2% (10 casos) tenía una evolución de entre 5 y 10 años; y el 20.7% (12 casos) una duración superior a los 10 años.

En lo que respecta al tratamiento, un 10.5% (9 casos) estaba sin tratamiento farmacológico para la diabetes, un 30.2% (26 casos) en monoterapia con antidiabético oral, un 33.7% (29 casos) en tratamiento combinado de antidiabéticos y un 25.6% (22 casos) con tratamiento insulínico, único o en combinación con antidiabéticos orales.

- Hipertensión arterial (HTA):

Un 77.9% de los pacientes (67 casos) presentaba HTA en el momento de la cirugía. De la totalidad de los pacientes hipertensos, el 7% (6 casos) no llevaba tratamiento antihipertensivo, el 61.6% (53 casos) estaba en monoterapia y el 9.3% (8 casos) con terapia dual o triple.

- Alteraciones del metabolismo lipídico:

Un 70% de los pacientes (61 casos) presentaba dislipemia previa a la cirugía, de los cuales un 77% (47 casos) llevaba tratamiento hipolipemiante y un 23% (14 pacientes) no llevaba tratamiento.

En cuanto a los parámetros analíticos del perfil lipídico se objetivaron unos valores medios de colesterol total (CoIT) de 193.45 ± 39.60 mg/dl (rango 86-290 mg/dl), c-LDL de

109.74 ± 37.71 mg/dl (rango 14-206 mg/dl), TG de 181.69 ± 92.61 mg/dl (rango 19-462 mg/dl) y un c-HDL de 46.80 ± 11.59 mg/dl (rango 25-88 mg/dl).

4.2 RESULTADOS POSCIRUGÍA

4.2.1 Parámetros antropométricos:

En la siguiente tabla aparecen reflejados los cambios antropométricos, tales como peso, IMC, %EPP y %EIMCP tras el bypass gástrico.

Tabla 15. Evaluación de los parámetros antropométricos a nivel basal y tras la intervención quirúrgica.

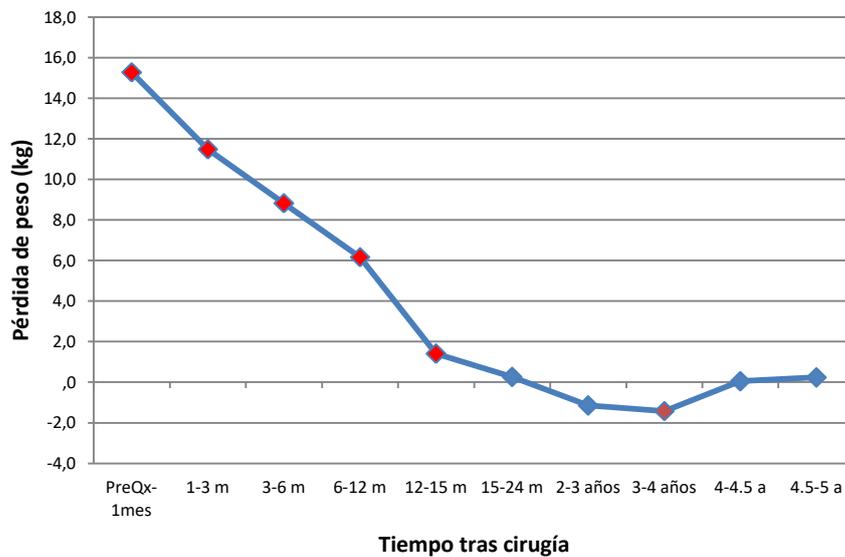
	PESO ($\bar{x} \pm DS$)	IMC ($\bar{x} \pm DS$)	%EPP ($\bar{x} \pm DS$)	%EIMCP ($\bar{x} \pm DS$)
Basal	123.36 ± 18.44 (85)	47.19 ± 7.20 (83)		
1 mes	108.37 ± 16.71 (62)	41.07 ± 6.24 (60)	24.45 ± 9.79	27.72 ± 11.45
6º mes	89.28 ± 15.20 (59)	33.98 ± 5.94 (59)	55.85 ± 14.92	63.17 ± 18.01
12º mes	83.85 ± 15.65 (63)	32.03 ± 6.14 (62)	63.80 ± 18.72	72.19 ± 22.52
15º mes	83.13 ± 14.99 (51)	31.93 ± 5.71 (50)	64.28 ± 18.81	72.11 ± 21.84
2º año	82.26 ± 14.79 (49)	31.29 ± 5.55 (48)	66.26 ± 19.03	74.75 ± 22.82
4º año	83.17 ± 15.40 (26)	33.60 ± 5.98 (26)	58.22 ± 18.39	65.43 ± 21.74
5º año	87.13 ± 15.71 (25)	33.67 ± 6.33 (25)	58.79 ± 18.28	66.04 ± 21.62
p valor	<0.001	<0.001		

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Entre paréntesis aparece el tamaño muestral.

- Peso e IMC:

Tanto el peso como el IMC presentan un comportamiento similar. Observamos que se produce un descenso significativo en el peso cuando se comparan los resultados durante el seguimiento, tanto en el periodo inicial como a los 5 años con respecto a los valores basales ($p < 0.001$), objetivándose el mayor descenso en términos absolutos de peso perdido en el primer mes tras la cirugía ($p < 0.001$) (figura 8).

Figura 8. Peso perdido tras la intervención quirúrgica.



Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

El mínimo peso conseguido se objetiva a los 2 años tras la intervención quirúrgica, con un 66.26 %EPP. Sin embargo, es a partir de los 15 meses cuando se observa una estabilidad ponderal que se mantiene hasta el tercer año. A partir de este momento se produce una discreta ganancia ponderal ($p = 0.024$) que se mantiene hasta el final del seguimiento, con una pérdida de peso media de 87.13 ± 15.71 kg y un 58.79 ± 18.28 en %EPP a los cinco años de la cirugía.

En lo que respecta al IMC, encontramos que el momento en el cual se consigue el mayor %EPP, que tiene lugar al segundo año tras la cirugía, sólo un 8.3% de los pacientes (4 casos de los 48) persiste con criterio de obesidad mórbida, partiendo de la muestra inicial en la

que el 86.7% presentaban un IMC >40 kg/m². Así mismo, en este momento un 18.8% (8 casos) estarían clasificados como normopeso, y cuyo porcentaje desciende al 12% al quinto año tras la cirugía.

En la tabla 16 se muestran los resultados obtenidos al primer, segundo y quinto año tras la cirugía bariátrica, así como su clasificación en base al IMC alcanzado según la SEEDO-SECO 2004. De esta manera, y a pesar de los valores perdidos que acumularían un 28.7% (25 casos) en el primer año, un 54% (47 casos) en el segundo año y un 71.3% (62 casos) en el quinto año tras la cirugía, observamos cómo el momento del seguimiento donde se consigue el mayor porcentaje de pacientes con IMC<30 kg/m² se produce en el primer año tras la cirugía.

Los resultados muestran que al año de la cirugía un 40.3% de los pacientes consiguen la categoría de “excelente”, un 35.5% la categoría de “bueno” y un 24.2% se clasificarían como “fracaso”. A los 2 años, el resultado de la cirugía bariátrica se clasificaría como “excelente” para un 38.3% de los pacientes, “bueno” para un 44.7% y como “fracaso” para un 17%. Este porcentaje varía a los 5 años tras la cirugía, obteniéndose un 24%, un 44% y un 32% en las diferentes categorías, respectivamente.

Tabla 16. Categorización de resultados de pérdida ponderal en función del IMC conseguido, según la SEEDO-SECO 2004 tras la cirugía bariátrica.

IMC	1º AÑO		2º AÑO		5º AÑO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Excelente	25	40.3%	18	38.3%	6	24%
Bueno	22	35.5%	21	44.7%	11	44%
Fracaso	15	24.2%	8	17.0%	8	32%
Total válidos	62	100%	47	100%	25	100%
Perdidos	25		40		62	

Categoría “excelente” definida como IMC<30 kg/m²; categoría “bueno” definida como IMC 30-35 kg/m²; categoría “fracaso” definida como IMC>35 kg/m².

- Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP):

El %EPP medio a los dos y cinco años es del 66.26% y 58.79%, respectivamente. Es a los 12 meses tras la cirugía cuando se consigue el mayor porcentaje de pacientes que alcanzan un %EPP $\geq 50\%$, situándose en un 80.65%, con un descenso progresivo posterior que muestra cómo el 64% (16 casos) de los pacientes se mantiene con una pérdida de peso adecuada a los cinco años de la intervención. Dicho resultado implica que un 36% (9 casos) presenta un %EPP $< 50\%$ a los cinco años de la cirugía, lo que es considerado como fracaso en la pérdida de peso.

Figura 9. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) y pacientes que alcanzan una adecuada pérdida de peso tras la cirugía.

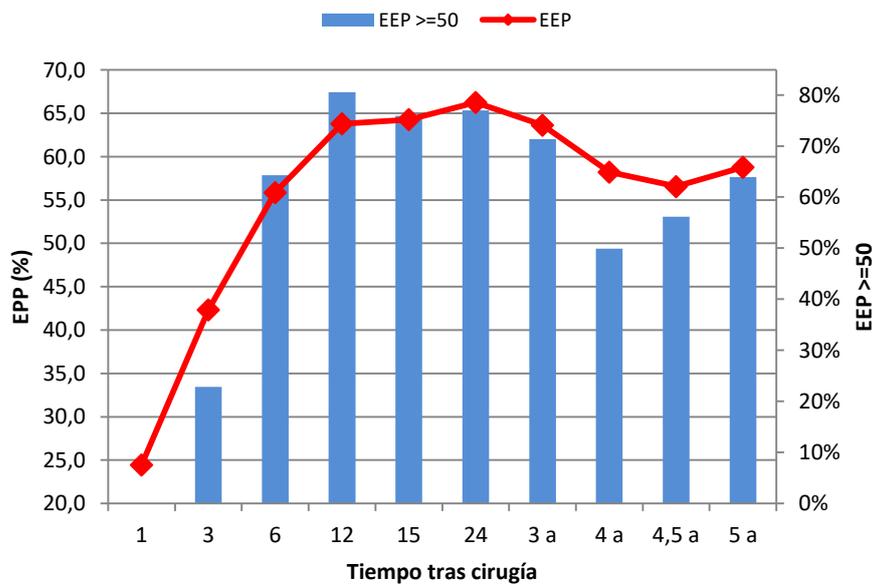


Tabla 17. Categorización de resultados de pérdida ponderal en función del %EPP conseguido, según la SEEDO-SECO 2004 y la clasificación de Baltasar tras la cirugía bariátrica.

%EPP	1º AÑO		2º AÑO		5º AÑO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Excelente						
*Baltasar	30	48.4%	27	56.3%	8	32%
*SEEDO	21	33.9%	13	27.1%	4	16%
Bueno						
*Baltasar	20	32.3%	10	20.8%	8	32%
*SEEDO	29	46.8%	24	50%	12	48%
Fracaso						
*Baltasar	12	19.4%	11	22.9%	9	36%
*SEEDO	12	19.4%	11	22.9%	9	36%
Total	62	100%	48	100%	25	100%
válidos						
Perdidos	25		39		62	

Categorización de resultados según clasificación de Baltasar.

* Excelente: >65% EPP; Bueno: 50-65% EPP; Fracaso: <50% EPP.

Categorización de resultados según clasificación de la SEEDO-SECO 2004:

* Excelente: >75% EPP; Bueno: 50-75% EPP; Fracaso: <50% EPP.

Como muestra la tabla 17, el éxito de la cirugía bariátrica, y su interpretación como un resultado bueno o excelente, va a depender del criterio utilizado para su análisis. No ocurre lo mismo con el porcentaje de fracaso tras la cirugía que se sitúa en el 19.4%, 22.9% y 36% en el primer, segundo y quinto año, respectivamente e independientemente de la clasificación utilizada.

Según la clasificación de Baltasar (122), el porcentaje de pacientes que adquiere la categoría de “excelente” al año de la cirugía se sitúa en el 48.4% (30 casos), a los 2 años alcanza el 56.3% (27 casos), situándose en el 32% (8 casos) a los 5 años. En lo que respecta a los pacientes que alcanzan un resultado “bueno”, éstos consiguen un 32.3% (20 casos) al año,

un 20.8% (10 casos) a los 2 años, aumentando hasta el 32% (8 casos) a los 5 años tras la intervención quirúrgica.

Si realizásemos la categorización de resultados según los parámetros aceptados en el Consenso SEEDO-SECO de 2004 (73), cuyos parámetros para definir la categoría de éxito tras la cirugía bariátrica son más estrictos que la clasificación de Baltasar, no se obtendrían diferencias en cuanto al porcentaje de fracaso tras la cirugía bariátrica con respecto a la clasificación de Baltasar, pero sí en las categorías de “bueno” y “excelente”. Así, comprobamos cómo a los doce meses: 21 pacientes compartirían la categoría de resultado “excelente” por ambos criterios, con la diferencia de que 9 pacientes estarían clasificados como “excelente” según Baltasar y como “bueno” por la SEEDO-SECO. Finalmente, 20 y 12 pacientes, respectivamente, serían clasificados como “bueno” y “fracaso” por ambas clasificaciones.

4.2.2 Parámetros de metabolismo hidrocarbonado:

- Glucemia y HbA1c:

Como se observa en la figura 10, los valores medios de glucemia basal descienden desde cifras superiores a 150 mg/dl, previo a la cirugía, a cifras en torno a los 120 mg/dl el primer mes ($p < 0.001$) y hasta 105 mg/dl el tercer mes poscirugía ($p = 0.0011$). A partir de ese momento la glucemia en ayunas se mantiene en valores dentro de objetivo durante el resto del periodo de seguimiento (5 años).

Con respecto a las concentraciones de HbA1c (figura 11), éstas disminuyen el primer mes tras la cirugía ($p < 0.001$) y se mantienen prácticamente estables hasta el tercer año, produciéndose un ascenso de 0.53 puntos de HbA1c objetivado al cuarto año con respecto al periodo inmediatamente anterior ($p = 0.036$), con estabilidad posterior hasta el final del seguimiento con una concentración media de HbA1c ligeramente inferior a 6.5%.

Figura 10. Evolución de los niveles de glucemia y HbA1c tras la cirugía

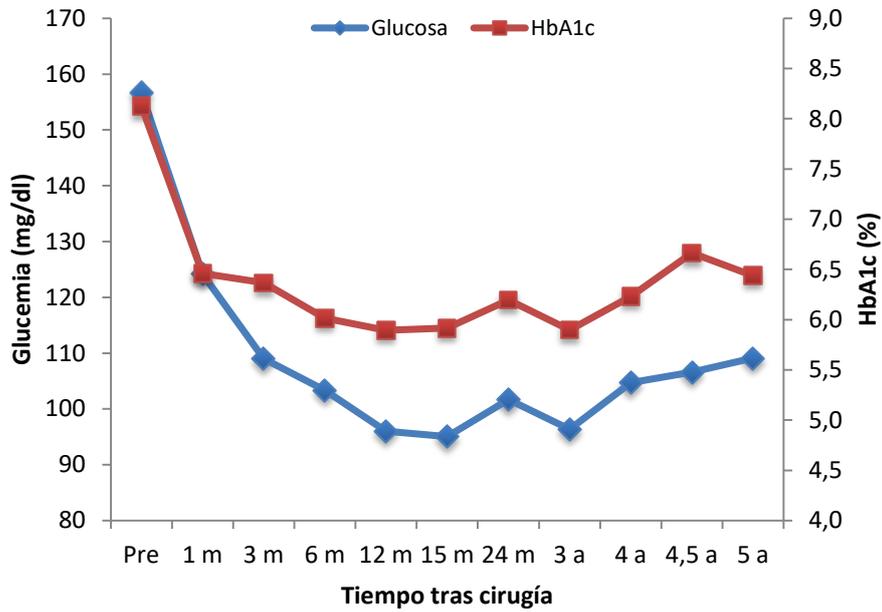
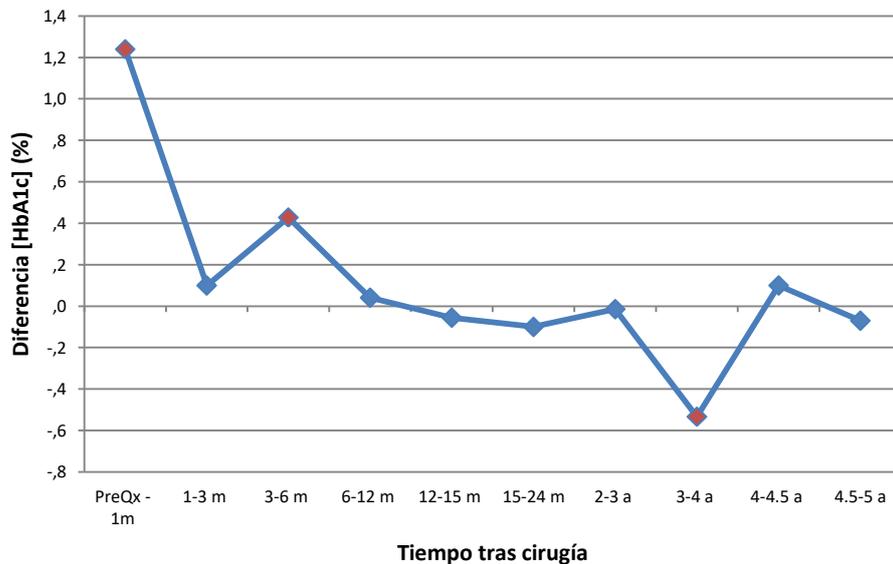


Figura 11. Evolución de las diferencias entre las medidas de HbA1c tras la cirugía



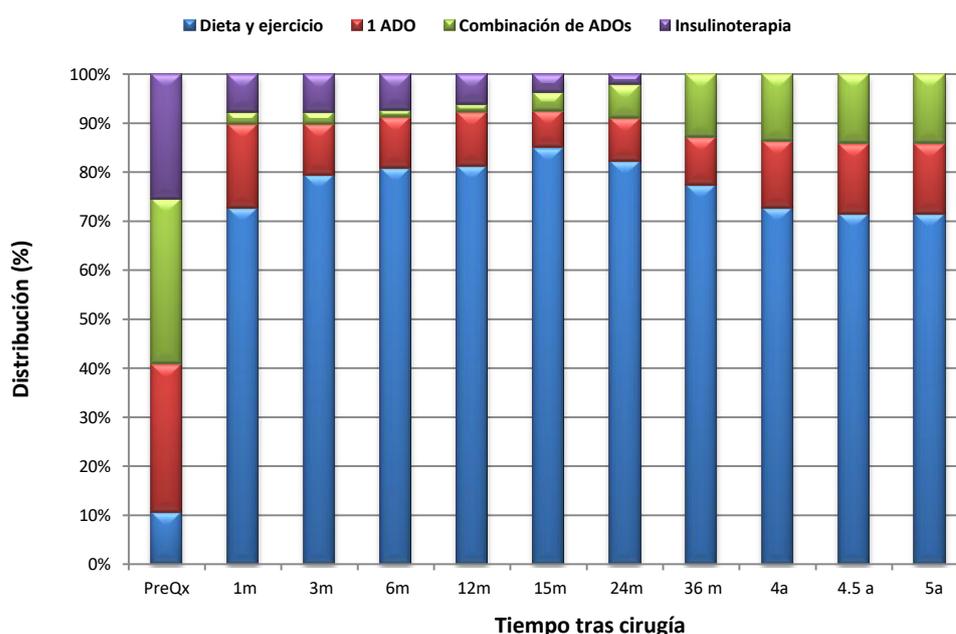
Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

- Tratamiento antidiabético:

En la figura 12 podemos observar cómo la necesidad de tratamiento antidiabético desciende de forma notable tras la intervención quirúrgica. El primer mes tras la cirugía el 72.7% de los pacientes (56 casos) no precisa tratamiento farmacológico para el control de su diabetes ($p < 0.001$), observándose de forma paralela cómo en este mismo momento del seguimiento el porcentaje de pacientes que precisa insulina disminuye del 25.6% (22 casos) al 7.8% (6 casos) con respecto a la situación previa a la cirugía. El número de pacientes que no precisa tratamiento farmacológico para el control de su diabetes aumenta progresivamente hasta los 15 meses, momento a partir del cual se observa un aumento en la necesidad de administrar antidiabéticos orales solos o en combinación en detrimento de los que precisaban insulina. De esta manera, el número de enfermos que puede prescindir del aporte de insulina exógena disminuye progresivamente, no siendo necesaria su prescripción o mantenimiento para ninguno de los pacientes a partir del tercer año y hasta el final del seguimiento.

En todos los momentos del seguimiento, y con respecto al momento previo a la cirugía, se alcanza la significación estadística con un 71.4% de los pacientes que se mantienen sólo con dieta y ejercicio físico al final del seguimiento, lo que supone un aumento del 57.1% respecto a la situación basal.

Figura 12. Evolución de la necesidad de tratamiento antidiabético durante los 5 años posteriores a la cirugía.



- Remisión de DM2:

A los doce meses de la cirugía, disponemos de 33 pacientes con datos completos que permitan clasificarlos en función del criterio aceptado por el consenso de expertos de la ADA. En base a los resultados obtenidos, un 24.2% de los pacientes (8 casos) presentarían remisión parcial de la diabetes y un 54.5% (18 casos) remisión completa. Con respecto a los parámetros necesarios para una correcta clasificación de remisión de DM2 a los cinco años, sólo disponemos de un total de 9 pacientes, de los que el 55.6% (5 casos) presentaría criterio de remisión prolongada de la diabetes.

4.2.3 Hipertensión arterial (HTA)

Respecto a los 67 pacientes que presentaban HTA previo a la cirugía, se consiguen datos de seguimiento de 60, 41 y 19 de ellos en el primer, segundo y quinto año postcirugía, respectivamente.

Tabla 18. Evaluación de la necesidad de tratamiento antihipertensivo a nivel basal y tras la intervención quirúrgica.

HTA	BASAL	1º AÑO	2º AÑO	5º AÑO
Sin tratamiento	9% (6)	85% (51)	80.5% (33)	84.2% (16)
1 fármaco	79.1% (53)	11.7% (7)	14.6% (6)	10.5% (2)
2 o más fármacos	11.9% (8)	3.3% (2)	4.9% (2)	5.3% (1)
Total válidos	100% (67)	100% (60)	100% (41)	100% (19)
Perdidos		7	26	48

Entre paréntesis aparece el tamaño muestral.

En función del momento de seguimiento al que nos refiramos con respecto a la necesidad o no de tratamiento antihipertensivo, encontramos cómo el primer año postcirugía un 85% de los pacientes consiguen cifras objetivo de tensión arterial en ausencia de tratamiento farmacológico. Así mismo, se objetiva una mejoría de esta comorbilidad en el

resto de los pacientes, entendida ésta como una reducción en el número de fármacos antihipertensivos necesarios para su control. En los años posteriores el porcentaje en la tasa de remisión de HTA se mantiene en el 80-85%, permaneciendo sólo un 15.8% con criterio de HTA a los cinco años de seguimiento.

4.2.4 Metabolismo lipídico:

Las modificaciones en los parámetros del perfil lipídico aparecen reflejadas en la tabla 19:

Tabla 19. Evaluación de los parámetros del perfil lipídico a nivel basal y tras la intervención quirúrgica.

	ColT	c-LDL	c-HDL	TG
Basal	193.45 ± 39.60 (78)	109.70 ± 37.71 (68)	46.80 ± 11.59 (69)	181.69 ± 92.61 (77)
1 mes	165.8 ± 43.48 (37)	89.50 ± 34.42 (28)	39.59 ± 7.91 (29)	156.22 ± 61.54 (37)
6º mes	166.41 ± 30.49 (58)	94.14 ± 27.91 (50)	49.61 ± 13.13 (51)	110.00 ± 46.62 (58)
12º mes	168.51 ± 34.20 (59)	92.60 ± 28.69 (53)	55.54 ± 11.34 (54)	102.85 ± 46.29 (59)
15º mes	181.19 ± 45.10 (48)	104.78 ± 35.38 (41)	59.71 ± 14.13 (42)	102.60 ± 59.18 (48)
2º año	176.71 ± 30.70 (48)	96.88 ± 29.86 (41)	60.45 ± 13.88 (42)	104.22 ± 51.74 (49)
4º año	180.12 ± 37.25 (26)	95.88 ± 26.81 (25)	61.64 ± 18.32 (25)	113.42 ± 52.79 (26)
5º año	182.79 ± 41.30 (24)	97.57 ± 28.35 (23)	59.5 ± 14.07 (24)	113.83 ± 46.81 (24)

ColT: colesterol total; c-LDL: colesterol LDL; c-HDL: colesterol HDL; TG: triglicéridos.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para los datos paramétricos. Entre paréntesis aparece el tamaño muestral.

- Colesterol total (CoLT):

El mayor descenso en los niveles de CoLT (figura 13) se produce en el primer mes tras la cirugía, momento en que el 81.1% de los pacientes consigue la cifra objetivo de CoLT < 200 mg/dl, manteniéndose los niveles estables hasta los 15 meses.-A partir de este momento tiene lugar un ascenso de los niveles de CoLT, que se traduce en una pérdida de pacientes que consiguen el objetivo de control hasta situarse en el 70.80%. Las cifras de CoLT, tras este ascenso, permanecen estables hasta el final del seguimiento (5 años tras la cirugía) con un 75% de pacientes que cumplen el objetivo de control.

Cuando realizamos el análisis estadístico de los niveles de CoLT por muestras apareadas (figura 14), objetivamos un descenso significativo de sus valores en los periodos comprendidos entre el primer mes y el momento previo a la cirugía, así como a los 3 meses tras la cirugía, con una diferencia de 20.39 ± 43.69 mg/dl ($p=0.007$) y 10.64 ± 25.11 mg/dl ($p=0.006$), respectivamente. De igual forma es significativo el ascenso en los niveles de CoLT en el período 12-15 meses con un aumento en su media de 12.30 ± 22.37 mg/dl ($p<0.001$). En el resto de periodos analizados no se objetivan diferencias significativas con respecto al periodo inmediatamente anterior.

Sin embargo, cuando analizamos los diferentes periodos de seguimiento con el momento previo a la intervención quirúrgica, observamos cómo en todos ellos la diferencia alcanza la significación estadística ($p < 0.05$) hasta el tercer año, momento en que dejan de observarse diferencias a pesar de alcanzar una diferencia neta de 17.48 ± 57.07 al final del seguimiento.

Figura 13. Evolución de las concentraciones de CoIT tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control.

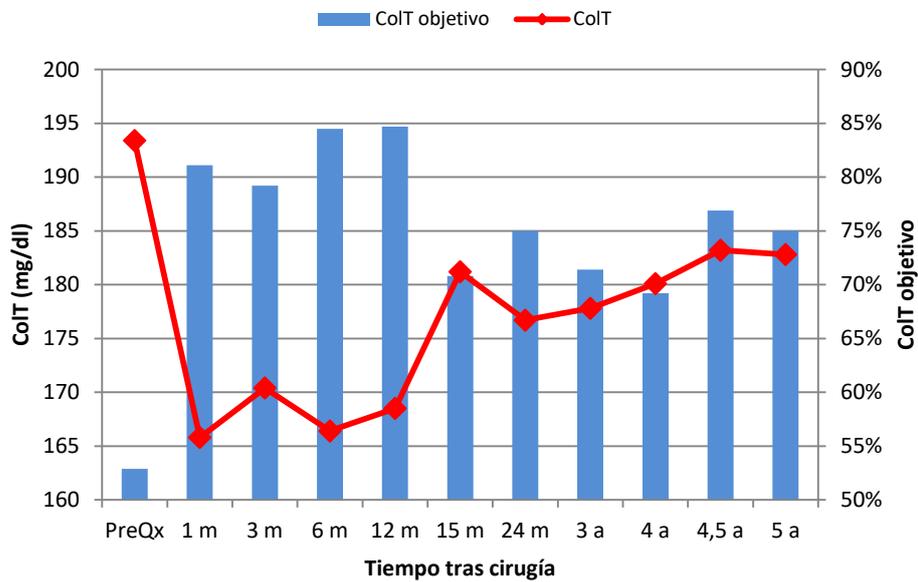
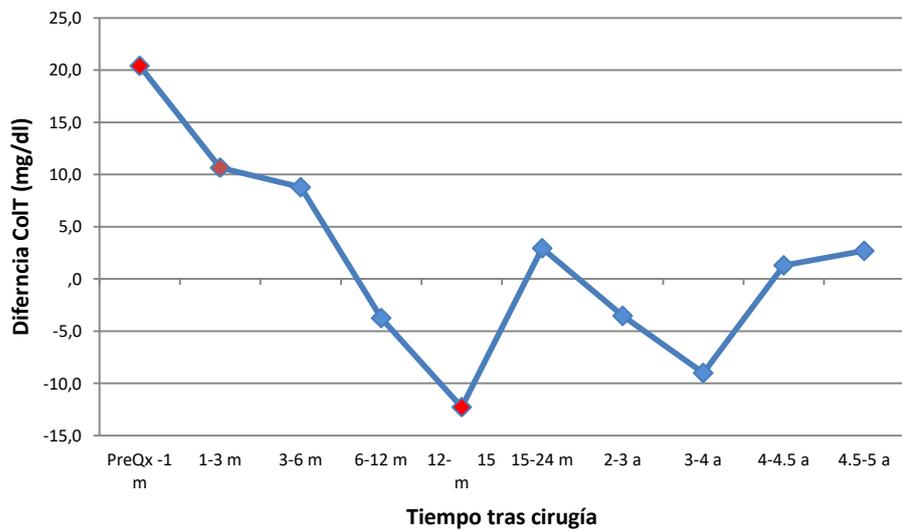


Figura 14. Evolución de las diferencias entre las medidas de CoIT tras la cirugía



Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

- Colesterol-LDL (c-LDL):

Las concentraciones medias de c-LDL presentan más oscilaciones (figura 15), aunque siempre se mantienen con concentraciones inferiores a la situación basal.

La cifra media de c-LDL más baja se objetiva el primer mes tras la cirugía. Sin embargo, no es hasta el sexto mes poscirugía cuando se alcanza el mayor porcentaje de pacientes que consiguen el objetivo de control para diabéticos (c-LDL<100), situándose en el 68%.

Al igual que ocurre con el parámetro del CoIT, observamos cómo las cifras de c-LDL se mantienen estables desde el primer mes hasta los 15 meses tras la cirugía, momento en que se produce un ascenso de sus niveles con una estabilidad relativa posterior hasta el quinto año de seguimiento, en que un 52.2% de los pacientes alcanza el objetivo de control.

Al realizar el análisis por muestras apareadas (figura 16), objetivamos cómo el c-LDL se comporta nuevamente de forma similar al CoIT. Así, comprobamos como en el período precirugía-1 er mes, es el único intervalo en el que se alcanza la significación estadística con una reducción media de los niveles de c-LDL de 21.17 ± 39.58 mg/dl ($p=0.021$). De igual manera, en el periodo comprendido entre los 12 y 15 meses se produce un aumento significativo medio en los niveles de c-LDL de 9.37 ± 20.81 mg/dl ($p=0.016$). En el resto de intervalos analizados no se obtiene significación estadística.

Sin embargo, si realizamos la comparativa de los diferentes momentos del seguimiento con respecto a la situación basal, observamos cómo se alcanza significación estadística en el primer y sexto mes, así como en el primer y tercer año tras la cirugía. A partir de ese momento, dejan de observarse diferencias significativas a pesar de una diferencia neta de 13.56 ± 54.73 alcanzada al final del seguimiento (5 años).

Figura 15. Evolución de las concentraciones de c-LDL tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos.

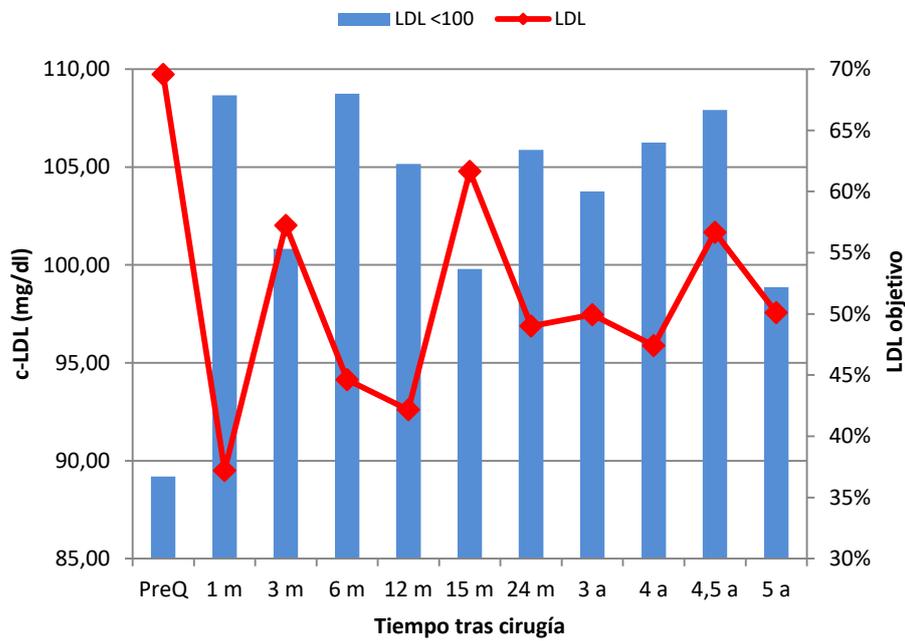
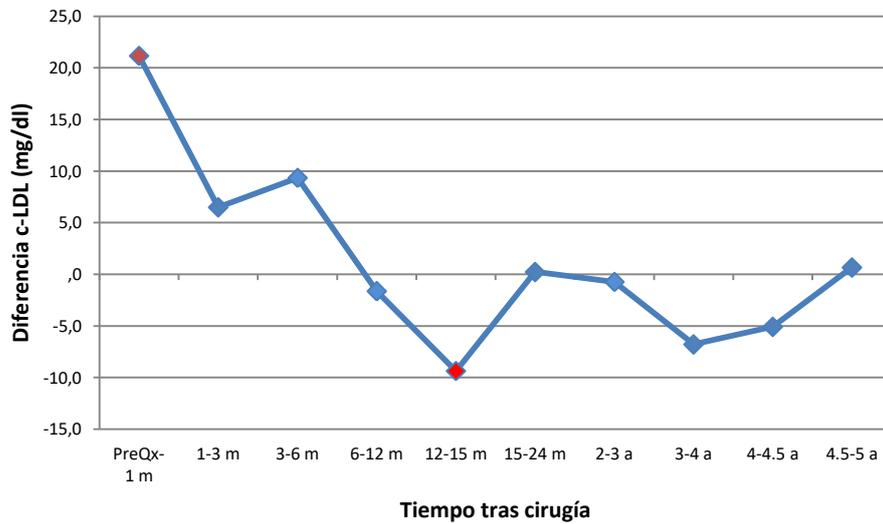


Figura 16. Evolución de las diferencias entre las medidas de c-LDL tras la cirugía



Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

- Triglicéridos (TG):

En relación a las concentraciones medias de TG (figura 17), se observa un descenso acusado a lo largo del primer año tras la cirugía, estabilizándose posteriormente en cifras medias en torno a 105-110 mg/dl con una tendencia al alza a partir del cuarto año. El momento en que un mayor porcentaje de pacientes consigue el objetivo de control (TG<150 mg/dl) tiene lugar el quinto año tras la cirugía, situándose en el 87.5%.

Cuando realizamos el análisis comparativo por muestras relacionadas de los niveles de TG (figura 18) observamos, a diferencia de lo que ocurre con el CoIT y c-LDL, que no existen diferencias significativas el primer mes tras la cirugía. Sólo los intervalos comprendidos entre el primer y tercer mes, entre el tercer y sexto mes, así como entre el sexto y duodécimo mes, alcanzan la significación estadística con una disminución media de 35.05 ± 39.66 ($p<0.001$), 24.62 ± 44.94 ($p=0.003$) y 10.32 ± 38.12 mg/dl ($p=0.026$), respectivamente.

Al realizar la comparativa de los diferentes momentos del seguimiento con respecto a la situación basal, observamos cómo se alcanza significación estadística en todos ellos a excepción del primer mes postcirugía, con una diferencia neta de 52.32 ± 87.96 mg/dl al final del seguimiento.

Figura 17. Evolución de las concentraciones de TG tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos.

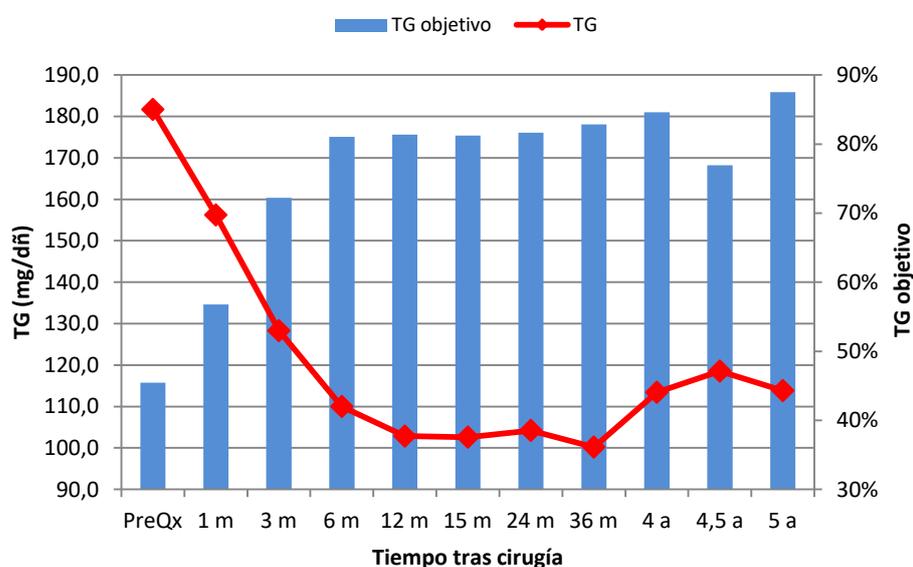
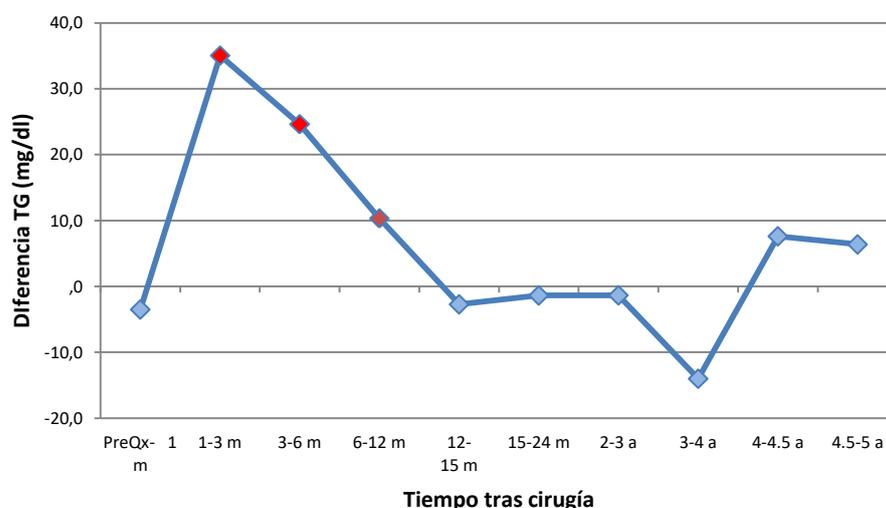


Figura 18. Evolución de las diferencias entre las medidas de TG tras la cirugía



Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

- Colesterol HDL (c-HDL):

La concentración media plasmática de c-HDL desciende de forma notable en el momento inmediatamente posterior a la cirugía, seguida de un ascenso progresivo de sus niveles a partir del primer mes, y no siendo hasta el sexto mes cuando se alcanzan niveles similares al momento previo a la cirugía. Este aumento paulatino de sus niveles se produce hasta los 15 meses, momento en que se alcanzan cifras de c-HDL alrededor de los 60 mg/dl que se mantienen estables hasta el final del seguimiento.

Así, el porcentaje de pacientes que alcanza el objetivo de control (c-HDL >40 y HDL>50 para hombres y mujeres, respectivamente) pasa del 51.7% el primer mes poscirugía hasta situarse en el 88.9% el primer año. A partir de ese momento, y en todos los períodos de seguimiento, se mantiene un porcentaje superior al 90% de pacientes que cumplen el objetivo de control en función del sexo (figura 19).

Al realizar el análisis estadístico por muestras relacionadas (figura 20) observamos cómo se produce un descenso significativo en sus niveles el primer mes poscirugía, con una diferencia neta de 7.40 ± 7.87 mg/dl ($p < 0.001$). Las siguientes mediciones realizadas en los periodos comprendidos entre el primer mes y el primer año poscirugía alcanzan la significación estadística mostrando un ascenso de sus niveles, que con posterioridad se mantienen estables hasta el final del seguimiento. No es hasta el primer año cuando se obtienen valores de c-HDL superiores al momento basal, objetivándose la máxima diferencia neta, con respecto a la situación prequirúrgica, al segundo año poscirugía (10.38 ± 11.31 mg/dl, $p < 0.001$). Todas las comparativas, en los diferentes periodos de seguimiento con respecto a la situación basal, son significativas excepto la realizada al sexto mes y al quinto año poscirugía.

Figura 19. Evolución de las concentraciones de c-HDL tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos.

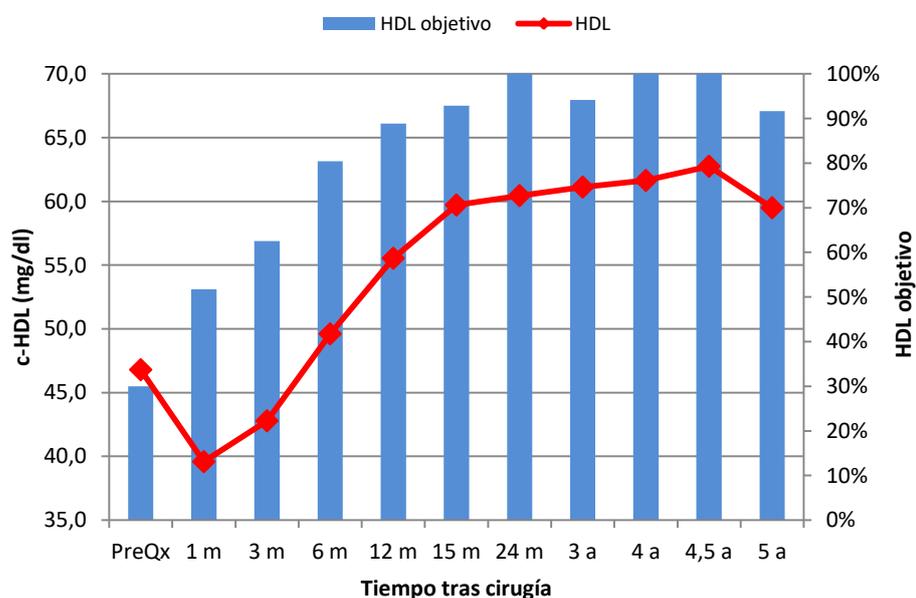
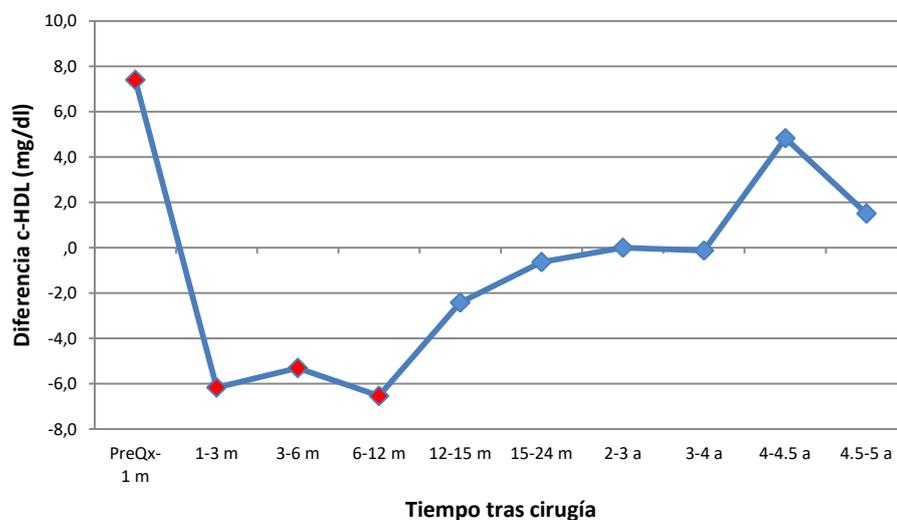


Figura 20. Evolución de las diferencias entre las medidas de c-HDL tras la cirugía



Los puntos marcados en rojo marcan los periodos del seguimiento en que se observan diferencias estadísticamente significativas al realizar su comparación con el intervalo de tiempo inmediatamente anterior.

- Remisión de dislipemia:

De los pacientes que previo a la cirugía presentaban hipercolesterolemia, el 62.3% (33 casos) consigue el objetivo de control ($LDL < 100$) en ausencia de tratamiento hipolipemiente a los 12 meses, porcentaje que se sitúa en el 63.4%, el 64% y el 52.2% el segundo, cuarto y quinto año poscirugía, respectivamente.

De los pacientes (42 casos) que previo a la cirugía presentaban hipertrigliceridemia, el 66.7% (20 casos) consigue niveles objetivo ($TG < 150$) sin tratamiento a los 12 meses de la cirugía. El número de pacientes que alcanza niveles objetivo oscila en el periodo posterior, situándose en el 71.4%, el 66.7% y el 81.8% el segundo, cuarto y quinto año, respectivamente. Estos valores se obtienen sin tener en cuenta los valores perdidos durante el seguimiento, que son del 28.6% a los 12 meses y del 73.8% a los cinco años tras la cirugía.

4.3 POSIBLES FACTORES IMPLICADOS EN LA PÉRDIDA DE PESO Y MEJORÍA O RESOLUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES

4.3.1 Pérdida de peso:

Al realizar la evaluación de diferentes parámetros que pudieran estar relacionados con la pérdida de peso a lo largo del seguimiento, encontramos diferencias significativas entre el %EIMCP a los 12 y 24 meses con respecto al IMC inicial. En este sentido, se observa que aquellos pacientes con un IMC previo a la cirugía $<50 \text{ kg/m}^2$ presentan una mayor pérdida ponderal en términos de %EIMCP que los que presentan un IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$, cuantificado en 77.00 ± 23.03 vs 61.29 ± 17.35 ($p=0.010$) y 79.40 ± 24.59 vs 65.46 ± 15.64 ($p=0.045$) el primer y segundo año, respectivamente. A los cinco años de seguimiento no se observan diferencias significativas.

No se obtiene significación estadística cuando comparamos el %EIMCP el primer, segundo y quinto año tras la cirugía con los años de evolución de la diabetes (clasificado como <5 años y ≥ 5 años), así como con la edad (clasificada como <50 y ≥ 50 años) y el tratamiento antidiabético previo a la intervención quirúrgica.

4.3.1.1 Comparativa de pacientes con fracaso en la pérdida de peso frente a pacientes con una adecuada pérdida de peso

Con el objetivo de profundizar en el análisis de nuestros datos, y dado que el %EPP aún es considerado el indicador de referencia para conocer el grado de éxito de una determinada técnica de cirugía bariátrica, hemos dividido nuestra muestra en dos grupos. Uno de los grupos estaría formado por los pacientes que alcanzan una adecuada pérdida de peso ($\%EPP \geq 50\%$), y el otro por los pacientes con fracaso en la pérdida de peso ($\%EPP < 50\%$).

Al realizar la comparativa entre ambos grupos al final del periodo de seguimiento, observamos que no se alcanza significación estadística en su relación con los diferentes parámetros evaluados: edad, tiempo de evolución de la DM2, IMC precirugía, criterio de remisión prolongada de DM2, así como niveles de CoLT, c-HDL, c-LDL y TG.

Tabla 20. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%EPP \geq 50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%EPP $<$ 50%) a los 5 años de la cirugía. Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal y tras la cirugía.

	Pérdida insuficiente (%EPP <50) (36%)	Pérdida adecuada (%EPP \geq50) (64%)	p valor
Edad	53.22 \pm 7.08	49.69 \pm 7.92	0.207
Años evolución DM2	8.57 \pm 11.98	2.80 \pm 1.87	0.962
IMC basal	50.57 \pm 6.45	47.72 \pm 6.84	0.251
IMC 12 m	38.68 \pm 5.43	30.24 \pm 5.35	0.002
IMC 24 m	37.20 \pm 4.49	30.25 \pm 5.44	0.004
IMC 5 a	39.20 \pm 5.91	30.56 \pm 4.10	<0.001
%EIMCP 12 m	49.93 \pm 11.38	79.58 \pm 20.99	0.001
%EIMCP 24 m	52.54 \pm 10.97	79.56 \pm 24.88	0.007
%EIMCP 5 a	45.81 \pm 11.49	77.42 \pm 17.14	<0.001

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Entre paréntesis aparece el porcentaje de pacientes.

Tabla 21. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%EPP≥50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%EPP<50%) a los 5 años de la cirugía. Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y tras la cirugía.

	Pérdida insuficiente (%EPP <50) (36%)	Pérdida adecuada (%EPP ≥50) (64%)	p valor
Glucemia basal	164.89 ± 39.80	167.13 ± 53.56	0.890
Glucemia 12 m	108.75 ± 18.31	86.54 ± 12.25	0.005
Glucemia 24 m	104.25 ± 17.65	97.27 ± 32.06	0.040
Glucemia 5 a	114.63 ± 22.78	107.29 ± 34.76	0.267
HbA1c basal	9.28 ± 1.66	8.22 ± 1.30	0.151
HbA1c 12 m	6.85 ± 0.78	5.66 ± 0.56	0.190
HbA1c 24 m	6.53 ± 1.20	7.05 ± 0.97	0.251
HbA1c 5 a	7.07 ± 1.87	6.22 ± 1.16	0.335
ColT basal	209.38 ± 38.78	197.93 ± 50.36	0.636
ColT 12 m	189.38 ± 42.38	146.42 ± 20.35	0.004
ColT 24 m	184.88 ± 36.07	161.60 ± 32.32	0.087
ColT 5 a	185.13 ± 56.48	180.27 ± 34.22	0.975
c-LDL basal	105.83 ± 40.62	118.00 ± 54.46	0.462
c-LDL 12 m	102.71 ± 32.87	71.73 ± 20.43	0.085
c-LDL 24 m	92.00 ± 30.82	84.92 ± 33.55	0.536
c-LDL 5 a	99.13 ± 35.87	95.29 ± 25.13	0.616
c-HDL basal	60.67 ± 15.21	48.50 ± 9.26	0.102
c-HDL 12 m	61.71 ± 11.37	57.00 ± 11.16	0.384
c-HDL 24 m	66.29 ± 16.43	60.09 ± 9.68	0.596
c-HDL 5 a	58.63 ± 20.65	59.93 ± 10.57	0.548
TG basal	149.13 ± 66.65	166.73 ± 96.48	1.000
TG 12 m	124.88 ± 56.06	88.33 ± 23.67	0.157
TG 24 m	119.75 ± 60.25	88.40 ± 30.99	0.294
TG 5 a	136.75 ± 60.75	101.00 ± 35.65	0.169

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Entre paréntesis aparece el porcentaje de pacientes.

Realizamos el mismo análisis a los 12 y 24 meses tras la cirugía con la intención de poder realizar posteriormente una comparativa con otras publicaciones científicas.

- 12 meses:

Al realizar la evaluación de los diferentes factores que pudiesen tener relación con la consecución o no de una adecuada pérdida ponderal el primer año tras la cirugía, observamos que existe significación estadística al analizar los niveles de CoIT, TG e IMC precirugía, y no así con el resto de parámetros. Así, comprobamos que los niveles de CoIT y TG son superiores en el grupo que presenta un %EPP <50%, y categorizado como fracaso en la pérdida de peso, con respecto a los que presentan una adecuada pérdida ponderal (188.5 ± 47.2 vs 163.6 ± 28.3 mg/dl; $p=0.036$ y 140.8 ± 58.6 vs 97.0 ± 40.0 mg/dl; $p=0.015$, respectivamente).

- 24 meses:

El análisis realizado en este momento del seguimiento no muestra diferencias con respecto a los datos obtenidos al final del seguimiento (5º año), no objetivándose relación significativa con los diferentes parámetros evaluados.

4.3.2 Remisión de la DM2

Las variaciones que se producen en las concentraciones de HbA1c tras la cirugía presentan una correlación baja y negativa con el %EIMCP el primer y segundo año del seguimiento ($r=-0.425$, $p=0.010$; y $r=-0.473$ y $p=0.015$, respectivamente).

El análisis de correlación entre la disminución en la concentración de HbA1c y las características propias de los pacientes previo a la intervención quirúrgica, objetiva que no existe relación con el IMC precirugía. Tampoco se observan diferencias en relación al tiempo de evolución de la DM2 ni al tratamiento para la diabetes previo a la cirugía. Sin embargo, los resultados a los 5 años de la cirugía muestran cómo los pacientes con una duración de la DM2 superior a 5 años y aquellos que previo a la intervención precisaban tratamiento insulínico para su control presentan peor control glucémico, sin llegar a alcanzar significación estadística.

Al realizar la evaluación de los diferentes factores que pudieran estar relacionados con la remisión completa de la DM2 a los 12 meses de la cirugía, comprobamos que no existe relación con la edad, el IMC precirugía, el tiempo de evolución de la DM2, el tratamiento antidiabético previo ni con el %EPP. Sin embargo, sí se objetiva una relación significativa con el %EIMCP. Así, los valores de %EIMCP observados en el grupo que cumple criterio de remisión completa de DM2 a los 12 y 24 meses son superiores a los observados en el grupo que no cumple con dicho criterio (82.81 ± 21.52 vs 61.22 ± 21.72 ; $p=0.014$ y 89.53 ± 22.22 vs 63.48 ± 14.02 ; $p=0.004$).

4.3.3 Remisión de la HTA

Al realizar el análisis comparativo entre los pacientes a los que se les retira el tratamiento antihipertensivo con los que siguen precisando medicación para un adecuado control, comprobamos que disponemos de pocos sujetos para poder establecer conclusiones a los cinco años tras la cirugía. Por ello realizamos dicha comparativa a los 2 años, momento más tardío del seguimiento que nos permite realizar comparaciones con otras publicaciones científicas.

En base a ello, se realiza una evaluación de diferentes factores que pudiesen estar relacionados con la remisión de la HTA a los dos años del seguimiento, (entendida como TA $<140/90$ mmHg en ausencia de tratamiento farmacológico), objetivándose que el único parámetro relacionado con una respuesta favorable en este sentido es la edad previa a la intervención quirúrgica. Así, el subgrupo de pacientes que presenta una edad precirugía <50 años presenta una respuesta favorable de su HTA a los dos años de la cirugía (48.45 ± 7.88 vs 55.38 ± 6.41 años; $p=0.027$). En el resto de parámetros analizados como los años de evolución de la diabetes, edad, IMC o tratamiento antidiabético previo a la intervención quirúrgica así como %EIMCP o relación con criterios de remisión parcial o completa de la DM2 en dicho momento del seguimiento, no se obtienen diferencias significativas.

4.3.4 Remisión de la hipercolesterolemia

Se realiza una valoración de los posibles factores relacionados con la consecución del objetivo de control de c-LDL (c-LDL <100 mg/dl en ausencia de tratamiento hipolipemiante).

No se objetivan diferencias significativas al final del seguimiento (quinto año tras la cirugía) entre los pacientes que alcanzan el objetivo de control c-LDL y los que se mantienen con criterio diagnóstico de hipercolesterolemia (c-LDL < 100 mg/dl con o sin tratamiento hipolipemiante) en base a los siguientes parámetros precirugía: a) años de evolución de la diabetes, b) edad, c) IMC basal, d) tratamiento antidiabético previo a la intervención quirúrgica; así como con los parámetros evolutivos en el momento del análisis: a) %EMICP, b) criterios de remisión parcial o completa de la DM2. Estas mismas conclusiones se reproducen a los dos años de seguimiento.

4.3.5 Remisión de la hipertrigliceridemia

No se ha podido realizar el análisis de los diferentes factores que pudiesen estar en relación con la remisión de la hipertrigliceridemia a largo plazo (TG < 150 mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico), dado que la práctica totalidad de los pacientes diagnosticados de hipertrigliceridemia previo a la cirugía consiguen el objetivo de control de TG en ausencia de tratamiento farmacológico a los 5 años de seguimiento.

Si realizamos la evaluación de los posibles factores relacionados con la consecución o no del objetivo de control de TG para la totalidad de la muestra el primer y segundo año tras la cirugía, comprobamos que no existe relación estadísticamente significativa con los diferentes parámetros analizados (edad, IMC precirugía, años de evolución de la DM2 y tratamiento antidiabético basal). Así mismo, tampoco se obtienen diferencias significativas en el %EMICP durante los dos primeros años de seguimiento entre los pacientes que cumplen el criterio de remisión de HTG y los que no, a pesar de una notable diferencia en términos absolutos (74.91 ± 21.03 vs 61.41 ± 24.54 ; $p > 0.05$ y 78.07 ± 22.81 vs 67.39 ± 21.66 ; $p > 0.05$) el primer y segundo año, respectivamente.

5 . DISCUSIÓN

5.1 MÉTODO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, cuyo objetivo principal ha sido estudiar los cambios a nivel de parámetros antropométricos y metabólicos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tras un bypass gástrico, técnica de cirugía bariátrica de elección en este tipo de pacientes.

El presente trabajo, ambicioso en su inicio al pretender validar el bypass gástrico como técnica de cirugía metabólica a largo plazo en pacientes con DM2 y obesidad, presenta varias limitaciones derivadas del diseño del estudio retrospectivo. Entre sus limitaciones se encuentran la ausencia de instrumentos diseñados de manera expresa para observar el evento en cuestión y poder responder a los objetivos de la investigación, el seguimiento irregular y la presencia de valores perdidos (123). Además, no se recogen datos sobre estancia hospitalaria o morbilidad postquirúrgica, incluyendo el efecto Dumping, al no ser considerados objetivos del presente trabajo y que podrían afectar al resultado final.

La limitación más significativa tiene su base en un seguimiento irregular y, por tanto, en un elevado número de valores perdidos. Este hecho es derivado de la ausencia de un protocolo específico, de la demora en las consultas de revisión de endocrinología así como en el abandono de seguimiento por parte del paciente.

Por otra parte, y a pesar de los valores perdidos al final del seguimiento, sí se obtuvieron datos de los diferentes parámetros objeto de estudio a los 2 años de más del 50% de la muestra inicial (49 pacientes), lo que nos permite comparar nuestra muestra con la mayoría de estudios publicados hasta el momento.

Una ventaja importante del estudio, y que aumenta su validez interna, es que todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo equipo quirúrgico.

Existen pocos trabajos en la literatura médica que hayan analizado los diferentes factores de riesgo cardiovascular que conlleva la presencia de diabetes mellitus tipo 2, como son la dislipemia y la hipertensión.

Así mismo, la mayoría de los estudios centran sus objetivos en la pérdida ponderal conseguida y no en el porcentaje de exceso de peso perdido o exceso de IMC perdido, lo que puede dar lugar a conclusiones erróneas acerca de los resultados obtenidos y publicados en la literatura científica. Además, la mayoría de los trabajos publicados establecen la remisión de diabetes en base a unos parámetros que no son los actualmente aceptados por la ADA, por lo

que consideramos que este trabajo puede aportar información adicional no analizada hasta el momento.

5.2 PARÁMETROS PRECIRUGÍA

- Sexo:

Nuestra muestra poblacional se compone de un 67.8% de mujeres y un 32.2% de varones, cuyos datos son superponibles al resto de publicaciones en relación a este tipo de intervención quirúrgica (124,125). Se desconocen cuáles son las razones por las que el porcentaje de mujeres es superior al de hombres sometidos a cirugía bariátrica, pero hay datos indicativos de que pudiese estar relacionado con que las mujeres son más demandantes de los servicios de salud por obesidad.

- Edad:

Nuestra muestra presenta una edad promedio de 49.3 ± 8.5 años, dato superponible al resto de publicaciones. Sin embargo, si comparamos la edad de nuestra muestra con los estudios realizados con un periodo de seguimiento ≥ 4 años, observamos que nuestra edad media es similar a la de Richards et al (126) pero no a la de la cohorte brasileña, situada en los 39.6 años (127), un valor muy inferior al resto y que podría influir en su end-point primario de resolución de DM2.

En nuestro estudio hemos agrupado la edad en <50 años y ≥ 50 años con el objetivo de poder realizar una comparativa directa con el resto de publicaciones científicas.

- Tiempo de evolución de la diabetes:

Los resultados a este respecto son muy variables dado que hay estudios que incorporan un elevado número de pacientes con reciente diagnóstico de DM2, como el estudio de Richards et al. que incluye pacientes diagnosticados de DM2 los dos meses previos a la cirugía (126), hecho que podría influir en la tasa de remisión de DM2 obtenida al final del seguimiento. Nuestra muestra presenta una evolución media de 6.81 ± 7.90 (rango 1-23) años, datos comparables con la mayoría de estudios incluidos en los principales metanálisis realizados en población con DM2 (92,128).

5.2.1 Parámetros antropométricos:

- IMC precirugía:

Nuestra muestra a estudio presenta un IMC precirugía de 47.19 kg/m² (rango 31.88 - 72.66), dentro de un rango comparable al de las principales series publicadas (92,129–132). Así, en el brazo de bypass gástrico del metanálisis de Buchwald, el IMC medio fue de 49.55 kg/m² con un rango de 41.00 a 154.00, superponible a nuestro estudio (92). Sin embargo, el criterio de inclusión por IMC del estudio realizado por Schauer et al difiere del resto de publicaciones incluida la nuestra. Así, en el brazo de RYGB de este estudio se incluyen pacientes con IMC medio de 37.0 ± 3.3 (rango 27-43) kg/m², con un 28% de la muestra con IMC<35 kg/m² (127).

5.3 PARÁMETROS POSCIRUGÍA

5.3.1 Pérdida de peso:

Dado que la pérdida de peso mantenida a largo plazo es uno de los indicadores más importantes en cuanto al éxito de la cirugía bariátrica, nuestro estudio, con un periodo de seguimiento a cinco años, permite conocer de una forma más fehaciente si los resultados obtenidos se mantienen a largo plazo. Sin embargo, un periodo de seguimiento a cinco años como el nuestro dificulta realizar una comparativa con el resto de publicaciones debido al reducido número de de estudios con una duración superior a los dos años. Es por este motivo por el que hemos extraído conclusiones también a los 12 y 24 meses.

La mayoría de los estudios en pacientes con DM2 sometidos a diferentes técnicas de cirugía bariátrica reportan la pérdida ponderal usando el %EPP, con las limitaciones que conlleva para sus posibles comparativas dada la falta de consenso en la definición de peso ideal, necesario para su cálculo (133). En nuestro trabajo, hemos descrito la pérdida de peso usando tanto el %EPP como el %EIMCP, éste último calculado en referencia al límite superior del IMC para sujetos en normopeso (IMC=25 kg/m²). El %EIMCP, aunque de uso menos extendido, está reconocido como el mejor parámetro para registrar el peso perdido en obesos mórbidos tras la cirugía bariátrica. Esto se debe a que sólo precisa de una única fórmula para

su cálculo, facilitando así la comparativa entre los diferentes estudios con una correlación excelente con el %EPP (105).

En nuestra muestra la máxima pérdida de peso se alcanza entre los 15 y los 24 meses, al igual que señalan la mayoría de estudios (117,134), situando el momento de menor peso, IMC y mayor %EPP y %EIMCP a los dos años de la cirugía. Sin embargo, existe una recuperación ponderal a largo plazo (4 años) que presenta diferencias significativas con respecto al momento de mayor peso perdido (primer y segundo año poscirugía). A pesar de esta recuperación, el IMC medio a los 5 años es de 33.67 kg/m^2 , considerado como obesidad tipo I y con una caída media de 13.52 puntos de IMC.

Si realizamos una comparativa de nuestros datos con el metanálisis que mayor información aporta en relación al %EPP en diferentes momentos del tiempo y con una duración superior a 2 años, encontramos que éstos son superponibles al brazo de pacientes diabéticos sometidos a RYGB. Así, encontramos que haciendo una diferenciación en <2 años y ≥ 2 años en términos de %EPP, nuestra muestra presenta un %EPP de 64.28 ± 18.81 y 66.26 ± 19.03 , respectivamente frente al 67.10 y 64.70 de %EPP publicado en dicho estudio (92).

No podemos realizar una comparativa en pérdida de peso con otros metanálisis más recientes realizados en pacientes diabéticos sometidos a RYGB, por no ser este parámetro objeto de estudio principal ni secundario. Sin embargo, si comparamos nuestros resultados con dos estudios recientes con un periodo de seguimiento superior a 4 años, observamos que nuestra muestra consigue una reducción de peso similar a los 5 años. Así, en la comparativa frente al estudio de Dogan et al, y en términos de %EPP, nuestra muestra presenta un %EPP de 58.79 ± 18.28 frente al 59.5 ± 24.4 al final del seguimiento (132) y del 66.26 ± 19.03 y 58.79 ± 18.28 frente al 66.8 ± 20.4 y 60.5 ± 24.6 en %EPP del estudio de Bretahuer et al a los 2 y 5 años, respectivamente (117). La comparativa con la cohorte brasileña la realizamos en términos de %EIMCP (en su estudio no se determina %EPP), mostrando un 66.04 ± 21.62 frente a un 60.7% (rango de 51.4-70.8) en su subgrupo de pacientes diabéticos (135).

Por tanto, nuestro estudio cumple con uno de sus objetivos. El bypass gástrico consigue una reducción del peso corporal e IMC significativas frente a la situación basal y mantenida en el tiempo. El IMC medio a largo plazo (5 años) es inferior a 35 kg/m^2 y el %EPP medio es de 58.79%, claramente superior al 50% marcado como objetivo en nuestro estudio y en los parámetros aceptados por el Consenso SEEDO-SECO 2004 (84). Sin embargo, la inflexión en el %EPP y %EIMCP que tiene lugar a los dos años de la intervención nos debe hacer pensar

que sólo los datos a largo plazo deben ser considerados a la hora de analizar los resultados de una técnica de cirugía bariátrica.

Si comparamos nuestro estudio con aquellos realizados en población no diabética sometida a cirugía bariátrica, observamos que los pacientes diabéticos están predispuestos a una menor pérdida ponderal tras RYGBA. Schauer et al (136) lo explican en base a que el paciente diabético tiene una resistencia insulínica inherente que le dificulta perder peso cuando se compara con el paciente no afecto de DM2. Sin embargo, y a pesar de la menor pérdida de peso alcanzada, estos pacientes presentan importantes mejoras en el perfil de riesgo cardiovascular que los haría subsidiarios de este tipo de técnica quirúrgica, que quedaría mejor definida como cirugía metabólica para este tipo de población.

- Pacientes que no consiguen una adecuada pérdida de peso:

La preocupación por la recuperación ponderal nos ha llevado a realizar un subanálisis de los pacientes considerados como “fracaso en la pérdida de peso”. Para ello se ha seleccionado una subpoblación de pacientes que a los 5 años de seguimiento no había alcanzado un %EPP del 50%, de acuerdo a lo propuesto en el consenso de la SEEDO-SECO (84).

Encontramos en nuestra población de estudio un 36% de pacientes que no alcanzan el 50% de %EPP a los 5 años de la intervención, siendo su promedio en %EPP del 41.2%.

Del análisis de los resultados a largo plazo y en términos ponderales para este grupo, encontramos que, a pesar de que el %EPP alcanzado es insuficiente, el IMC medio final conseguido es inferior a 40 kg/m² que define la obesidad mórbida.

Al realizar el análisis de los principales parámetros metabólicos en aquellos pacientes que no consiguen una adecuada pérdida de peso a largo plazo, observamos que su comportamiento es similar al presentado en la muestra global. Es decir, existe una mejoría significativa de todos los parámetros metabólicos, tanto de glucemia y HbA1c como de lípidos, con niveles al final del seguimiento aceptados como normales según el objetivo de control para cada uno de ellos y sin variaciones significativas entre ambos grupos.

Por tanto, podemos decir que en este grupo de pacientes, y a pesar de no alcanzar una adecuada pérdida de peso considerada como “éxito” de la cirugía bariátrica, presentan un beneficio metabólico que se mantiene a lo largo del seguimiento.

- Factores relacionados con la pérdida de peso tras la cirugía:

En nuestro trabajo sólo encontramos una relación significativa con el IMC inicial a los 12 y 24 meses, aunque ésta se pierde al final del seguimiento (5 años). Así, los pacientes con un IMC precirugía $<50 \text{ kg/m}^2$ pierden más peso que los que presentan un IMC basal $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ el primer y segundo año de seguimiento. Así mismo, al realizar un análisis de correlación entre el %EIMCP con el IMC inicial, encontramos una correlación negativa y significativa.

En la literatura existen datos contradictorios en relación al IMC como factor predictor de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. En una revisión sistemática al respecto (137), se concluye que parece existir una asociación negativa entre el peso preoperatorio y la pérdida de peso postoperatoria, especialmente si se mide la pérdida ponderal con parámetros relativos como el %EPP. Esta misma revisión también señala que la obesidad extrema inicial (IMC $>50 \text{ kg/m}^2$) tendría una asociación negativa con la pérdida de peso postoperatoria, a pesar de que pacientes con este grado de obesidad también presentan una pérdida ponderal significativa tras la cirugía bariátrica.

- Factores relacionados con la consecución o no de una adecuada pérdida de peso tras la cirugía:

Al comparar los parámetros antropométricos en situación basal de los pacientes que presentan fracaso en la pérdida de peso con los que alcanzan una adecuada pérdida de peso al final del seguimiento (5 años), encontramos que no existen diferencias significativas. En contra de lo que cabría esperar, los pacientes con fracaso ponderal no parten de un IMC superior al resto de pacientes.

A pesar de no existir diferencias en relación a los datos antropométricos previos a la cirugía, las diferencias en términos de peso entre ambos grupos ya son significativas desde el primer año. Es decir, los pacientes con fracaso ponderal muestran una resistencia precoz a la pérdida de peso.

Respecto a los parámetros metabólicos basales, no encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones de pacientes. Esto también resulta de interés dado que no podemos señalar ningún parámetro metabólico que diferencie a ambos grupos y que nos permita prever un fracaso o éxito, en términos de pérdida de peso, a largo plazo.

Sin embargo, y a pesar de no alcanzar significación estadística, los pacientes que consiguen una adecuada pérdida de peso a largo plazo presentaban una evolución de la DM2 notablemente inferior (2.80 ± 1.87 vs 8.57 ± 11.98 ; $p=0.962$). Así mismo, llama la atención cómo los pacientes que alcanzan un %EPP $\geq 50\%$ a los 5 años presentan un peor perfil lipídico previo a la cirugía, con niveles de c-LDL, TG y HDL que difieren notablemente del grupo que no alcanza una adecuada pérdida de peso a los 5 años (118.00 ± 54.46 vs 105.83 ± 40.62 mg/dl, $p=0.462$, 166.73 ± 96.48 vs 149.13 ± 66.65 mg/dl, $p=1.000$; 48.50 ± 9.26 vs 60.67 ± 15.21 mg/dl; respectivamente), consiguiendo una mayor reducción de sus niveles tras la cirugía, con valores al final del seguimiento notablemente inferiores a su grupo de comparación.

Estos resultados nos permiten concluir que el RYGB conlleva, independientemente del éxito o fracaso ponderal alcanzado, una notable mejoría en los diferentes parámetros metabólicos estudiados, los cuales se mantienen en rango de normalidad a largo plazo.

Un estudio muy interesante (138), aunque no realizado en población diabética como nuestro trabajo, reproduce nuestros resultados. Analizaron el perfil lipídico básico de una cohorte de pacientes intervenidos mediante RYGB y seguidos a largo plazo (media de 48 ± 25 meses) en función de la pérdida de peso alcanzada. Compararon un primer grupo, formado por pacientes con buenos resultados ponderales a largo plazo, con un segundo grupo en el que se incluían pacientes con fracaso ponderal (%EPP $< 50\%$) o con una reganancia significativa del peso ($> 15\%$). Aunque el %EPP y el IMC mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, no se obtuvieron diferencias en el perfil lipídico a lo largo de los cinco años de seguimiento. Es decir, el fracaso ponderal a largo plazo no afecta de forma adversa a la mejoría del perfil lipídico.

Por todo ello, y aunque continúa siendo importante cuantificar la pérdida de peso obtenida tras la cirugía bariátrica, éste no debería ser el parámetro fundamental por el que se valore el éxito o fracaso de una técnica de este tipo en población diabética. Así mismo, y en base a los resultados obtenidos, el IMC creemos que debería dejar de ser utilizado como criterio de inclusión para cirugía bariátrica/metabólica dado que no identifica a los pacientes que van a presentar un mejor control ponderal o metabólico a largo plazo.

5.3.2 Remisión y mejoría de la DM2

El problema fundamental al definir la remisión de la DM2 viene determinado por la ausencia de un criterio unificado y universal utilizado en las diferentes publicaciones

científicas, lo que impide poder realizar una comparativa exhaustiva de sus resultados. Las tasas de remisión de DM2 varían, no sólo en función del criterio aceptado en su definición, a menudo determinado sin evidencia bioquímica (nivel de HbA1c o glucemia en ayunas) o con definiciones de remisión abiertas (glucemia en ayunas ≤ 125 mg/dl) (92), sino también en relación al periodo de seguimiento. Un estudio con resultados a corto y largo plazo muestran tasas de remisión de diabetes diferentes en función de cuando se realice su determinación, y es que las tasas de recurrencia varían en función del periodo de seguimiento con porcentajes que van desde el 14-17% a los 5 años (117,135) hasta un 40% de recurrencia a los 6.9 años de pacientes que presentaban criterio de remisión el segundo año postcirugía (132).

El más reciente criterio de remisión de DM2, utilizado en nuestro trabajo, promovido por la ADA y aceptado en consenso por las diferentes sociedades científicas españolas en 2004 (HbA1c $< 6\%$ y glucemia basal < 100 mg/dl en ausencia de tratamiento farmacológico, al menos durante un año de seguimiento) (73), es el más estricto de los utilizados hasta ahora, habiendo sido asumido por escasas publicaciones científicas.

El presente estudio confirma que el bypass gástrico es un procedimiento muy eficaz en la mejoría y remisión de la DM2. Así, en nuestra población hemos encontrado una tasa de remisión de DM2 al año de seguimiento, tanto parcial como completa, de un 24.2% y 54.5%, respectivamente; y de un 55.6% con criterio de remisión prolongada (5 años). Así mismo, el porcentaje de pacientes que no precisa tratamiento farmacológico (sólo dieta y ejercicio físico) para un objetivo de control de HbA1c $< 6.5\%$ aumentó en un 57.1% a los 5 años respecto a la situación basal, permaneciendo todos ellos con valores en objetivo al final del seguimiento y sin precisar insulina para su control. En nuestra muestra ninguno de los pacientes que consigue criterios de remisión completa al año presenta recurrencia a lo largo del seguimiento, lo que difiere del resto de publicaciones con seguimiento a largo plazo (117,132,135).

- Remisión parcial y completa:

Nuestra muestra presenta tasas de remisión parcial y completa del 24.2 y 54.5%, respectivamente al año de seguimiento. Si lo comparamos con la cohorte brasileña (135), ésta muestra tasas de remisión muy superiores a las nuestras, con un 6.7% y 81.3% parcial y completa, respectivamente, pero sin definir el momento exacto del seguimiento en que se produce la recogida de este dato y partiendo de una muestra poblacional significativamente más joven que la nuestra (39.6 frente a 46.6 años). El trabajo de Brethauer et al (117) muestra una tasa de remisión combinada (parcial y completa) del 52% a los dos años.

- Remisión prolongada (5 años):

Resulta complicado encontrar publicaciones, en población diabética sometida a RYGB, con las que realizar una comparativa debido al criterio tan estricto de remisión de DM2 empleado en nuestro estudio.

Nuestro trabajo muestra una tasa de remisión prolongada del 55.6%, a diferencia de lo que muestra la cohorte brasileña (135) con la que podemos hacer una comparación directa por utilizar criterios definitorios similares a los nuestros, y cuya tasa de remisión prolongada, muestra un notable descenso situándose en el 53% a los 5 años. Esto lleva implícito que, como muestran en su publicación, la DM2 reaparece en un 14% de los casos que previamente presentaban criterio de remisión completa o parcial. En nuestro estudio, y a diferencia de los estudios aquí mencionados, ninguno de los pacientes con criterio de remisión parcial o completa al año presentó criterio de recurrencia al final del seguimiento lo que pudiese estar en relación con una reducción del tamaño muestral por abandono de seguimiento.

Si comparamos nuestro estudio con aquéllos que utilizan los mismos criterios de remisión prolongada de DM2, y excluyendo el estudio de Beligoli et al (135) por no hacer mención al momento del seguimiento en que se determina la remisión de DM2, encontramos tasas de remisión similares o superiores. Así, nuestra muestra presenta un 55.6% de remisión prolongada al final del seguimiento (5 años), cifra comparable a la de Dogan et al con un 51.9% (132) pero muy superior al 31% de Brethauer et al (117).

En el caso de que realizásemos una comparativa con aquellos estudios cuya muestra presenta unas características basales similares a la nuestra, y sin tener en cuenta la diferencia en cuanto a definición para el criterio de remisión, encontraríamos tasas de remisión mucho más dispares. De esta manera, obtendríamos tasas de remisión que irían; desde el 71.1% a los 2 años usando el criterio único de HbA1c <7% (126), pasando por el 72% a los 2 años usando el criterio de HbA1c <6% y glucemia "normal" (sin definición bioquímica) (139) al 84.6% a 1 año utilizando una HbA1c <6% pero con glucemia basal <126 mg/dl). (130)

Mención aparte merece el metanálisis publicado en 2009 por Buchwald et al (92) realizado en base a 621 estudios que incluían 135.246 pacientes intervenidos mediante diferentes técnicas de cirugía bariátrica. En el brazo de pacientes diagnosticados de DM2 y sometidos a bypass gástrico, encontramos 4973 pacientes (un 23.3% de la muestra poblacional diabética) con un periodo de seguimiento muy dispar y diferenciado entre precoz (<2 años) y prolongado (≥2 años). Según los resultados de este metanálisis, un 81.6% muestra resolución de la DM2 en el periodo precoz y un 70.9% en el periodo posterior, sin hacer mención al

tiempo medio de seguimiento al presentar los resultados metabólicos y obviando el uso de diferentes criterios diagnósticos de resolución de la DM2 empleado por los diferentes estudios analizados. En nuestro caso sí hemos recogido con detalle el valor de cada parámetro en los diferentes momentos del seguimiento, objetivando tasas de remisión al año y quinto año muy inferiores a dicho estudio (54.5% y 55.6%, respectivamente), que pudiesen estar en relación con un criterio diagnóstico de remisión de DM2 más estricto que el utilizado en los diferentes estudios analizados en este metanálisis.

- Posibles factores relacionados con la remisión y mejoría de la DM2 tras la cirugía:

Todos los pacientes de nuestro estudio, ya en el primer mes e independientemente de alcanzar o no con posterioridad el criterio de remisión, experimentan una notable mejoría en el control glucémico respecto a su situación basal, con normalización de su HbA1c y reducción o retirada del tratamiento hipoglucemiante. Esto se produce antes de que tenga lugar una pérdida de peso significativa mantenida, lo que soportaría el concepto de que los mecanismos de mejora de la DM2 se explican por mecanismos independientes de la pérdida de peso, probablemente relacionados con alteraciones en las hormonas intestinales (140,141) y en la microbiota intestinal, y que incluyen tanto a corto como a largo plazo (142).

Al analizar los posibles factores que potencialmente pudiesen influir en la remisión o mejoría de la DM2 a lo largo del seguimiento comprobamos que, tanto la disminución en la concentración de HbA1c así como la remisión de la DM2 a los 12 y 24 meses, se relacionan de una forma significativa con el %EIMCP, y no así con el %EPP o con los parámetros precirugía evaluados.

En nuestro trabajo encontramos una correlación baja y negativa entre los niveles de HbA1c y el %EIMCP los dos primeros años tras la cirugía con un mayor porcentaje de remisión de DM2 en aquellos pacientes que consiguen un mayor %EIMCP. Sin embargo, esto no ocurre cuando realizamos el análisis con el %EPP. Nuestros datos a este respecto resultan difíciles de comparar dado que no hay publicaciones que realicen dicho análisis con el %EPP y el %EIMCP de forma simultánea, lo que nos impide conocer si realmente esta diferencia está presente en otros estudios. En lo que respecta a las escasas publicaciones que realizan el análisis en base al %EIMCP, encontramos que la de Vidal et al (130) no encuentra una relación estadísticamente significativa con esta parámetro.

En lo que respecta a los parámetros precirugía no hemos constatado influencia de la edad en la remisión de la DM2, con resultados comparables a los obtenidos por Mingrone et al, entre otros, (129,130,143,144). Sin embargo, esto contradice algunos datos publicados previamente por otros autores (109,110,145), que indican que una mayor edad se asocia a una menor remisión de DM2 pues reflejaría una menor capacidad secretora de la célula beta.

Tampoco hemos encontrado diferencias en relación al tiempo de evolución de la diabetes o el tratamiento antidiabético previo, resultados similares a los de Mingrone et al (129), aunque sí observamos que pacientes con una duración de la DM2 superior a 5 años y aquellos que previo a la intervención precisaban tratamiento insulínico para su control presentan peor control glucémico al final del seguimiento, sin llegar a alcanzar significación estadística. Estos parámetros, aunque no significativos en nuestra muestra, van en consonancia con la mayoría de publicaciones, en las que una mayor evolución de la DM2, el tratamiento con insulina o un peor control glucémico previo a la cirugía reportan una menor tasa de remisión de DM2 (126,128,132).

El hecho de que parámetros como una mayor evolución de la diabetes, el tratamiento previo con insulina o una mayor HbA1c precirugía, puedan influir en la remisión de la DM2 podría tener su explicación en que son marcadores indirectos de la funcionalidad de la célula beta pancreática (109). Por tanto, a mayor severidad de la diabetes, la capacidad secretora de la célula beta estaría disminuída y la tasa de remisión de diabetes sería menor. Este hecho queda demostrado en el estudio de E.O. Aarts, entre otros, que muestra el alto valor predictivo de los niveles de péptido C precirugía con respecto a la tasa de remisión de la DM2 (110,133,145). En base a esta misma explicación, la edad podría ser considerada un factor de confusión, dado que los pacientes diabéticos de más edad podrían tener una DM2 más evolucionada que los jóvenes, con el consecuente efecto negativo en la función de la célula beta que implicaría la necesidad de tratamiento farmacológico combinado, incluyendo la insulina, lo que disminuiría las probabilidades de remisión de DM2 (126,146). De igual modo, otros estudios han demostrado una asociación negativa entre la remisión de la DM2 y los niveles de HbA1c iniciales (130), así como con el tratamiento insulínico precirugía (126,147).

Los datos mencionados previamente en relación a marcadores de funcionalidad de la célula beta pancreática y su posible relación la con la remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica, apoyarían la indicación de este tipo de cirugía como tratamiento temprano de la DM2, con un cambio de tendencia hacia otro tipo de parámetros como criterios de inclusión para una cirugía, ya no bariátrica, sino metabólica cambiando la tendencia de adipocentrismo

hacia una teoría más centrada en el glucocentrismo. Aún con todo, la intervención quirúrgica en estadíos más tardíos de la evolución de la DM2 seguiría jugando un papel fundamental, dado que aunque no consiguiera la remisión de la DM2, sí resultaría en una mejoría del control de la hiperglucemia (128,148).

Por tanto, y en base a los datos obtenidos de las diferentes publicaciones en relación a que una peor función de la célula beta pancreática podría ser la causa de una menor tasa de remisión de DM2, sería de interés medir de una manera objetiva la capacidad secretora de insulina mediante la determinación de péptido C basal previo a la cirugía y, si su relación se confirmase, incorporar su medición sistemática en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, y al igual que la mayoría de autores, en este estudio no se ha encontrado relación entre el IMC inicial y la remisión de DM2 (109,110,128,143). De hecho, un reciente metanálisis que incluye pacientes de diferentes etnias, muestra tasas de remisión de DM2 similares en pacientes con IMC $<35 \text{ kg/m}^2$ y aquellos con IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (143). Estos resultados reflejan que la obesidad abdominal, medida como circunferencia de cintura, es un predictor más fiable del riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular que la obesidad en sí, medida en base al IMC, tal como queda reflejado en el metanálisis de Chen et al (128). Por tanto, estos datos sugieren que la medida de la obesidad abdominal podría ser un parámetro más fiable que la medida del IMC como criterio antropométrico de inclusión para la cirugía bariátrica.

Aunque el IMC ha sido utilizado habitualmente como índice de obesidad y adoptado de forma universal como medida de obesidad, es un mal indicador dado que no refleja las diferencias entre el componente de masa grasa y masa magra ni realiza diferenciación en función del sexo. Además, la composición corporal tiene un componente étnico que no se refleja en el IMC (149). Así, las mujeres afroamericanas y asiáticas presentan similar número de comorbilidades con un IMC de 32 kg/m^2 al que afectan a las mujeres de raza caucásica con un IMC de 35 kg/m^2 , lo que para las primeras sería un criterio de exclusión y les denegaría el acceso a la cirugía bariátrica. De la misma manera, podría ser argumentado que algunos pacientes sometidos a cirugía bariátrica en función del IMC podrían presentar un porcentaje de masa grasa cercano a la normalidad.

Por todo ello cada vez más aumenta la idea de que el IMC no debería ser el criterio dominante para la indicación quirúrgica dada que no muestra el riesgo o beneficio individual (150).

5.3.3 Remisión y mejoría de la HTA

La HTA es una comorbilidad frecuente en los pacientes con DM2, siendo la más prevalente en los pacientes obesos. Se ha demostrado que un descenso de peso del 1% mejora la tensión arterial sistólica en 1 mmHg y la diastólica en 2 mmHg ((151), así como que la pérdida de peso inducida por el RYGB consigue una reducción significativa de la misma (152,153).

En nuestro estudio encontramos una tasa de remisión de HTA (definida como TA <140/90 en ausencia de tratamiento antihipertensivo) del 85% a los 12 meses de la cirugía, cifra que se mantiene hasta el final del seguimiento. Todos los pacientes, incluido el 15.8% que permanece con criterio de HTA a los 5 años de la cirugía, presentan una notable mejoría (entendida ésta como una reducción en el número de fármacos para su control). En base a estos resultados, nuestro trabajo confirma que el bypass gástrico consigue una remisión de la HTA significativa a corto y largo plazo.

Si realizamos una comparativa a este respecto con el resto de trabajos realizados en pacientes con DM2 sometidos a RYGB, comprobamos que las tasas de remisión son muy dispares. Esto es debido, entre otros motivos, al objetivo de control marcado así como a la falta de definición de la tasa de resolución o mejoría de la HTA, lo que impide realizar comparaciones rigurosas. Así, observamos cómo en el estudio de Mingrone et al (129) la tasa de remisión de HTA se sitúa en el 80% a los dos años, porcentaje que incluye tanto los pacientes a los que se les retira el tratamiento antihipertensivo como a los que se les disminuye el número de fármacos necesarios para un adecuado control. El resto de publicaciones presentan tasas de remisión de HTA mucho más moderadas e inferiores a nuestro estudio. Así, en los estudios realizados con un periodo de seguimiento superior a 4 años, observamos tasas de remisión del 62% (117) y del 54% (definiendo ésta última una TA <160/90 como objetivo de control). (132).

A diferencia de lo esperable, la tasa de remisión de HTA en nuestra población diabética es superior a la publicada en otros trabajos realizados en población no diabética, como el metanálisis de Buchwald et al (116) que reporta una tasa de resolución de la HTA del 75.4% para el bypass gástrico.

- Posibles factores relacionados con la remisión o mejoría de la HTA tras la cirugía:

La ausencia de publicaciones en relación a los factores predictores de remisión o mejoría de HTA a largo plazo en pacientes con DM2 sometidos a RYGB dificulta poder realizar una comparativa con el resto de trabajos.

En el presente estudio encontramos, a diferencia de lo objetivado en relación al análisis de remisión de la DM2 o la hipercolesterolemia, que los pacientes que presentan una respuesta favorable de su HTA son aquéllos de menor edad (categorizada en <50 vs ≥50 años). Así, la edad es el único parámetro con una relación estadísticamente significativa al respecto.

El resto de parámetros analizados (años de evolución de la DM2, edad, IMC basal, tratamiento antidiabético previo a la cirugía así como el %EIMCP o la consecución de remisión de DM2 en dicho momento del seguimiento) no obtienen diferencias significativas.

El trabajo de Cazzo et al (154) sólo muestra similitud con nuestro estudio en relación a la ausencia de relación con la remisión o no de la DM2, estableciendo una relación significativa con el IMC basal y el porcentaje de peso perdido, sin que el factor de la edad forme parte de su análisis. Así mismo, Leslie et al (131) establece que pudiese existir una relación significativa de su objetivo compuesto (HbA1c, LDL y TA sistólica) con la pérdida de peso alcanzada a los 2 años de seguimiento, aunque ellos mismos admiten en su artículo que el tratamiento antihipertensivo, en ocasiones, ha podido ser retirado sin haberse conseguido previamente el objetivo de control.

La asociación de la HTA y rigidez arterial con la edad (155) puede explicar por qué nuestro subgrupo de pacientes ≥50 años presenta menor tasa de remisión de HTA que el grupo <50 años.

5.3.4 Remisión y mejoría de la dislipemia

La dislipemia es una comorbilidad íntimamente ligada a la DM2, en especial la denominada *dislipemia aterogénica* (definida como un aumento en la concentración de TG y de partículas de c-LDL pequeñas y densas, así como una disminución en la concentración de los niveles de c-HDL). (156).

En nuestra muestra un 70% de los pacientes presentaba dislipemia previo a la cirugía, según el criterio diagnóstico en DM2 (LDL >100 y/o TG >150 mg/dl).

En lo que se refiere a los parámetros del perfil lipídico, objetivamos lo siguiente:

- Colesterol total (CoLT):

El mayor descenso en los niveles de CoLT se produce en el primer mes tras la cirugía, manteniendo dicha reducción hasta los 12 meses, momento a partir del cual se produce un notable ascenso con estabilidad posterior a partir de los 15 meses y hasta el final del seguimiento.

En el caso del CoLT resulta complicado realizar una comparativa con otros estudios, dado que aquellos trabajos realizados en pacientes diabéticos no lo toman en consideración, centrándose en la dislipemia aterogénica. Uno de los pocos trabajos que determinan los niveles de CoLT en esta población de pacientes (126) se describe una evolución de sus concentraciones similares a las nuestras, con una relación estadísticamente significativa en su descenso al año y un discreto ascenso posterior mantenido a los 24-48 meses.

El ascenso progresivo en las cifras de CoLT a partir de los 15 meses podría tener su explicación en el aumento paulatino a medio plazo, tanto de las cifras de c-HDL (efecto beneficioso), como de las de c-LDL.

- Colesterol LDL (c-LDL):

El c-LDL se comporta de una manera similar a la concentración de CoLT. Así, observamos un descenso de sus concentraciones ya el primer mes poscirugía pero con una elevación progresiva y significativa de sus cifras a los 15 meses, manteniendo la práctica totalidad de los pacientes sus niveles en objetivo (c-LDL <100) al final del seguimiento (5 años).

Si realizamos una comparativa con aquellas publicaciones con seguimiento a largo plazo y que incluyen el perfil lipídico como "end-point" secundario, observamos cómo se reproducen nuestros datos en el trabajo de Brethauer et al (117), aún presentando el inconveniente de no diferenciar por técnica quirúrgica empleada. Sin embargo, ésto no se reproduce en el trabajo de Kim et al (126) que mantiene niveles estables de c-LDL durante todo el seguimiento (4 años), y cuyos resultados pudiesen ser explicados por presentar sus pacientes niveles medios de c-LDL <100 mg/dl en situación basal, lo que difiere de nuestra muestra.

El ascenso que se produce tras el primer año de la cirugía, lejos de ser una circunstancia adversa, podría ser explicado por un cambio cualitativo en la molécula de colesterol caracterizada por un aumento de lipoproteína de mayor tamaño (fenotipo a) que le confiere un beneficio a nivel cardiovascular. Al no ser objetivo de nuestro estudio el análisis cualitativo de las fracciones de c-LDL, no podemos sacar conclusiones al respecto, pero existen publicaciones en la literatura que lo avalan. Así, Barakat et al (157) publicaron un estudio en pacientes diabéticos sometidos a RYGB cuyas moléculas de c-LDL experimentaban un cambio a nivel de densidad y tamaño tras la cirugía, reportando así una disminución del riesgo a nivel cardiovascular.

- Triglicéridos (TG):

Los niveles de TG presentan un comportamiento similar a la glucemia y la HbA1c, con cifras basales medias discretamente por encima de objetivo y que muestran un descenso acusado y significativo en el periodo inmediatamente posterior a la cirugía, manteniendo niveles estables hasta el final del seguimiento y con la práctica totalidad de los pacientes con cifras en torno a 110 mg/dl, muy por debajo del objetivo de control (TG <150 mg/dl).

Al realizar la comparativa con los dos estudios anteriormente analizados (117,157), observamos cómo en ambos se reproducen nuestros resultados, sin observarse diferencias significativas tras el descenso que tiene lugar el primer año tras la cirugía en sus niveles y hasta el final del seguimiento. Así, en los trabajos de Brethauer y Kim et al (117,126), se consigue una reducción en la cifra de TG de 63.9 ± 97.0 vs 97.4 ± 134.7 mg/dl a los 5 y 4 años, respectivamente. En nuestra muestra encontramos una reducción de 67.89 mg/dl a los 5 años, discretamente inferior a la de Kim et al, y en probable relación con que su cifra de TG media previa la cirugía es notablemente más elevada que la de nuestra muestra.

- Colesterol HDL (c-HDL):

En nuestro estudio los niveles de c-HDL parten de una cifra media <50 mg/dl produciéndose un empeoramiento significativo en sus niveles el primer mes poscirugía y seguido de un ascenso continuado hasta alcanzar una cifra máxima al 2º-4º año tras la cirugía, y con niveles mantenidos hasta el final del seguimiento. A diferencia del resto de parámetros del perfil lipídico, el c-HDL muestra una respuesta favorable más tardía pero con menos fluctuaciones que el resto en los últimos 3 años de seguimiento.

El significativo descenso en las cifras de c-HDL sólo podemos compararlo con el trabajo de Brethauer et al (117), al ser de los pocos trabajos que realiza mediciones en el periodo inmediatamente posterior a la cirugía. Dicho descenso, aunque menos marcado que el objetivado en nuestra muestra y no cuantificado, es seguido de un ascenso progresivo y mantenido hasta el final del seguimiento. Estos datos son comparables a lo objetivado en otros estudios (126).

Por tanto, los parámetros lipídicos correspondientes a la dislipemia aterogénica presentan una evolución significativamente favorable que redundará en una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo.

- Remisión de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia:

Independientemente de los parámetros del metabolismo lipídico analizados de forma individual, hemos categorizado a los pacientes en función de la consecución o no de los objetivos de control, y los hemos etiquetado en “remisión de hipercolesterolemia” y “remisión de hipertrigliceridemia” con el objetivo de dar un sentido más práctico a las conclusiones.

Los resultados del presente trabajo muestran tasas de remisión de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia del 52.2% y del 81.8% a los cinco años de la cirugía, respectivamente, en consonancia con publicaciones previas que reportan el efecto de la cirugía bariátrica en la mejoría o resolución de la dislipemia (158–160). Sin embargo, son pocos los trabajos que han investigado el efecto del bypass gástrico en el perfil lipídico de los pacientes con DM2. Así mismo, no se pueden establecer conclusiones precisas y directas con otras publicaciones debido a la falta de detalle en la definición de remisión de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, así como a la ausencia de estudios con resultados a largo plazo.

En nuestra muestra la resolución de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia no se producen de forma paralela ni presentan la misma tendencia. Así observamos una tasa de recurrencia de hipercolesterolemia, con respecto al momento en que mayor porcentaje de pacientes consigue el objetivo de control en ausencia de tratamiento hipolipemiante (12 meses poscirugía), del 11.2% a los 5 años de la cirugía, lo que difiere del resultado obtenido en cuanto a remisión de hipertrigliceridemia, cuya tasa asciende progresivamente hasta situarse al final del seguimiento un 10.4% por encima de la obtenida al año de la cirugía.

En la literatura encontramos tasas de remisión de hipercolesterolemia muy dispares. Trabajos como el de Leslie et al (131) muestran una tasa de remisión del 32.1% a los 2 años, asumiendo al publicar sus resultados que, en ocasiones, el tratamiento hipolipemiente es retirado de manera inadecuada. Así mismo, e independientemente del criterio utilizado para su definición, la duración del estudio también va a influir en la tasa de remisión obtenida. El aumento en los niveles de c-LDL al segundo año de la cirugía, observado en nuestra muestra y en consonancia con otros trabajos publicados (117), conlleva una tasa de recurrencia que va a influir en el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de hipercolesterolemia a largo plazo. Por ello, para un correcto análisis de esta variable se deberían llevar a cabo estudios con un periodo de seguimiento superior a los 5 años.

No encontramos trabajos que especifiquen la remisión de la hipertrigliceridemia en una población como la de nuestra muestra. Así, el trabajo de Brethauer et al (117) muestra la consecución del objetivo numérico de TG<150 a los 2 y 5 años en el 80% de los pacientes, partiendo de un 42% previo a la cirugía. Sin embargo, este trabajo no hace referencia a la remisión de HTG (cuya definición lleva implícita la retirada del tratamiento farmacológico), por lo que desconocemos si los pacientes que consiguen el objetivo de control lo hacen en ausencia de tratamiento farmacológico. Además, este estudio no diferencia los resultados de objetivo de control en base a la técnica quirúrgica empleada.

Algunos trabajos hacen referencia a los niveles de TG y tasa de remisión en base a un objetivo compuesto definido por LDL<100, TG <150 y HDL >40 mg/dl. Por ello, y para poder hacer una comparativa con estas publicaciones, hemos realizado el análisis también para este criterio en nuestra muestra, objetivando una tasa de remisión del 50% al año de la cirugía y mantenida hasta los cuatro años, con una tasa de remisión del 37.5% al final del seguimiento (5 años). De este hecho, podemos concluir que existe una tasa de recurrencia por variable compuesta a largo plazo en probable relación con el ascenso en los niveles de c-LDL a corto-medio plazo.

Los estudios en los que se analiza esta variable compuesta de remisión de dislipemia, muestran tasas de remisión muy dispares, y en su mayoría inferiores a la de nuestro trabajo. Así, en el trabajo de Dogan et al. (132) se observa una tasa de remisión del 24.4% a los 6 años, sin que ésta sea significativa con respecto al momento basal. Una tasa de remisión similar por objetivo compuesto muestra el trabajo de Bretahuer et al (117), siendo del 28% al final de su seguimiento (5 años).

Pocos estudios muestran una tasa de remisión por objetivo compuesto superior al 50%. En este sentido encontramos el trabajo de Kim et al (126)) que obtiene una tasa de remisión de dislipemia del 56.8% a los 4 años de seguimiento. Este resultado, discretamente superior al obtenido en nuestro trabajo, pudiese estar en relación con que todos sus pacientes parten de un c-LDL medio basal <100 mg/dl (93.5 ± 31.4), lo que difiere notablemente del de nuestra muestra (109.70 ± 37.71).

Independientemente de la consecución o no del criterio de remisión individual o por variable compuesta alcanzado, todos los estudios, incluido el nuestro, muestran una notable mejoría en los parámetros del perfil lipídico así como una disminución en el número de fármacos necesarios para un adecuado control.

- Posibles factores relacionados con la remisión y mejoría de la dislipemia tras la cirugía:

La ausencia de publicaciones en relación a los factores predictores de remisión a largo plazo en pacientes con DM2 sometidos a RYGB dificulta poder realizar una comparativa con el resto de trabajos, dado que una comparación con población no diabética restaría rigor a los resultados obtenidos por varios motivos. El motivo principal radica en que partiríamos de características de perfil lipídico discordantes, dada la alteración lipídica característica de los pacientes diabéticos (dislipemia aterogénica), así como la disparidad en el objetivo de control de los diferentes parámetros lipídicos en relación a si el paciente es diabético o no.

Respecto a los factores que pudieran influir en la remisión de la hipercolesterolemia en nuestra muestra, no encontramos relación significativa con ninguno de los parámetros analizados (IMC precirugía, años de evolución de la DM2, IMC alcanzado al final del seguimiento, %EIMCP o tratamiento hipolipemiente previo). Sólo una menor edad (clasificada en <50 años vs ≥ 50 años), y cuya diferencia no resulta significativa, muestra tendencia hacia la remisión de hipercolesterolemia a los 2 años tras la cirugía (48.77 ± 7.51 vs 52.29 ± 6.98 años; $p=0.130$), no estando presente al final del seguimiento.

En relación a la edad, las modificaciones lipídicas asociadas al envejecimiento son principalmente el aumento de los niveles de CoIT y de TG (161). De hecho, en el estudio de Benaiges et al (162), se objetivó que una edad más joven, una mayor concentración de CoIT basal y el bypass gástrico laparoscópico eran predictores independientes asociados a un mayor descenso de las concentraciones CoIT, siendo los factores predictivos de descenso de los niveles de c-LDL los mismos a excepción de la edad. Sin embargo, el CoIT no forma parte de

objetivo de control en los pacientes diabéticos, por lo que estas consideraciones tendrían escaso valor en el análisis de nuestra muestra.

Los mecanismos patofisiológicos subyacentes a la dislipemia aterogénica son muy complejos, pareciendo tener un papel principal el exceso de peso, y en particular la obesidad visceral, con la resistencia insulínica acompañante (163). Sin embargo, y a pesar de no existir estudios al respecto, nuestro análisis no muestra relación significativa entre el %EIMCP y la remisión de la hipercolesterolemia.

Respecto a los factores que pudieran influir en la remisión de la hipertrigliceridemia tras la cirugía, en el presente estudio no se ha hallado relación con ninguno de los parámetros analizados (edad, IMC precirugía, años de evolución de la DM2, IMC y %EIMCP al final del seguimiento o tratamiento hipolipemiente previo), resultados similares a los obtenidos en el estudio de Benaiges et al (162). Sin embargo, y a diferencia de lo objetivado en cuanto a remisión de hipercolesterolemia, para esta variable encontramos una tendencia hacia una mayor remisión de hipertrigliceridemia en aquellos pacientes que consiguen mayor %EIMCP a corto plazo (74.91 ± 21.03 vs 61.41 ± 24.54 a los 12 meses; $p=0.068$), pero sin que estos resultados sean reproducidos a largo plazo (5 años).

Finalmente, aunque la pérdida de peso y la restricción calórica puedan ser factores influyentes en la mejoría de la dislipemia, no ha quedado demostrado que la magnitud del peso perdido a largo plazo sea un predictor de remisión de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. De hecho, se ha objetivado que la mejoría más llamativa a nivel del CoLT, TG y LDL se produce en el periodo postoperatorio temprano, antes de que tenga lugar una pérdida de peso significativa. Este hecho apoya la hipótesis de que los cambios en el perfil lipídico son una consecuencia directa de la cirugía, más que de la pérdida de peso per se (164).

6 . CONCLUSIONES

Podemos concluir que, tras una intervención de cirugía bariátrica (bypass gástrico) realizada en pacientes con DM2 e IMC > 35 kg/m² encontramos que:

1. El bypass gástrico consigue una reducción significativa del peso corporal e IMC frente a la situación basal, con una discreta recuperación ponderal a los cuatro años de la cirugía. A pesar de la reganancia ponderal, el IMC medio a los cinco años es <35 kg/m² y el %EPP > 50%, parámetros que indican el éxito de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso.
2. El factor relacionado con una mayor pérdida ponderal a corto-medio plazo (12-24 meses) es el IMC precirugía <50 kg/m², perdiéndose dicha relación a largo plazo (5 años). Así mismo, se observa una correlación negativa entre el IMC basal y la pérdida de peso postoperatoria en términos de %EIMCP.
3. Existe una mejoría estadísticamente significativa, y mantenida en el tiempo (5 años), de todos los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y perfil lipídico asociados al paciente obeso con DM2.
4. El factor relacionado con la remisión parcial y completa de la DM2 a corto plazo es el %EIMCP, perdiéndose dicha significación a medio y largo plazo. Sin embargo, se observa que pacientes con una duración de la DM2 <5 años y aquellos que previo a la intervención no precisaban tratamiento con insulina presentan mayores tasas de remisión de la DM2, aunque ésta no alcanza significación estadística.
5. El factor asociado de forma significativa con la remisión de la HTA a corto y largo plazo es la edad, categorizada como <50 años.
6. Ninguno de los parámetros analizados en relación a la remisión de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia muestra significación estadística. Únicamente encontramos, en relación a la remisión de hipertrigliceridemia y sin alcanzar significación estadística, cómo los pacientes que consiguen un mayor %EIMCP a corto plazo presentan una mayor tasa de remisión.
7. Todos los pacientes del estudio presentan una adecuada evolución de todas las comorbilidades estudiadas (DM2, HTA y dislipemia) con respecto a la situación basal, con una disminución progresiva o retirada de los diferentes fármacos tras conseguir el objetivo de control marcado para cada una de ellas.
8. Aunque la pérdida de peso en términos relativos pueda influir en la mejoría de la DM2 y la hipertrigliceridemia a corto plazo, no ha quedado demostrado que la magnitud del peso perdido a largo plazo sea un predictor de remisión de DM2, dislipemia o HTA. El hecho de que la mejoría a nivel metabólico se produzca en el postoperatorio temprano, antes de que tenga lugar una pérdida de peso significativa, apoya la hipótesis de que los cambios acontecidos en estos parámetros sean una consecuencia directa de la cirugía, más que de la pérdida de peso per se.

7 . BIBLIOGRAFÍA

1. Data Visualisations [Internet]. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/data-visualisations>
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. enero de 2012;55(1):88-93.
3. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet Lond Engl*. 9 de abril de 2005;365(9467):1333-46.
4. Cabezas Cerrato J. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2. En: *Tratado SED de diabetes mellitus*. Madrid: Médica Panamericana; 2007. p. 37-45.
5. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. enero de 2015;38 Suppl:S4.
6. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. marzo de 2002;25(3):608-13.
7. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 14 de marzo de 2006;174(6):801-9.
8. Christian JG, Bessesen DH, Byers TE, Christian KK, Goldstein MG, Bock BC. Clinic-based support to help overweight patients with type 2 diabetes increase physical activity and lose weight. *Arch Intern Med*. 28 de enero de 2008;168(2):141-6.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2015;38(1):140-9.
10. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de enero de 2017;40(Supplement 1). Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC_1/DC_40_S1_final.pdf
11. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 3 de mayo de 2011;154(9):602-13.
12. Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. octubre de 2012;18(5):642-8.
13. AMA. American Medical Association House of Delegates Resolution 420: recognition of obesity as a disease [Internet]. 2013. Disponible en: <http://media.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>
14. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 2004;89(6):2595-600.

15. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, Hennes MI, Wilson CR, Gustafson AB, et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1989;110(11):867-72.
16. [1995 Spanish consensus for the evaluation of obesity and to carry out epidemiologic studies. Spanish Society for the Study of Obesity]. *Med Clin (Barc).* 7 de diciembre de 1996;107(20):782-7.
17. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editor. *Handbook of obesity.* New York: Marcel Dekker; 1998. p. 31-40.
18. (US) NOEIEP on the I Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
19. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* agosto de 2004;28(8):1018-25.
20. Soriguer F, Valdes S, Rojo G. El estudio Di@bet.es, ¿y ahora qué? *Av En Diabetol.* marzo de 2012;28(2):35-7.
21. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. [Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: from 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years]. *Rev Esp Cardiol.* mayo de 2011;64(5):424-6.
22. JAMES, P.T. «Obesity: a Modern pandemic». En: Serrano Ríos, M.; Ordovás, J.M.; Gutiérrez-Fuentes, J.A., editor. *Obesity.* Barcelona: Elsevier-Fundación Lilly; 2010. p. 19-34.
23. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 20 de enero de 2010;303(3):235-41.
24. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* abril de 2012;13(4):388-92.
25. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 23 de febrero de 2001;104(4):531-43.
26. Chagnon YC, Pérusse L, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. *Obes Res.* enero de 2000;8(1):89-117.
27. Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr.* agosto de 2000;39(4):127-44.
28. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J, et al. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). Methodology and executive summary (I/III). *Nutr Hosp.* junio de 2012;27(3):789-99.

29. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two «key issues» and other emerging factors. *Nutr Hosp.* septiembre de 2013;28 Suppl 5:32-43.
30. Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* marzo de 2010;19(3):297-310.
31. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci.* abril de 2013;1281:178-90.
32. Phan-Hug F, Beckmann JS, Jacquemont S. Genetic testing in patients with obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* abril de 2012;26(2):133-43.
33. Desai M, Ross MG. Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin Reprod Med.* mayo de 2011;29(3):237-45.
34. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol.* 6 de noviembre de 2012;11:137.
35. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes* 2005. marzo de 2010;34(3):516-23.
36. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 21 de diciembre de 2006;444(7122):1027-31.
37. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* febrero de 2013;27(1):73-83.
38. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes* 2005. diciembre de 2010;34(12):1667-83.
39. Corbalán-Tutau MD, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Canteras M, Ordovás JM, Garaulet M. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr Edinb Scotl.* junio de 2015;34(3):477-83.
40. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 15 de enero de 1953;140(901):578-96.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1 de diciembre de 1994;372(6505):425-32.
42. Mariman ECM, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci CMLS.* abril de 2010;67(8):1277-92.
43. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* julio de 2006;116(7):1784-92.

44. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* junio de 2003;24(3):278-301.
45. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2015;100(2):342-62.
46. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obes Silver Spring Md.* junio de 2013;21(6):1093-103.
47. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* septiembre de 2008;37(3):753-768, x-xi.
48. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. B. Moreno Esteban, editor. *Med Clin (Barc).* 10 de febrero de 2007;128(5):184-196; quiz 1 p following 200.
49. Acosta Garcia E. Vigencia del síndrome metabólico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2011;45(3):423-430.
50. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mayo de 2006;23(5):469-80.
51. Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* febrero de 2011;269(2):127-36.
52. Rubio y cols. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* marzo de 2007;7-48.
53. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs. *Expert Opin Drug Discov.* junio de 2013;8(6):655-71.
54. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin) [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf
55. EMA. Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate) [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf
56. Citizen P. Petition to Ban Orlistat (Alli, Xenical) [Internet]. Disponible en: <http://www.citizen.org/documents/1942.pdf>
57. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 20 de enero de 1999;281(3):235-42.

58. Fleming JW, McClendon KS, Riche DM. New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate. *Ann Pharmacother.* agosto de 2013;47(7-8):1007-16.
59. FDA Briefing Document: Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. 2012. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf>
60. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruyse F, Fitchet M, OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* noviembre de 2004;28(11):1399-410.
61. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obes Silver Spring Md.* febrero de 2012;20(2):330-42.
62. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 16 de abril de 2011;377(9774):1341-52.
63. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* febrero de 2012;95(2):297-308.
64. VIVUS, Inc. - Vivus Announces FDA Approval of Once Daily Qsymia™ (Phentermine and Topiramate Extended-release) Capsules CIV [Internet]. Disponible en: <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=692685>
65. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, Haggard M, Souter S, Mitchell CL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes 2005.* febrero de 2014;38(2):292-8.
66. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 21 de agosto de 2010;376(9741):595-605.
67. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obes Silver Spring Md.* mayo de 2013;21(5):935-43.
68. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1419-27.
69. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report: Saxenda International non-proprietary name: liraglutide [Internet]. 2015. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf

70. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Sugarman HJ, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 5 de abril de 2005;142(7):547-59.
71. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts.* 2013;6(5):449-68.
72. Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA.* 19 de septiembre de 2012;308(11):1132-41.
73. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, de la Cruz Vigo F, et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* diciembre de 2013;60(10):547-8.
74. Ortega Serrano J. Seguimiento y control de resultados. *Medicina Basada en la Evidencia. Análisis comparativo entre las diferentes técnicas quirúrgicas.* En: *Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica.* 2ª ed. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 225-39.
75. Ortega J, Muros J. Resultados a largo plazo según la técnica quirúrgica. *Medicina basada en la evidencia.* En: Ruiz JC, Sánchez R, editor. *Cirugía de la obesidad mórbida.* 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S. L.; 2012. p. 217-25.
76. Morales-Conde S, Barranco A, Socas Mª. Bypass gástrico metabólico. En: Rubio Herrera MA, et al., editor. *Manual de Obesidad Mórbida.* 2ª ed. Ed. Panamericana; 2015. p. 369-74.
77. Pujol J, García A, Casajoana A. Cruce duodenal. En: Rubio Herrera MA, et al, editor. *Manual de obesidad mórbida.* 2ª ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2015. p. 237-41.
78. González J, Pujols J. Banda gástrica ajustable. Seguimiento y resultados. En: Ruíz de Adana J.C, Sánchez R, editor. *Cirugía de la obesidad mórbida.* 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S. L.; 2012. p. 129-32.
79. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* abril de 2007;3(2):127-132; discussion 132-133.
80. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg.* agosto de 2006;16(8):1032-40.
81. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg.* diciembre de 2003;13(6):861-4.
82. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* agosto de 2010;252(2):319-24.

83. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. octubre de 2007;142(4):621-632; discussion 632-635.
84. Rubio MA, Martínez C, Vidal O et al. Documento consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004;4:223-49.
85. Frutos MD, Luján J. Bypass gástrico. En: Ruíz de Adana J.C, Sánchez R, editor. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S. L.; 2012. p. 140-7.
86. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. octubre de 2015;25(10):1822-32.
87. Buwen JP, Kammerer MR, Beekley AC, Tichansky DS. Laparoscopic sleeve gastrectomy: The rightful gold standard weight loss surgery procedure. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. diciembre de 2015;11(6):1383-5.
88. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg*. septiembre de 2001;234(3):279-289; discussion 289-291.
89. Luján JA, Frutos MD, Hernández Q, Liron R, Cuenca JR, Valero G, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. *Ann Surg*. abril de 2004;239(4):433-7.
90. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese. A prospective randomized study. *Ann Surg*. abril de 1992;215(4):387-95.
91. Pinkney JH, Sjöström CD, Gale EA. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet Lond Engl*. 28 de abril de 2001;357(9265):1357-9.
92. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. marzo de 2009;122(3):248-256.e5.
93. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity : a Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. abril de 2014;24(4):487-519.
94. Iannelli A, Anty R, Schneck AS, Tran A, Hébuterne X, Gugenheim J. Evolution of low-grade systemic inflammation, insulin resistance, anthropometrics, resting energy expenditure and metabolic syndrome after bariatric surgery: a comparative study between gastric bypass and sleeve gastrectomy. *J Visc Surg*. septiembre de 2013;150(4):269-75.
95. Bertomeu A, Hernández A, Bañuls L, Ruíz J.C. Bypass gástrico. En: Rubio Herrera MA, et al., editor. *Manual de Obesidad Mórbida*. 2ª ed. Ed. Panamericana; 2015. p. 205-11.
96. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. noviembre de 2006;244(5):741-9.

97. DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* diciembre de 2008;22(12):2670-8.
98. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 2003;88(7):2999-3002.
99. Lee H, Te C, Koshy S, Teixeira JA, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* octubre de 2006;2(5):538-48.
100. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* mayo de 2012;22(5):740-8.
101. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragón-Alonso A, Pascual-Díaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg.* junio de 2012;22(6):950-5.
102. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 27 de marzo de 2013;5(178):178ra41.
103. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* enero de 2014;24(1):42-55.
104. Díez I, Martínez C, et al. Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica (Declaración de Vitoria-Gasteiz, 2015).
105. Rossi M, Serpa Neto A, Rossi FMB, Amarante RDM, Alcântara GC, da Silva RBF, et al. Percentage of excess BMI lost correlates better with improvement of metabolic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects: anthropometric indexes and gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* febrero de 2009;5(1):11-8.
106. Faria G, Preto J, da Costa EL, Guimarães JT, Calhau C, Taveira-Gomes A. Acute improvement in insulin resistance after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: is 3 days enough to correct insulin metabolism? *Obes Surg.* enero de 2013;23(1):103-10.
107. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* diciembre de 2012;256(6):1023-9.
108. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg.* marzo de 2015;261(3):459-67.
109. Zenti MG, Rubbo I, Ceradini G, Rinaldi E, Nadalini L, Battistoni M, et al. Clinical factors that predict remission of diabetes after different bariatric surgical procedures: interdisciplinary group of bariatric surgery of Verona (G.I.C.O.V.). *Acta Diabetol.* octubre de 2015;52(5):937-42.

110. Wang G-F, Yan Y-X, Xu N, Yin D, Hui Y, Zhang J-P, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* febrero de 2015;25(2):199-208.
111. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* noviembre de 2009;32(11):2133-5.
112. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, de la Cruz Vigo F, et al. Fe de errores de «Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo 2». *Endocrinol Nutr.* marzo de 2015;62(3):148.
113. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg.* enero de 2012;99(1):100-3.
114. Mas-Lorenzo A, Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, et al. Impact of different criteria on type 2 diabetes remission rate after bariatric surgery. *Obes Surg.* noviembre de 2014;24(11):1881-7.
115. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* junio de 2003;237(6):751-756; discussion 757-758.
116. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 13 de octubre de 2004;292(14):1724-37.
117. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* octubre de 2013;258(4):628-636; discussion 636-637.
118. Kim S, Richards WO. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* junio de 2010;251(6):1049-55.
119. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* febrero de 2015;11(1):238-47.
120. Clark JM, Alkhuraishi ARA, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res.* julio de 2005;13(7):1180-6.
121. Karlsson J, Sjöström L, Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* febrero de 1998;22(2):113-26.
122. Baltasar A, Bou R, Del Rio J, et al. Cirugía bariátrica: resultados a largo plazo de la gastroplastia vertical anillada. ¿Una esperanza frustrada? *Cir Esp.* 1997;62:175-9.

123. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública México*. 2000;42(2):144–154.
124. Perrone F, Bianciardi E, Benavoli D, Tognoni V, Niolu C, Siracusano A, et al. Gender Influence on Long-Term Weight Loss and Comorbidities After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective Study With a 5-Year Follow-up. *Obes Surg*. febrero de 2016;26(2):276-81.
125. Kennedy-Dalby A, Adam S, Ammori BJ, Syed AA. Weight loss and metabolic outcomes of bariatric surgery in men versus women - A matched comparative observational cohort study. *Eur J Intern Med*. diciembre de 2014;25(10):922-5.
126. Kim S, Richards WO. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. junio de 2010;251(6):1049-55.
127. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 16 de 2017;376(7):641-51.
128. Chen Y, Zeng G, Tan J, Tang J, Ma J, Rao B. Impact of roux-en Y gastric bypass surgery on prognostic factors of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. octubre de 2015;31(7):653-62.
129. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 26 de abril de 2012;366(17):1577-85.
130. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. septiembre de 2008;18(9):1077-82.
131. Leslie DB, Dorman RB, Serrot FJ, Swan TW, Kellogg TA, Torres-Villalobos G, et al. Efficacy of the Roux-en-Y gastric bypass compared to medically managed controls in meeting the American Diabetes Association composite end point goals for management of type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg*. marzo de 2012;22(3):367-74.
132. Dogan K, Betzel B, Homan J, Aarts EO, Ploeger N, de Boer H, et al. Long-term effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in morbidly obese patients. *Obes Surg*. noviembre de 2014;24(11):1835-42.
133. Dixon JB, McPhail T, O'Brien PE. Minimal reporting requirements for weight loss: current methods not ideal. *Obes Surg*. agosto de 2005;15(7):1034-9.
134. Edholm D, Svensson F, Näslund I, Karlsson FA, Rask E, Sundbom M. Long-term results 11 years after primary gastric bypass in 384 patients. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. octubre de 2013;9(5):708-13.
135. Beleigoli AMR, Coelho ALB, Diniz MTC, Lages Savassi-Rocha A, Diniz M de FHS. Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. diciembre de 2014;10(6):1022-7.

136. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* octubre de 2003;238(4):467-484; discussion 84-85.
137. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg.* enero de 2012;22(1):70-89.
138. Brolin RE, Bradley LJ, Wilson AC, Cody RP. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* octubre de 2000;4(5):464-9.
139. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg.* diciembre de 2010;252(6):966-71.
140. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE, 2004 ABS Consensus Conference. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* junio de 2005;1(3):358-68.
141. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* julio de 2007;30(7):1709-16.
142. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab.* 4 de agosto de 2015;22(2):228-38.
143. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* enero de 2016;39(1):166-74.
144. Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* septiembre de 2010;20(9):1245-50.
145. Aarts EO, Janssen J, Janssen IMC, Berends FJ, Telting D, de Boer H. Preoperative fasting plasma C-peptide level may help to predict diabetes outcome after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* julio de 2013;23(7):867-73.
146. Still CD, Wood GC, Benotti P, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* enero de 2014;2(1):38-45.
147. Torquati A, Lutfi R, Abumrad N, Richards WO. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* noviembre de 2005;9(8):1112-1116; discussion 1117-1118.
148. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* febrero de 1992;55(2 Suppl):582S-585S.

149. Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obes Silver Spring Md.* marzo de 2008;16(3):600-7.
150. Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. *Obes Silver Spring Md.* mayo de 2010;18(5):865-71.
151. Dornfeld LP, Maxwell MH, Waks AU, Schroth P, Tuck ML. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes.* 1985;9(6):381-9.
152. Zhang N, Maffei A, Cerabona T, Pahuja A, Omana J, Kaul A. Reduction in obesity-related comorbidities: is gastric bypass better than sleeve gastrectomy? *Surg Endosc.* abril de 2013;27(4):1273-80.
153. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* julio de 2013;101(1):50-6.
154. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Machado RR, Pareja JC, Chaim EA. Control of hypertension after roux-en-y gastric bypass among obese diabetic patients. *Arq Gastroenterol.* marzo de 2014;51(1):21-4.
155. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. febrero de 2015;65(2):252-6.
156. Taskinen M-R, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* abril de 2015;239(2):483-95.
157. Barakat HA, Carpenter JW, McLendon VD, Khazanie P, Leggett N, Heath J, et al. Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and composition. Possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes.* diciembre de 1990;39(12):1527-33.
158. Li J-F, Lai D-D, Lin Z-H, Jiang T-Y, Zhang A-M, Dai J-F. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* febrero de 2014;24(1):1-11.
159. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de agosto de 2014;(8):CD003641.
160. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 3 de septiembre de 2014;312(9):934-42.
161. Kolovou G, Katsiki N, Pavlidis A, Bilianou H, Goumas G, Mikhailidis DP. Ageing mechanisms and associated lipid changes. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(5):682-9.
162. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg.* agosto de 2012;22(8):1268-75.

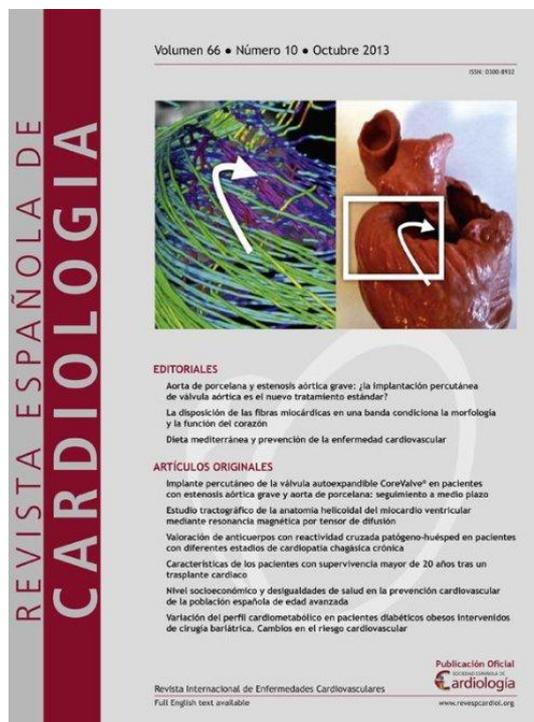
163. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. *Rev Diabet Stud RDS*. Summer-Fall de 2012;9(2-3):82-93.
164. Carswell KA, Belgaumkar AP, Amiel SA, Patel AG. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Gastric Bypass Surgery on Plasma Lipid Levels. *Obes Surg*. abril de 2016;26(4):843-55.

8 . ANEXOS

8.1 PUBLICACIONES

Pedro Pujante, María D. Hellín, Aisa Fornovi, Pablo Martínez Camblor, Mercedes Ferrer, Victoria García-Zafra, Antonio M. Hernández, María D. Frutos, Juan Luján-Monpeán, Javier Tébar. **Variación del perfil cardiometabólico en pacientes diabéticos obesos intervenidos de cirugía bariátrica. Cambios en el riesgo cardiovascular.** Rev Esp Cardiol. 2013;66:812-8.

ISSN 0300-8932. FACTOR DE IMPACTO: 3.342



8.2 LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades de los fármacos hipoglucemiantes disponibles en Europa que deben guiar la elección del tratamiento en pacientes con DM2	16
Tabla 2. Clasificación de la obesidad según el IMC en población adulta	21
Tabla 3. Resumen de las principales hormonas involucradas en la regulación del apetito	33
Tabla 4. Alteraciones asociadas a la obesidad	36
Tabla 5. Criterios de la OMS, NCEP ATP III e IDF para la identificación del síndrome metabólico	37
Tabla 6. Criterios de intervención terapéutica en función del índice de masa corporal	40
Tabla 7. Criterios generales de selección para cirugía bariátrica	48
Tabla 8. Niveles de evidencia. Medicina Basada en la evidencia (MBE)	51
Tabla 9. Grados de recomendación. MBE	52
Tabla 10. Categorización de resultados de pérdida ponderal SEEDO-SECO 2004	66
Tabla 11. Fórmulas empleadas para expresar la pérdida de peso	66
Tabla 12. Criterios de remisión de diabetes mellitus según el consenso de expertos de la ADA	68
Tabla 13. Composición de un complejo multivitamínico y mineral	77
Tabla 14. Clasificación en función del IMC precirugía	84
Tabla 15. Evaluación de los parámetros antropométricos a nivel basal y tras la intervención quirúrgica	86
Tabla 16. Categorización de resultados de pérdida ponderal en función del IMC conseguido, según la SEEDO-SECO 2004 tras la cirugía bariátrica	88
Tabla 17. Categorización de resultados de pérdida ponderal en función del %EPP conseguido, según la SEEDO-SECO 2004 y la clasificación de Baltasar tras la cirugía bariátrica	90
Tabla 18. Evaluación de la necesidad de tratamiento antihipertensivo a nivel basal y tras la intervención quirúrgica	94
Tabla 19. Evaluación de los parámetros del perfil lipídico a nivel basal y tras la intervención quirúrgica	95
Tabla 20. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%EPP \geq 50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%EPP $<$ 50%) a los 5 años de la cirugía. Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal y tras la cirugía.....	105
Tabla 21. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%EPP \geq 50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%EPP $<$ 50%) a los 5 años de la cirugía. Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y tras la cirugía	106

8.3 LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tratamiento farmacológico en DM2 ADA/EASD: recomendaciones generales	15
Figura 2. Variaciones regionales en la prevalencia ajustada por edad de obesidad general y obesidad abdominal en varones y mujeres españoles, 2008-2010 (ENRICA).....	23
Figura 3. Interacciones entre las vías hormonales y neuronales para regular la ingesta alimentaria y la masa grasa corporal	32
Figura 4. Banda gástrica ajustable	54
Figura 5. Gastrectomía vertical	55
Figura 6. Cruce duodenal	57
Figura 7. Bypass gástrico.....	59
Figura 8. Peso perdido tras la intervención quirúrgica	87
Figura 9. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) y pacientes que alcanzan una adecuada pérdida de peso tras la cirugía	89
Figura 10. Evolución de los niveles de glucemia y HbA1c tras la cirugía	92
Figura 11. Evolución de los niveles de glucemia y HbA1c tras la cirugía	92
Figura 12. Evolución de la necesidad de tratamiento antidiabético durante los 5 años posteriores a la cirugía	93
Figura 13. Evolución de las concentraciones de CoLT tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control	97
Figura 14. Evolución de las diferencias entre las medidas de CoLT tras la cirugía	97
Figura 15. Evolución de las concentraciones de c-LDL tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos	99
Figura 16. Evolución de las diferencias entre las medidas de c-LDL tras la cirugía	99
Figura 17. Evolución de las concentraciones de TG tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos	100
Figura 18. Evolución de las diferencias entre las medidas de TG tras la cirugía	101
Figura 19. Evolución de las concentraciones de c-HDL tras la cirugía (línea) y del porcentaje de pacientes (histograma) que cumple o supera el objetivo de control para diabéticos	102
Figura 20. Evolución de las diferencias entre las medidas de c-HDL tras la cirugía	103

8.4 LISTA DE ABREVIATURAS

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists* (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos)

ADA: *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes)

AGL: ácidos grasos libres

BGA: banda gástrica ajustable

CCK: colecistoquinina

CoIT: colesterol total

DBP: derivación biliopancreática

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECR: ensayo clínico randomizado

FDA: *Food Drug Administration* (Gerencia de Alimentos y Medicamentos)

GBA: glucemia basal alterada

GIP: polipéptido inhibitorio gástrico o polipéptido insulínico dependiente de glucosa

GLP-1: *glucagon-like-peptide 1* (péptido similar al glucagón tipo 1)

GVL: gastroplastia vertical laparoscópica

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad)

HTA: hipertensión arterial

HTG: hipertrigliceridemia

IDF: *International Diabetes Federation* (Federación Internacional de Diabetes)

IL-6: interleukina 6

IL-10: interleukina-10

IMC: índice de masa corporal

KCAL: kilocaloría

LDL: *low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad)

MBE: Medicina Basada en la Evidencia

α -MSH: hormona estimulante de alfa-melanocito

NCEP ATP III: *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (Programa Nacional de Educación del Colesterol, Tercer Panel de Tratamiento de Adultos)

NPY/AgRP: neuropéptido Y/péptido relacionado con Agouti

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: proteína C reactiva

PCSK1: prohormona convertasa sutilisina/kexina tipo 1

POMC: pro-opiomelanocortina

PYY: péptido YY

RCV: riesgo cardiovascular

RYGB: bypass gástrico en Y de Roux

SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño

SECO: Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas

SED: Sociedad Española de Diabetes

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SM: síndrome metabólico

TG: triglicéridos

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

%EIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido

%EPP: porcentaje de exceso perdido o porcentaje de sobrepeso perdido