

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA VARIACIÓN A LARGO PLAZO DE
LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS METABÓLICOS
EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA E
INTERVENIDOS MEDIANTE
BYPASS GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO**

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

Programa de doctorado 040 F Cirugía y sus especialidades

Valencia, 2015

AUTOR

Segundo Ángel Gómez Abril

LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES DE TESIS

Prof. Dr. Jose Luis Ponce Marco

Dr Fernando Delgado Gomis

Prof. Dr. Carlos Morillas Ariño

**ESTUDIO DE LA VARIACIÓN A LARGO PLAZO DE
LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS METABÓLICOS
EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA E
INTERVENIDOS MEDIANTE
BYPASS GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO**

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

Programa de doctorado 040 F Cirugía y sus especialidades

Valencia, 2015

AUTOR

Segundo Ángel Gómez Abril

LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES DE TESIS

Prof. Dr. Jose Luis Ponce Marco

Dr Fernando Delgado Gomis

Prof. Dr. Carlos Morillas Ariño

Los directores de la tesis titulada “ESTUDIO DE LA VARIACIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS METABÓLICOS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA E INTERVENIDOS MEDIANTE BYPASS GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO” certifican que D. Segundo Ángel Gómez Abril es el autor de la misma.

Prof. Dr. Jose Luis Ponce Marco

Dr. Fernando Delgado Gomis

Prof. Dr. Carlos Morillas Ariño

A Elisa
A Guillermo, Santiago, Sean y Miguel
A mis padres

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis es el resultado del esfuerzo y trabajo personal del autor y de muchas personas sin las cuales, no hubiera sido posible.

En primer lugar quiero dar las gracias a Elisa, mi mujer. Ella ha sido el apoyo en los momentos difíciles y la colaboración incondicional para poder encontrar el tiempo inexistente para poder realizar este trabajo. Es la mujer de mi vida y estoy feliz de poder compartirla con ella.

A mis hijos. Ellos han sufrido mi ausencia por mi dedicación durante horas interminables y también han ayudado con sus ánimos. Os quiero.

A mis padres. Mi padre, por ser modelo como persona y como médico. Es para mí un orgullo ser su hijo. Mi madre, por haberme inculcado el amor por las cosas bien hechas y por el trabajo y el esfuerzo. A ambos por dar valor a la honestidad en todo lo que se hace. También a mis hermanos.

A Fernando Delgado. Mi Maestro. Sin él esta tesis no existiría. Su insistencia, consejos y ánimos han sido fundamentales para acabar esta tesis. Con él he aprendido cirugía y, tal vez más importante, que el enfermo está por encima de todas las cosas en nuestra labor habitual.

A Carlos Morillas por haberme introducido en el conocimiento de la endocrinología y por sus inestimables consejos para elaborar este trabajo. Admiro su labor, y su actitud ante la vida.

A Jose Luis Ponce por sus consejos y trabajo en esta tesis para conseguir que tuviese un nivel científico y académico adecuado. Gracias por el apoyo para llevar adelante el proyecto.

A Milagros Rocha, cuya aportación a esta tesis ha sido fundamental. Ella me ha enseñado a pensar y a elaborar desde el punto de vista metodológico muchos de los apartados de esta tesis. Al igual que el manejo estadístico de los datos. Quiero agradecerle su colaboración desinteresada.

Quiero expresar mi agradecimiento a los miembros del Servicio de Cirugía del hospital Dr Peset, donde se ha elaborado esta tesis. En especial a mis compañeros y amigos de la sección en la que trabajo a diario. Y sobre todo, dedico esta tesis a D^o Manuel Martínez Abad. Su recuerdo y enseñanzas siguen acompañándome cada día.

Y a todas las personas y amigos que han puesto su granito de arena para que pudiese concluir esta tarea.

A todos ellos, muchas gracias.

Valencia, 5 de febrero de 2015.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-------|
| AGRADECIMIENTOS | ix |
| INDICE GENERAL | xiii |
| LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS | xxiii |
| LISTA DE TABLAS Y FIGURAS | xxvii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| FUNDAMENTOS Y MOTIVACIÓN DE ESTA TESIS | 3 |
| 1. La obesidad como factor de riesgo | 7 |
| 1.1 Definición de Obesidad Mórbida | 9 |
| 1.2 Fisiopatología de la Obesidad..... | 10 |
| 1.2.1 Ingesta de energía | 11 |
| 1.2.2 Metabolismo de los Principios Básicos de la dieta..... | 11 |
| 1.2.3 Gasto energético | 12 |
| 1.3 Repercusiones de la Obesidad | 12 |
| 2. Comorbilidades asociadas a la Obesidad Mórbida | 15 |
| 2.1 Enfermedad Cardiovascular (ECV)..... | 15 |
| 2.2 Dislipemia..... | 17 |
| 2.2.1 Evaluación de parámetros de lípidos | 20 |
| 2.2.1.1 Colesterol total | 21 |
| 2.2.1.2 Colesterol de baja densidad (c-LDL) | 22 |
| 2.2.1.3 Colesterol de alta densidad (c-HDL) | 22 |
| 2.2.1.4 Triglicéridos | 22 |
| 2.2.1.5 Apolipoproteínas | 23 |
| 2.2.1.6 Lipoproteína a | 24 |
| 2.2.2 Objetivos del tratamiento de la dislipemia | 24 |
| 2.3 Hipertensión Arterial (HTA) | 25 |
| 2.4 Cardiopatía Isquémica | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5 Estasis venosa con hipercoagulabilidad | 27 |
| 2.6 Diabetes Mellitus tipo 2 | 28 |
| 2.6.1 Resistencia a la Insulina..... | 29 |
| 2.6.2 Prevalencia y fisiopatología de la DM tipo 2 | 35 |
| 2.6.3 Criterios diagnósticos de DM tipo 2..... | 39 |
| 2.6.4 Objetivos terapéuticos en la DM tipo 2..... | 40 |
| 2.6.5 Tratamiento de la DM tipo 2..... | 41 |
| 2.6.6 Algoritmo terapéutico en DM tipo 2 | 43 |
| 2.7 Síndrome Metabólico (SM) | 44 |
| 2.8 Hepatopatía asociada a la Obesidad | 49 |
| 2.9 Otras alteraciones | 52 |
| 3. Cirugía Bariátrica | 53 |
| 3.1 Indicaciones de Cirugía Bariátrica | 53 |
| 3.2 Comparación de la Cirugía Bariátrica frente al tratamiento médico para la Obesidad Mórbida. Evidencia disponible | 56 |
| 3.2.1 Pérdida ponderal | 57 |
| 3.2.2 Resolución de comorbilidades | 60 |
| 3.2.3 Reducción de la mortalidad..... | 60 |
| 3.2.4 Reducción del gasto sanitario | 61 |
| 3.3 Técnicas de Cirugía Bariátrica | 63 |
| 3.3.1 Técnicas restrictivas..... | 63 |
| 3.3.1.1Gastroplastia Vertical Anillada | 65 |
| 3.3.1.2 Banda Gástrica Ajustable | 65 |
| 3.3.1.3 Gastrectomía Vertical..... | 67 |
| 3.3.2 Técnicas mixtas prevaleciendo la restricción | 71 |
| 3.3.2.1 Bypass Gástrico Laparoscópico | 71 |

| | |
|--|------------|
| 3.3.3 Técnicas mixtas prevaleciendo la malabsorción | 80 |
| 3.3.3.1 Derivación biliopancreática | 81 |
| 3.3.3.2 Cruce duodenal | 82 |
| 4. Efectos de la cirugía bariátrica sobre las comorbilidades asociadas a la Obesidad Mórbida. Efectos metabólicos del bypass gástrico ... | 87 |
| 4.1 Efectos sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 | 88 |
| 4.2 Efectos sobre la HTA | 90 |
| 4.3 Efectos sobre la dislipemia | 92 |
| 4.4 Efectos sobre el SAOs/SAHS | 93 |
| 4.5 Efectos sobre el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) | 93 |
| 4.6 Efectos sobre otras comorbilidades | 95 |
| 4.7 Efectos sobre la calidad de vida | 96 |
| 4.8 Repercusiones a largo plazo: nutricionales y micronutrientes | 97 |
| II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS | 101 |
| 1. Hipótesis de trabajo..... | 103 |
| 2. Objetivos..... | 104 |
| III. MATERIAL Y MÉTODO | 107 |
| 1. Población de pacientes | 109 |
| 1.1 Periodo de estudio | 109 |
| 1.2 Criterios de inclusión..... | 109 |
| 1.3 Criterios de exclusión..... | 110 |
| 1.4 Nuestra población de pacientes..... | 111 |
| 1.5 Selección de pacientes en endocrinología..... | 111 |
| 1.6 Estudio preoperatorio..... | 114 |
| 1.7 Pérdida de peso preoperatoria..... | 117 |
| 1.8 Protocolo de ingreso hospitalario para la intervención | 119 |

| | |
|--|------------|
| 1.9 Seguimiento postoperatorio | 122 |
| 1.10 Recogida de datos | 124 |
| 2. Material | 125 |
| 2.1 Material quirúrgico..... | 125 |
| 2.1.1 Mesa de quirófano..... | 125 |
| 2.1.2 Monitor | 125 |
| 2.1.3 Cámara | 126 |
| 2.1.4 Fuente de luz..... | 127 |
| 2.1.5 Insuflador | 128 |
| 2.1.6 Óptica de laparoscopia | 130 |
| 2.1.7 Creación de neumoperitoneo | 132 |
| 2.1.8 Trócares de acceso a cavidad | 133 |
| 2.1.9 Sistema de irrigación-aspiración | 134 |
| 2.1.10 Instrumental de tracción, disección y corte | 135 |
| 2.1.11 Separador | 136 |
| 2.1.12 Sistemas de sutura..... | 137 |
| 2.1.13 Fuentes de energía | 138 |
| 2.1.14 Otros instrumentales | 140 |
| 2.2 Técnica quirúrgica..... | 141 |
| 2.2.1 Primer tiempo: Realización del pie de asa | 143 |
| 2.2.2 Segundo tiempo | 147 |
| 2.2.2.1 Confección de la gastroplastia | 147 |
| 2.2.2.2 Anastomosis gastroyeyunal | 149 |
| 3. Variables a estudio | 152 |
| 3.1 Parámetros antropométricos determinados | 152 |
| 3.2 Parámetros relacionados con la intervención quirúrgica | 154 |

| | |
|--|------------|
| 3.3 Parámetros bioquímicos | 155 |
| 3.3.1 Valoración de factores de riesgo cardiovascular..... | 156 |
| 3.3.1.1 Metabolismo hidrocarbonado | 156 |
| 3.3.1.2 Perfil lipídico | 161 |
| 3.3.1.3 Factores de RCV emergentes | 163 |
| 3.3.1.3 Marcador de estado inflamatorio..... | 166 |
| 3.3.2 Parámetros de afectación hepática..... | 167 |
| 3.3.3 Repercusiones como técnica malabsortiva..... | 170 |
| 3.3.3.1 Marcadores nutricionales | 170 |
| 3.3.3.2 Metabolismo férrico y sus depósitos | 173 |
| 3.3.3.3 Ácido fólico y vitamina B12 | 176 |
| 3.3.3.4 Metabolismo fosfo-cálcico. Magnesio | 177 |
| 4. Método | 182 |
| 4.1 Programa estadístico | 182 |
| 4.2 Estimación del tamaño muestral..... | 182 |
| 4.3 Determinación de los parámetros..... | 183 |
| 4.4 Estadística descriptiva. Cálculo de los resultados | 184 |
| 4.5 Objetivo principal. Análisis estadístico | 185 |
| 4.6 Objetivos secundarios. Análisis estadístico | 187 |
| 4.7 Citas bibliográficas | 197 |
| IV. RESULTADOS..... | 199 |
| 1. Nuestra población de pacientes..... | 201 |
| 2. Resultados postoperatorios inmediatos. Morbimortalidad | 203 |
| 2.1 Resultados intraoperatorios | 203 |
| 2.2 Resultados postoperatorios | 205 |
| 3. Parámetros antropométricos..... | 207 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.1 | Peso e IMC | 207 |
| 3.2 | %SPP..... | 208 |
| 4. | Parámetros de metabolismo hidrocarbonado | 211 |
| 4.1 | Parámetros bioquímicos | 211 |
| 4.2 | Influencia sobre la Resistencia a la Insulina (RI) | 217 |
| 4.3 | Influencia sobre la Diabetes Mellitus tipo 2..... | 218 |
| 5. | Parámetros de perfil lipídico..... | 220 |
| 5.1 | Parámetros bioquímicos | 220 |
| 5.2 | Influencia sobre la dislipemia..... | 227 |
| 6. | Factores de riesgo cardiovascular emergentes | 231 |
| 7. | Marcador de estado inflamatorio de baja intensidad | 234 |
| 8. | Parámetros de afectación hepática..... | 236 |
| 9. | Parámetros de estado nutricional | 241 |
| 10. | Parámetros de micronutrientes..... | 245 |
| 10.1 | Metabolismo del hierro y sus depósitos | 247 |
| 10.2 | Ácido fólico y vitamina B12 | 247 |
| 10.3 | Magnesio..... | 248 |
| 10.4 | Metabolismo fosfo-cálcico..... | 248 |
| 11. | Hipertensión Arterial (HTA) y SAHS..... | 254 |
| 12. | Síndrome Metabólico..... | 255 |
| 12.1 | Glucemia | 256 |
| 12.2 | Colesterol HDL..... | 256 |
| 12.3 | Triglicéridos..... | 257 |
| 12.4 | HTA..... | 258 |
| 12.5 | Síndrome Metabólico | 259 |

| | |
|--|-----|
| 13. Estudio de los pacientes “obesos sanos” sin Síndrome Metabólico). Comparación con pacientes “Obesos Patológicos” | 264 |
| 13.1 Estudio de los pacientes “Obesos Sanos” | 265 |
| 13.2 Comparación con los “Obesos patológicos” | 268 |
| 13.2.1 Parámetros antropométricos | 268 |
| 13.2.2 Parámetros metabólicos..... | 270 |
| 14. Pacientes con fracaso de pérdida de peso | 274 |
| 14.1 Parámetros antropométricos..... | 275 |
| 14.2 Parámetros metabólicos | 276 |
| 15. Comparación de pacientes con fracaso de pérdida de peso frente a pacientes con pérdida de peso adecuada | 280 |
| 15.1 Parámetros antropométricos..... | 280 |
| 15.2 Parámetros metabólicos..... | 282 |
| 16. Correlaciones entre parámetros y pérdida de peso | 286 |
| 17. Correlaciones entre parámetros basales y el peso a los 5 años de la intervención | 290 |
| 18. Correlación entre la variación de la resistencia a la Insulina y la variación de los parámetros bioquímicos | 293 |
| 19. Estudio de los valores basales de ferritina y C3 | 296 |
| V. DISCUSIÓN | 299 |
| 1. Parámetros de metabolismo hidrocarbonado | 301 |
| 2. Parámetros de perfil lipídico | 327 |
| 3. Factores de riesgo cardiovascular emergentes | 343 |
| 4. Parámetro de estado inflamatorio de baja intensidad | 351 |
| 5. HTA y SAHS | 358 |
| 6. Parámetros de afectación hepática | 360 |

| | |
|--|------------|
| 7. Parámetros de estado nutricional y micronutrientes | 363 |
| 8. Síndrome Metabólico y estudio de pacientes “obesos sanos” | 371 |
| 9. Parámetros antropométricos y estudio de pacientes con fracaso ponderal | 385 |
| 10. Morbimortalidad | 403 |
| 11. Estudio de correlaciones | 405 |
| 12. Estudio de ferritina y C3..... | 415 |
| 13. Expectativas después de la cirugía | 422 |
| 14. Comentario final | 425 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 427 |
| VII. ANEXOS | 433 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA..... | 437 |

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

| | |
|-------------|---|
| % SPP: | Porcentaje de Sobrepeso Perdido |
| 5-OH-vit D: | 5-hidroxi-vitamina D |
| ADA: | Asociación Americana para la Diabetes |
| ApoA1: | Apolipoproteína A1 |
| ApoB: | Apolipoproteína B |
| BGA: | Banda Gástrica Ajustable |
| C3: | Fracción C3 del complemento |
| Ca: | Calcio |
| c-HDL: | Colesterol de alta densidad (HDL) |
| c-LDL: | Colesterol de baja densidad (LDL) |
| CT: | Colesterol Total |
| DM tipo 2: | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| ECV: | Enfermedad Cardiovascular |
| ERGE: | Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico |
| FA: | Fosfatasa Alcalina |
| Fe: | Hierro sérico |
| GAA: | Glucemia Alterada en Ayunas |
| GGT: | Gamma Glutamyl Transferasa |
| GLP-1: | Péptido similar al glucagón 1 (Glucagon Like Peptide 1) |
| GOT: | Transaminasa Oxalacética Glutámica |
| GPT: | Glutamato Piruvato Transaminasa |
| HBPM: | Heparina de Bajo Peso Molecular |
| HGNA: | Hígado Graso No Alcohólico |
| HP: | Helicobacter Pylori |
| HTA: | Hipertensión Arterial |
| IAM: | Infarto Agudo de Miocardio |

| | |
|-----------------|---|
| IDF: | Federación Internacional de Diabetes |
| IG: | Intolerancia a la glucosa |
| IMC: | Índice Masa Corporal |
| ISTR: | Índice de Saturación de Transferrina |
| LDH: | Lactato Deshidrogenasa |
| Lp(a): | Lipoproteína a |
| Mg: | Magnesio |
| OM: | Obesidad Mórbida |
| PCR us: | PCR ultrasensible |
| PCR: | Proteína C Reactiva |
| PTH: | Parthormona |
| RBP: | Proteína Fijadora de Retinol |
| RCV: | Riesgo Cardiovascular |
| RI: | Resistencia a la Insulina |
| SAHS/SAOS: | Síndrome de Apnea/Hipoventilación del Sueño |
| SHBG: | Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales |
| SM: | Síndrome Metabólico |
| TG: | Triglicéridos |
| TEP: | Tromboembolismo Pulmonar |
| TNF- α : | Factor de Necrosis Tumoral α |
| IL-6: | Interleucina-6 |
| TVP: | Trombosis Venosa Profunda |
| Vit B12: | Vitamina B12 |
| VLCD: | Dieta de Muy Bajo Contenido Calórico |

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

LISTA DE TABLAS:

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Clasificación de la Obesidad de acuerdo al IMC | 10 |
| Tabla 2. Análisis tipo de un sobre de 40 g. de Modifast® | 112 |
| Tabla 3. Análisis tipo de un sobre de 54 g. de Optifast® | 113 |
| Tabla 4. Composición de un complejo multivitamínico y mineral | 123 |
| Tabla 5. Valoración de los resultados de la Cirugía Bariátrica de acuerdo al %SPP perdido o al IMC final alcanzado | 153 |
| Tabla 6. Diagnóstico de DM tipo 2, Intolerancia hidrocabonada o a la Glucosa, Glucemia Alterada en Ayunas e hiperinsulinismo (cifras de glucemia en mg/dl y de insulinemia en μ U/ml) | 159 |
| Tabla 7. Incidencias intraoperatorias durante la realización de bypass gástrico laparoscópico | 204 |
| Tabla 8. Procedimientos asociados durante la realización de bypass gástrico laparoscópico | 205 |
| Tabla 9. Complicaciones postoperatorias después de la realización de bypass gástrico laparoscópico | 206 |
| Tabla 10. Evaluación de parámetros antropométricos (peso, IMC y %SPP) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 207 |
| Tabla 11. Evaluación de los parámetros del metabolismo hidrocabonado y marcadores indirectos de resistencia a la insulina a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 211 |
| Tabla 12. Evaluación de la resistencia a la insulina en el momento basal y a los 5 años | 217 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 13. Evaluación de la DM tipo 2 y GAA en el momento basal y a los 5 años | 219 |
| Tabla 14. Evaluación de los parámetros del perfil lipídico a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 220 |
| Tabla 15. Evaluación de la hipercolesterolemia en el momento basal y a los 5 años..... | 228 |
| Tabla 16. Evaluación de las fracciones de colesterol en el momento basal y a los 5 años..... | 229 |
| Tabla 17. Evaluación de la hipertrigliceridemia en el momento basal y a los 5 años | 230 |
| Tabla 18. Evaluación de factores de RCV emergentes. Lipoproteína a y homocisteína a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 231 |
| Tabla 19. Evaluación de PCR ultrasensible (PCRus) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 234 |
| Tabla 20. Evaluación de los parámetros de afectación hepática a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 236 |
| Tabla 21. Evaluación de los parámetros nutricionales a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 241 |
| Tabla 22. Evaluación de los parámetros de micronutrientes a nivel basal y después de la intervención quirúrgica | 246 |
| Tabla 23. Tabla de contingencia del parámetro glucemia del SM..... | 256 |
| Tabla 24. Tabla de contingencia del parámetro c-HDL del SM..... | 257 |
| Tabla 25. Tabla de contingencia del parámetro triglicéridos (TG) del SM | 258 |
| Tabla 26. Tabla de contingencia del parámetro HTA del SM..... | 259 |
| Tabla 27. Tabla de contingencia de SM | 260 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 28. Evaluación de los principales parámetros del metabolismo hidrocarbonado, marcadores indirectos de resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica a nivel basal y después de la intervención quirúrgica en pacientes Obesos Sanos | 266 |
| Tabla 29. Comparación entre pacientes Obesos con SM y pacientes “obesos sanos” (sin SM). Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal (peso, IMC y %SPP) y después de la intervención quirúrgica | 269 |
| Tabla 30. Comparación entre pacientes Obesos con SM y pacientes “obesos sanos” (sin SM). Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y después de la intervención quirúrgica | 272 |
| Tabla 31. Evaluación de parámetros antropométricos (IMC y %SPP) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica en pacientes con %SPP inferior a 50% | 275 |
| Tabla 32. Evaluación de los principales parámetros del metabolismo hidrocarbonado, marcadores indirectos de resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica y estado de inflamación crónica a nivel basal y después de la intervención quirúrgica en pacientes con %SPP inferior a 50% | 277 |
| Tabla 33. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%SPP>50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%SPP<50%). Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal (peso, IMC y %SPP) y después de la intervención quirúrgica | 281 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 34. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%SPP>50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%SPP<50%). Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y después de la intervención quirúrgica | 284 |
| Tabla 35. Resumen de los modelos resultantes de la regresión lineal multivariante..... | 288 |
| Tabla 36. Coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante | 289 |
| Tabla 37. Resumen del modelo resultante de la regresión lineal multivariante..... | 292 |
| Tabla 38. Coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante | 292 |
| Tabla 39. Resumen del modelo resultante de la regresión lineal multivariante..... | 294 |
| Tabla 40. Coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante | 294 |
| Tabla 41. Comparación entre pacientes con valores basales de ferritina superior a la media (70,9 ng/ml) y pacientes con valores inferiores a la media. Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal | 297 |

LISTA DE FIGURAS:

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Banda gástrica ajustable..... | 65 |
| Figura 2. Gastrectomía tubular | 68 |
| Figura 3. Bypass gástrico..... | 72 |
| Figura 4. Técnicas mixtas malabsortivas. Izquierda: Cruce duodenal. Derecha: Derivación biliopancreática de Scopinaro | 83 |
| Figura 5. Mesa quirúrgica adaptada | 125 |
| Figura 6. Monitor de laparoscopia colocado en la torre de laparoscopia, que incluye insuflador, fuente de luz y cámara..... | 126 |
| Figura 7. Cámara de laparoscopia..... | 127 |
| Figura 8. Cable de luz | 128 |
| Figura 9. Insuflador de gas | 130 |
| Figura 10. Ópticas empleadas en el bypass gástrico. Óptica de 0 grados (superior) y de 30 grados (inferior) | 131 |
| Figura 11. Aguja de insuflación de neumoperitoneo (Veress) | 132 |
| Figura 12. Trócares de laparoscopia | 134 |
| Figura 13. Tubo de aspiración-irrigación..... | 135 |
| Figura 14. Instrumental de trabajo laparoscópico | 136 |
| Figura 15. Porta-agujas para sutura manual laparoscópica | 137 |
| Figura 16. Endograpadoras. Mango universal (izquierda). Cargas de diferente profundidad (derecha)..... | 138 |
| Figura 17. Bisturí armónico basado en ultrasonidos..... | 139 |
| Figura 18. Drenaje Jackson-Pratt | 140 |

| | |
|--|-----|
| Figura 19. Colocación del paciente para la realización de bypass gástrico laparoscópico. Postura de anti-Trendelenburg (izquierda). Soporte para mantener al paciente sin desplazamientos (derecha) | 141 |
| Figura 20. Colocación del equipo quirúrgico. Primera parte: el cirujano se coloca a la derecha del paciente con la mesa sin inclinación (izquierda). Segunda parte: el cirujano se coloca entre las piernas con la mesa en anti-Trendelenburg (derecha) | 142 |
| Figura 21. Ubicación de las seis puertas de trabajo (ver texto) | 143 |
| Figura 22. Sección de asa yeyunal a unos 80-90 cm de ángulo de Treitz con endograpadora..... | 144 |
| Figura 23. Realización de agujero en asa aferente para marcar punto de anastomosis yeyuno-yeyunal..... | 144 |
| Figura 24. Anastomosis yeyuno-yeyunal látero-lateral con endograpadora con carga vascular (grapas con altura de 2,5 mm)..... | 145 |
| Figura 25. Cierre de ojal de entrada de anastomosis látero-lateral con sutura continua reabsorbibles..... | 146 |
| Figura 26. Cierre ojal entre mesos de intestino delgado con sutura continua irreabsorbible..... | 147 |
| Figura 27. Disección de curvatura menor con bisturí armónico..... | 148 |
| Figura 28. Confección del reservorio gástrico. Sección transversal con carga de 45 mm (izquierda). Sección longitudinal con carga de 60 mm (derecha)..... | 149 |
| Figura 29. Confección de anastomosis gastro-yeyunal con endograpadora mecánica..... | 150 |
| Figura 30. Bypass gástrico. Montaje final | 151 |
| Figura 31. Modificaciones de los parámetros antropométricos con la | |

| | |
|---|-----|
| intervención quirúrgica (I) | 209 |
| Figura 32. Modificaciones de los parámetros antropométricos con la intervención quirúrgica (II) | 210 |
| Figura 33. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (I) | 214 |
| Figura 34. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (II) | 215 |
| Figura 35. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (III) | 216 |
| Figura 36. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (I) | 224 |
| Figura 37. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (II) | 225 |
| Figura 38. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (III) | 226 |
| Figura 39. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (IV) | 227 |
| Figura 40. Modificaciones de los Factores de RCV emergentes con la intervención quirúrgica..... | 233 |
| Figura 41. Modificaciones de PCR ultrasensible con la intervención quirúrgica | 235 |
| Figura 42. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (I) | 238 |

| | |
|---|-----|
| Figura 43. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (II) | 239 |
| Figura 44. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (III) | 240 |
| Figura 45. Modificaciones de los parámetros nutricionales con la intervención quirúrgica (I) | 243 |
| Figura 46. Modificaciones de los parámetros nutricionales con la intervención quirúrgica (II) | 244 |
| Figura 47. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (I) | 249 |
| Figura 48. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (II) | 250 |
| Figura 49. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (III) | 251 |
| Figura 50. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (IV) | 252 |
| Figura 51. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (V) | 253 |
| Figura 52. Presencia (%) de criterios de SM en el global de pacientes del estudio. Comparación entre el nivel basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica | 261 |
| Figura 53. Presencia (%) de criterios de SM en los pacientes con SM al inicio del estudio. Comparación entre el nivel basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica | 262 |

Figura 54. Presencia (%) de criterios de SM en el global de los pacientes con SM al inicio del estudio. Evolución en los diferentes momentos del seguimiento.....263

Figura 55. Correlación bivalente entre el %SPP a 5 años y el % de variación entre los niveles basales y los niveles a 5 años de C3, triglicéridos y PCR ultrasensible287

Figura 56. Correlación bivalente entre el Peso a 5 años y los niveles basales de ferritina y GPT291

I. INTRODUCCIÓN

FUNDAMENTOS Y MOTIVACIÓN DE ESTA TESIS

La Obesidad es ya uno de los mayores problemas de salud pública en los países occidentales y se prevé que en un futuro cercano sea una verdadera epidemia. La naturaleza de este problema no es estética, como es habitual que se valore en nuestro entorno social. Tiene un sinfín de repercusiones. Empezando por las comorbilidades metabólicas que la acompañan, las complicaciones osteoarticulares que desencadena o simplemente el rechazo social que muchas veces genera. Todo ello sumado, da lugar a una pérdida importante de esperanza de vida y de la calidad de la misma.

La consecuencia fundamental de la Obesidad y que provoca el mayor riesgo de morbilidad y, sobre todo de mortalidad, es el riesgo cardiovascular. Alteraciones como la dislipemia, la diabetes mellitus o la HTA, acompañantes frecuentes del paciente obeso y que asociadas conforman el síndrome metabólico, provocan un daño vascular que a la larga puede aumentar el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Por otro lado, la cirugía bariátrica, desarrollada en sus fundamentos entre los años 60 y 90 del siglo XX y que, con la aparición de la laparoscopia ha experimentado una eclosión espectacular, ha surgido como una alternativa terapéutica válida para estos pacientes.

En nuestro hospital, en la década de los 90 del siglo pasado, aumentó el número de pacientes atendidos por Obesidad Mórbida en el

Servicio de Endocrinología. Tras constatar el fracaso del tratamiento médico, solicitaron la colaboración de nuestro servicio y su incorporación a la realización de cirugía bariátrica. Nuestro grupo de trabajo había sido pionero en el desarrollo y la aplicación de las técnicas laparoscópicas. La primera colecistectomía laparoscópica realizada en un centro de la Sanidad Pública en España se hizo en el Hospital Dr Peset de Valencia en 1990.

Dado el elevado riesgo postoperatorio que en aquel momento presentaban las técnicas mixtas por vía laparotómica y la alta tasa de fracasos de la gastroplastia vertical anillada, decidimos iniciar nuestra experiencia mediante la colocación de bandas gástricas por laparoscopia. En 1997 se realizó la primera cirugía bariátrica laparoscópica con la colocación de una banda gástrica laparoscópica en un paciente obeso mórbido. En estos años y tras la revisión de los resultados a medio plazo de esta técnica, se evidencia que presentaba una alta tasa de fracasos, por lo que decidimos abandonarla como indicación en nuestros pacientes.

Es en 2001 cuando se realiza el primer bypass gástrico laparoscópico. Tras un análisis inicial, comprobamos los buenos resultados obtenidos en los pacientes intervenidos. Éstos, no sólo pierden un porcentaje muy importante del sobrepeso a largo plazo, sino que existe una mejora sustancial en su calidad de vida.

Sin embargo, el objetivo final de toda intervención bariátrica no es únicamente la pérdida de peso. En nuestra opinión, éste es un objetivo

secundario, ya que el principal es mejorar el riesgo cardiovascular de estos pacientes y, por añadidura, su esperanza de vida.

Esto se consigue mejorando la HTA, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes o diabetes mellitus) o la dislipemia como elementos formadores del síndrome metabólico. Estas entidades metabólicas tienen un reflejo bioquímico que se puede medir en sangre (glucemia, insulinemia, niveles de triglicéridos o de lipoproteínas de colesterol...) o en la exploración física con la toma de Presión Arterial mediante esfigmomanómetro.

Los cambios ponderales a largo plazo, producidos después del bypass gástrico están bien estudiados, pero falta ver la evolución de estos parámetros bioquímicos más allá de los dos primeros años de la intervención.

Nuestro objetivo al realizar esta tesis es evaluar la variación de estos parámetros (especialmente los denominados metabólicos) entre el estado basal del paciente (al principio del tratamiento) y después de la intervención. Y fundamentalmente, si esta variación se mantiene a largo plazo, es decir, a los cinco años de la intervención.

No se trata de evaluar a los pacientes diabéticos o dislipémicos, si no de evaluar a la cohorte completa de pacientes intervenidos entre dos momentos de tiempo y valorar si existe un beneficio metabólico que se

mantiene a largo plazo y que redundará en un menor riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Si logramos mejorar el estado metabólico de nuestros pacientes y, además, esta mejora se mantiene a largo plazo, no sólo estamos mejorando su calidad de vida, sino que estaremos dándoles años de esperanza y de calidad de vida por la reducción del riesgo cardiovascular.

1.- LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO

La obesidad mórbida es una entidad con una gran repercusión social y cultural y se la considera en la actualidad como la epidemia del siglo XXI. Es una enfermedad crónica e incurable, invalidante y con un alto coste humano, social y económico.

Actualmente se considera que un tercio de la población occidental padece obesidad en algún grado. Cuando la obesidad sobrepasa ciertos límites, las consecuencias pueden ser devastadoras¹. El sobrepeso es más frecuente en varones y la obesidad en mujeres. La obesidad es más frecuente en ambientes urbanos y en niveles socio-económicos bajos. En Estados Unidos un 5% de los adultos tiene un IMC superior a 40 kg/m² (son obesos mórbidos) y se estima que la obesidad provoca unas 300.000 muertes anuales, cerca ya del tabaco como primera causa de muerte en la población general². En Europa, la prevalencia media de obesidad es de 15'25 % para hombres y 17 % para mujeres³. En España, según el Documento de Consenso publicado por la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad en 2000, un 38% de la población adulta presenta sobrepeso y un 14,5% obesidad⁴. En un estudio reciente de 2010, realizado en la Comunidad Valenciana, se recoge una tasa de Obesidad (IMC>30 kg/m²) del 25% y de Obesidad Mórbida (IMC>40 kg/m²) del 1.8%-⁵. Estos datos son tremendamente preocupantes, ya que muestran un aumento progresivo de las tasas de prevalencia de obesidad. Por ejemplo, en nuestro país ha habido un incremento porcentual del 47% entre 1987 y

1995 y este aumento se ha producido tanto en varones como en mujeres, ha afectado a todos los grupos de edad y ha sido más manifiesto a mayor edad y en personas con bajo nivel de instrucción^{6,7}.

En la actualidad se reconoce que el sobrepeso y la obesidad constituyen un importante problema de Salud Pública en la sociedad occidental, ya que es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Es en sí misma un factor de riesgo para la población, ya que influye en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades. Además de las metabólicas (hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia), favorece o agrava la presencia de asma, Síndrome de Apnea e Hipoventilación del sueño, patología osteoarticular o incluso cáncer, lo que contribuye a reducir la esperanza de vida, empeora su calidad y limita la actividad física, provocando graves problemas de autoestima, dificultando las relaciones sociales, laborales y sexuales.

En esta repercusión influyen tres factores: el grado de obesidad, el tiempo de evolución de la obesidad y la edad del individuo. Es decir, a mayor grado de obesidad, más edad y más tiempo de evolución de la obesidad, mayor es el riesgo de padecer enfermedades asociadas a la obesidad y más severas son las complicaciones provocadas por éstas.

De acuerdo a los estudios con niveles de evidencia altos disponibles hasta ahora se sugiere que, por ahora, sólo la cirugía bariátrica puede

brindar una respuesta efectiva a largo plazo en la mayoría de pacientes con Obesidad Mórbida⁸.

1.1 Definición de Obesidad Mórbida

La obesidad se define como un acumulo excesivo de grasa corporal, que se traduce en un aumento del peso corporal. Desde el punto de vista de la Salud Pública es interesante considerar la relación existente entre composición corporal-adiposidad y la morbi-mortalidad a largo plazo.

Para poder evaluar el grado de Obesidad que presenta un paciente, se emplea el Índice de Masa Corporal (IMC) que es un índice de peso relativo normalizado para la altura del sujeto. Es una fórmula que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla expresado en metros.

$$\text{IMC} = \text{Peso en Kg} / (\text{Talla en metros})^2$$

Se considera normopeso cuando la persona presenta un IMC entre 20 y 25 Kg/m². Cuando el IMC es superior a 30 Kg/m² el paciente padece obesidad. Existe un estándar internacional por el que se define la obesidad mórbida como un estado patológico en el que el paciente presenta un IMC igual o superior a 40 Kg/m².

De esta forma, podemos clasificar la Obesidad de acuerdo al IMC, ya que es el valor que mejor correlación tiene con el porcentaje de grasa

corporal. Emplearemos la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) en 1996 (Tabla 1)⁹.

Tabla 1. Clasificación de la Obesidad de acuerdo al IMC

| IMC (Kg/m²) | TIPO DE OBESIDAD |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 20-25 | Normopeso |
| 25-27,5 | Sobrepeso tipo I |
| 27,5 – 30 | Sobrepeso tipo II |
| 30 – 35 | Obesidad tipo I |
| 35 – 40 | Obesidad tipo II |
| 40 – 50 | Obesidad tipo III o Mórbida |
| > 50 | Obesidad tipo IV o Extrema |

1.2 Fisiopatología de la Obesidad¹

La obesidad es una entidad crónica y multifactorial, resultante de la interacción de causas ambientales con el genotipo individual. Es el resultado de una acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Como ya hemos reflejado, existe un incremento progresivo de la Obesidad en Occidente. Dicho aumento, próximo a ser una pandemia, no se puede explicar únicamente por causas genéticas, por lo que debemos considerar factores como el cambio de estilo de vida, el sedentarismo y el aumento calórico de la ingesta como responsables de dicho aumento.

En la fisiopatología de la Obesidad debemos diferenciar tres aspectos:

1.2.1 Ingesta de Energía

El peso corporal se mantiene estable pese a la ingesta de más de un millón de kilocalorías anuales. Sin embargo, un incremento diario de 50 kilocalorías extra puede provocar una ganancia de 2 kg de peso al año. En los obesos existe una tendencia a subestimar la ingesta calórica diaria, por lo que un desequilibrio en esta percepción podría influir en el desarrollo de la obesidad.

1.2.2 Metabolismo de los Principios Básicos de la dieta

Los nutrientes siguen la vía metabólica de la oxidación para obtener energía o destinarse al almacenamiento. El alcohol es el primer nutriente que se metaboliza, seguido por hidratos de carbono, proteínas y grasas, que son las últimas en metabolizarse y que tienen una alta capacidad de almacenamiento.

Cuando la ingesta de hidratos de carbono es alta y se asocia a una ingesta de grasas, el organismo extrae la energía de los primeros y destina las grasas al almacenamiento. El incremento del cociente grasas/hidratos de carbono en la dieta puede ser el responsable del aumento de peso, más que un aumento del aporte energético total.

En cuanto a los hidratos de carbono, aquellos con mayor índice glucémico (arroz, pan, pasta, cereales refinados...) se asocian a mayor

tasa de liberación de glucosa y también de resistencia a la insulina y, por tanto, a una mayor predisposición a la diabetes tipo 2. Los de menor índice glucémico (verduras, cereales integrales, frutas) proporcionan mayor saciedad, menor aporte calórico y facilitan la oxidación de las grasas. Finalmente, decir que la ingesta de bebidas azucaradas tiene un impacto demoledor en la obesidad, afectando especialmente a la población infantil¹.

1.2.3 Gasto Energético

El gasto energético se divide en tres partes. El gasto energético en reposo representa el 60% del total y es poco modificable. En segundo lugar, la termogénesis resultante del metabolismo de los alimentos, que supone un 10% del total. En último lugar, la actividad física habitual representa hasta un 30% del total y es la más susceptible de ser modificada.

1.3 Repercusiones de la Obesidad

La Obesidad Mórbida (OM) es una entidad que disminuye la esperanza de vida y aumenta la tasa de muerte súbita y global (frente a sujetos de la misma edad y peso normal).

Se sabe que la Obesidad Mórbida acorta la esperanza de vida en unos 10 años, mientras que la obesidad simple la acorta entre 5 y 7 años. Se ha demostrado que la mortalidad es 12 veces superior en hombres de 25 a 34 años con Obesidad Mórbida respecto a hombres sanos de la misma edad¹⁰. Por ejemplo, un varón de 22 años obeso mórbido tiene una

reducción de su esperanza de vida en un 22%, lo que representa una pérdida de unos 12 años de vida¹¹.

El riesgo de mortalidad se incrementa a partir de un valor de IMC de 27'8 kg/m² para los hombres y de 27'3 kg/m² para las mujeres. IMC superiores a 31'1 kg/m² en los hombres y 32'3 en las mujeres se asocian con una mayor mortalidad por todas las causas. La tasa de mortalidad general se duplica para IMC superiores a 35 y se triplica cuando se supera la Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)¹². El riesgo de muerte prematura también se incrementa en los pacientes obesos y está directamente relacionada con el aumento de peso. El riesgo de muerte precoz es extremo cuando el peso duplica el peso ideal o cuando el sobrepeso (peso actual – peso ideal) supera los 50 kg¹⁰.

El exceso de peso agrava el riesgo cardiovascular, de tal forma que aquellos pacientes varones, sin factores de riesgo cardiovascular y con IMC de 30 kg/m² tienen un riesgo de mortalidad 1.5 veces superior al de pacientes con normopeso. En IMC de 35 este riesgo se triplica¹³.

Recientemente se ha publicado un trabajo que analizaba los resultados de 20 estudios prospectivos de varios países que comparaban la mortalidad entre pacientes con obesidad mórbida (IMC entre 40 y 59,9) y pacientes con normopeso. Encuentran que los pacientes con OM presentan mayor mortalidad (casi el triple) debida a enfermedad cardíaca, diabetes o cáncer. Además tenían una esperanza de vida menor, llegando hasta los 13,7 años de pérdida en IMC por encima de 55¹⁴.

En cuanto al coste económico de la obesidad, algunos autores han estimado que su coste directo en los países desarrollados puede representar alrededor del 5% del gasto sanitario, a lo que habría que añadir los costes derivados del consumo de productos de adelgazamiento, consultas médicas y enfermedades concomitantes. La obesidad supone un coste anual de 70 billones de dólares americanos y se gastan tan sólo unos 34 millones en investigación sobre este tema, es decir, unas 2000 veces menos¹⁵.

2.- COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA

Como ya hemos dicho, la obesidad mórbida se asocia a una serie de alteraciones conocidas como comorbilidades, que afectan a varios sistemas: cardiovascular, respiratorio, endocrinometabólico, osteoarticular, psicológico, social o incluso un riesgo elevado de desarrollo de cáncer. Al igual que ocurre con la obesidad, estamos asistiendo a un incremento progresivo y preocupante de todas ellas y especialmente de la diabetes¹⁶.

Estas comorbilidades (en especial las cardiovasculares y las endocrinometabólicas) son las que condicionan el aumento del riesgo de mortalidad de estos pacientes. Las más destacadas son: dislipemia; HTA; cardiopatía isquémica; resistencia a la insulina y diabetes mellitus. La asociación de la obesidad mórbida con varias de ellas conforma el síndrome metabólico que es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad.

2.1 Enfermedad CardioVascular (ECV)

La Enfermedad CardioVascular (ECV) debida a arteriosclerosis de la pared vascular arterial es la causa principal de mortalidad precoz y de pérdida de años de vida en Europa, y se encuentra en aumento en los países occidentales¹⁷. Las causas de la ECV son multifactoriales. Muchos de estos factores se relacionan con el estilo de vida, como el tabaco, la ausencia de ejercicio físico, los hábitos dietéticos y son, por ello,

modificables. Otros factores modificables son la presión arterial elevada, la diabetes tipo 2 y las dislipemias. Los no modificables son la edad y el género masculino.

El riesgo de ECV en los pacientes afectados por la Obesidad se ve elevado por la asociación a dislipemia, Hipertensión Arterial (HTA), cardiopatía isquémica, DM tipo 2 y estasis venosa con hipercoagulabilidad.

Disponemos de suficientes evidencias en la actualidad, que ponen de manifiesto la relación directa existente entre el exceso de peso corporal y la mortalidad de origen cardiovascular¹⁸. La aceptación de la obesidad como factor de riesgo cardiovascular independiente o asociado, estaría sometido a una serie de consideraciones, siendo un posible factor determinante la edad del sujeto¹⁹. Frente a estudios epidemiológicos que sugieren que el riesgo cardiovascular vendría determinado por la alta frecuencia con la que se asocia a otros factores de riesgo, como HTA, hiperlipoproteinemia, hiperglucemia, resistencia insulínica y sedentarismo, existen otros que concluyen que se trata de un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, al menos para hombres menores de 40 años²⁰. Esta última consideración es muy importante, ya que supone que, los llamados “obesos sanos”, es decir, sin factores de riesgo cardiovascular presentes, también tienen un riesgo de ECV elevado simplemente por el hecho de ser obesos.

2.2 Dislipemia²¹

Las alteraciones del metabolismo lipídico se conocen como dislipemias y cubren un amplio espectro de anormalidades lipídicas, algunas ellas secundarias a otras patologías (como puede ser la Obesidad Mórbida) y otras debidas a la interacción de una predisposición genética con factores ambientales.

En los pacientes con OM el metabolismo lipídico se puede alterar de diferentes formas, dando lugar a variaciones en los niveles y/o funciones de las lipoproteínas plasmáticas, lo que puede favorecer el desarrollo de arteriosclerosis. Estas alteraciones son muy frecuentes en los Obesos Mórbidos.

Las dislipemias se caracterizan por la elevación en sangre de determinados lípidos: triglicéridos y colesterol en sus fracciones LDL y VLDL. También se observa en estos pacientes un descenso de HDL, que se considera también un factor de riesgo cardiovascular. Además, en los últimos años se ha desarrollado el estudio y medición de nuevas lipoproteínas relacionadas con el Riesgo Cardiovascular (RCV).

Se considera hipercolesterolemia cuando los niveles totales de colesterol son superiores a 200 mg/dl.

La hipercolesterolemia LDL se define cuando encontramos niveles superiores a 160 mg/dl.

La hipertrigliceridemia corresponde a niveles superiores a 150 mg/dl.

Los niveles bajos de HDL se definen cuando son inferiores a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.

La dislipemia es un problema de salud pública. Según el Estudio ENRICA²² la hipercolesterolemia afecta a la mitad de la población adulta en España. El 47,4% de las personas que tenían el c-LDL elevado no lo sabía. Este estudio apreció que un descenso de 39 mg/dl (1 mmol/l) de c-LDL consigue una reducción del 20% de la enfermedad coronaria.

Según el estudio DYSIS, a pesar de las evidencias sobre la necesidad de disminuir las cifras de c-LDL para reducir el RCV en la población española, sólo un 38,6% de los pacientes de alto riesgo tratados logran llegar a los objetivos deseables²³. Dentro de dicho estudio internacional, que evaluó las alteraciones del perfil lipídico de pacientes tratados con estatinas, se incluían 3700 pacientes españoles. En estos pacientes, se encontró que el 61.4% no consigue alcanzar los objetivos recomendados por las guías. Es decir, tienen su c-LDL no controlado.

La elevación del Colesterol Total y del c-LDL ha recibido mucha atención, ya que se puede modificar mediante cambios en el estilo de vida y mediante fármacos. Existe evidencia de que al reducir las cifras de colesterol total y de colesterol-LDL puede prevenir la ECV, basándonos en

resultados de múltiples ensayos aleatorizados y controlados²². Por tanto, sus niveles continúan siendo los objetivos principales del tratamiento.

No sólo se pueden emplear las cifras de colesterol-LDL como predictor de la aparición de ECV precoz. Podemos utilizar otras alteraciones lipídicas. Por ejemplo, hay autores que han empleado la tríada lipídica aterogénica, que valora tres parámetros: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y colesterol de alta densidad (c-HDL). Habitualmente se considera como el perfil lipídico característico de la obesidad a esta **DISLIPEMIA ATEROGÉNICA**, especialmente si se asocia hiperinsulinismo o intolerancia hidrogenada²⁴: aumento de triglicéridos y lipoproteínas ricas en Apo B100, especialmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con descenso de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)²⁵. Todas estas alteraciones posiblemente tengan responsabilidad en el mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes²⁶.

Existen varias causas asociadas a la dislipemia en los pacientes obesos. Por un lado, la dieta de estos pacientes es rica en grasas saturadas y, por otro, existe un aumento de la grasa parda intraabdominal, con capacidad para producir colesterol endógeno y triglicéridos de cadena larga.

Por tanto, un aspecto a tener en cuenta a la hora de establecer unos criterios para definir la obesidad es el patrón de distribución del tejido adiposo. Se ha demostrado que la localización de la grasa representa un mayor riesgo para la salud que la cantidad absoluta de tejido graso. Se ha

relacionado la distribución de la grasa corporal con diversas patologías. Así, un predominio de grasa corporal central (obesidad androide o centrípeta) se asocia a HTA, DM tipo 2, hiperlipoproteinemia, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, síndrome de apneas del sueño, litiasis biliar, esteatosis hepática y a algunos tipos de cáncer (mujer: vesícula biliar, mama, ovario y endometrio; hombre: próstata y colorrectal)²⁷. Se ha demostrado que la obesidad androide está asociada a mayor riesgo cardiovascular ya que en ella aparecen con más frecuencia el hiperinsulinismo, la dislipemia y la hipertensión arterial²⁸. Otras patologías relacionadas con la obesidad no se influyen con la distribución de la grasa corporal: hernia de hiato, insuficiencia venosa periférica, gonartrosis (compartimiento fémoro-tibial interno) y patología osteo-articular.

La dislipemia es una entidad difícil de tratar médicamente y que favorece el depósito endovascular de ateromas, lo que favorece el riesgo de desarrollar una cardiopatía isquémica. Por tanto, cuando hablamos de la prevención de la ECV en pacientes con Obesidad Mórbida, uno de nuestros objetivos deberá ser prevenir y tratar las dislipemias.

2.2.1 Evaluación de parámetros de Lípidos y Apolipoproteínas.

El control de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el perfil lipídico, se debe tener en cuenta en varones de más de 40 años o en mujeres de más de 50 años o postmenopáusicas, especialmente si se asocian otros factores de riesgo, o si el paciente presenta evidencia de arteriosclerosis o presenta DM tipo 2 o HTA u obesidad central.

En todos los pacientes con perímetros abdominales aumentados (94 cm en varones u 80 cm en mujeres) o con IMC por encima de 30 kg/m² se debe evaluar el perfil lipídico, ya que el riesgo cardiovascular se incrementa rápidamente cuando aumenta el IMC, y de manera exponencial cuando se superan los 27 kg/m².

La evaluación básica debe incluir: colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (c-HDL) y colesterol LDL (c-LDL). También se pueden emplear la apolipoproteína B y el cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A1, ya que son tan buenos marcadores como los tradicionales²⁹.

El interés de estos análisis es que múltiples ensayos clínicos han establecido que la reducción de los niveles de CT o de colesterol-LDL se asocia a una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad cardiovascular^{22,30}.

2.2.1.1 Colesterol Total (CT)

Es el dato lipídico fundamental para valorar el riesgo cardiovascular. Las escalas que sirven para predecir dicho riesgo (como el sistema "SCORE", que veremos más adelante) emplean las cifras de CT.

Sin embargo, su resultado puede estar falsamente elevado, en pacientes con niveles elevados de colesterol HDL. O erróneamente bajo en pacientes con síndrome metabólico y con diabetes y niveles bajos de HDL.

Por ello, los niveles de colesterol total se deben de acompañar de la medición del colesterol LDL y HDL.

2.2.1.2 Colesterol de Baja Densidad. Colesterol LDL (c-LDL)

En la mayoría de estudios se calcula mediante la fórmula de Friedewald, aunque ésta puede llevar a errores, especialmente en pacientes con cifras elevadas de triglicéridos. Actualmente existen nuevos métodos para medir directamente los niveles de colesterol LDL. Otra posibilidad es medir la apolipoproteína B, directamente relacionada con el c-LDL, ya que sirve para estimar de forma más adecuada la concentración de partículas aterogénicas, especialmente en pacientes con síndrome metabólico o diabetes.

2.2.1.3 Colesterol de Alta Densidad. Colesterol HDL (c-HDL)

En los pacientes obesos mórbidos es frecuente encontrar un descenso en las cifras de c-HDL. Esto se considera factor de Riesgo Cardiovascular y es uno de los parámetros fundamentales del Síndrome Metabólico, como veremos más adelante.

Las cifras de c-HDL han sido utilizadas en múltiples ensayos bien diseñados y tienen gran valor para estimar el RCV³¹.

2.2.1.4 Triglicéridos (TG)

Se determinan mediante técnicas enzimáticas. Su elevación se suele asociar con HDL bajo y elevación de colesterol-LDL. Estudios recientes

sugieren que los triglicéridos elevados en ayunas dan información acerca de las lipoproteínas asociadas al riesgo cardiovascular elevado³².

2.2.1.5 Apolipoproteínas

Son la Apolipoproteína B y A1. Se pueden determinar mediante métodos inmunoquímicos, que no requieren que el estudio se realice en ayunas y no se interfiere por los niveles de triglicéridos.

Apolipoproteína B (ApoB). Es la mayor apolipoproteína de las familias de lipoproteínas aterogénicas de colesterol. Su concentración es un buen indicador del número de estas partículas en plasma. En varios estudios prospectivos ha mostrado un valor similar al colesterol LDL para estimar el riesgo cardiovascular. Algunos de estos estudios sugieren que, no sólo permite valorar este riesgo, sino que puede ser un mejor objetivo de tratamiento que el c-LDL²⁹.

Apolipoproteína A1 (ApoA1). Es la proteína mayor del colesterol HDL y da una buena estimación de la concentración de HDL. Niveles inferiores a 120 mg/dl en hombres y 140 mg/dl en mujeres corresponden a niveles bajos de colesterol HDL.

Relación ApoB/ApoA1. Se ha usado en estudios prospectivos como un indicador de riesgo cardiovascular²¹.

2.2.1.6 Lipoproteína a. Lp(a)

Varios estudios han encontrado que puede ser un marcador de riesgo cardiovascular. La lipoproteína a tiene propiedades en común con el colesterol LDL, pero contiene una proteína (apolipoproteína a) estructuralmente diferente a las otras apolipoproteínas. Sus niveles no se recomiendan para realizar un cribado del riesgo cardiovascular en la población general, pero se puede emplear en pacientes con riesgo elevado como marcador precoz de enfermedad aterotrombótica³³. La Lipoproteína a es considerada una partícula cuyas concentraciones están condicionadas genéticamente, por lo que puede ser un marcador de RCV, pero difícilmente modificable.

2.2.2. Objetivos del Tratamiento de la dislipemia

Los niveles de c-LDL se han empleado como indicador de la respuesta al tratamiento en la mayoría de ensayos sobre fármacos para la dislipemia,

Un metanálisis reciente ha confirmado la reducción del riesgo cardiovascular asociada al descenso del colesterol LDL³⁰. Cada reducción de 40 mg/dl en los niveles de LDL se asocia a una reducción de un 22% de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Este beneficio es máximo cuando se reducen los niveles en un 50%. Recientes estudios apoyan el uso de la apoB como marcador de la reducción del riesgo cardiovascular.

2.3 Hipertensión Arterial (HTA)

La Hipertensión Arterial (HTA) se define como una Tensión Arterial Sistólica > 140 mmHg o diastólica > 90 mmHg y se asocia con frecuencia a la Obesidad Mórbida.

Su aparición está favorecida por la alteración del eje Renina-Angiotensina, así como por la concomitancia con la Diabetes Mellitus, que favorece el daño vascular y aumenta las resistencias periféricas en estos pacientes.

Por todo ello, en los pacientes con Obesidad Mórbida encontramos una alta tasa de HTA y de pacientes con HTA subclínica frente a la población general.

Todos estos factores asociados (dislipemia, HTA, diabetes mellitus) condicionan un estado de hipercoagulabilidad que agrava el riesgo cardiovascular.

2.4 Cardiopatía Isquémica

En los pacientes con OM existe un elevado Riesgo Cardiovascular, especialmente de cardiopatía isquémica. Su desarrollo se ve favorecido por el estado de hipercoagulabilidad, la presencia de Diabetes Mellitus y la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de larga evolución presentes en estos pacientes^{34,35}.

Debido a todos estos factores de RCV, se produce una afectación de los pequeños vasos, lo que conduce a nivel cardíaco a la obstrucción de las arterias coronarias. Esto tiene un espectro de manifestaciones clínicas que van desde el angor pectoris al infarto agudo de miocardio o incluso a la muerte súbita. Es la segunda causa de muerte precoz en Obesidad Mórbida.

El daño vascular, una vez establecido, raramente regresa.

El estudio Framingham resalta el papel del peso corporal como factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica y, al mismo tiempo, favorecedor de la aparición de hipertensión, disminución de lipoproteínas de alta densidad, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol³⁶.

Es por ello que se han desarrollado numerosas estrategias para predecir y prevenir el riesgo cardiovascular. El RCV significa la probabilidad que tiene una persona de desarrollar un evento cardiovascular arteriosclerótico en un periodo de tiempo.

Todas las guías clínicas para prevención del RCV recomiendan medir dicho riesgo, utilizando sistemas de puntuación basados en diferentes estudios. Las Guías europeas recomiendan el uso del sistema "SCORE", basado en población europea³⁷.

La escala “SCORE” estima el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular durante diez años. Cualquier paciente con un riesgo igual o superior a 5% tiene riesgo cardiovascular elevado (valora la mortalidad cardiovascular). Esta escala está basada en las cifras de colesterol total. Recientes modificaciones de la escala incluyen las cifras del colesterol HDL, ya que se considera un buen predictor del riesgo cardiovascular.

Este tipo de sistemas de puntuación es especialmente útil para estimar el riesgo cardiovascular en personas aparentemente sanas y sin signos clínicos de enfermedad.

Es decir, empleamos estas escalas en aquellos pacientes que no presentan enfermedades asociadas al riesgo cardiovascular (HTA severa, DM con microalbuminuria...), que están aparentemente sanos, pero que presentan un RCV elevado. Aplicaríamos estas escalas especialmente en pacientes con historia familiar de enfermedad cardiovascular, obesidad abdominal, patrón de actividad física inadecuado o alteración de las cifras de c-HDL, triglicéridos, lipoproteína a, fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteína B.

2.5 Estasis Venosa con hipercoagulabilidad

Los pacientes afectos de OM presentan un aumento de cifras de fibrinógeno que pueden llegar a doblar los niveles normales. La circulación venosa se encuentra enlentecida, especialmente en las extremidades inferiores. Estos dos hechos sumados y asociados a la alteración de

algunos factores de la coagulación y al estado de inflamación crónica de baja intensidad presente en estos pacientes favorecen la aparición de un estado de hipercoagulabilidad³⁸ que favorece la aparición de trombosis venosa, tromboflebitis y, en ocasiones accidentes tromboembólicos (especialmente el Tromboembolismo Pulmonar-TEP), que constituyen la primera causa de muerte precoz en estos pacientes.

2.6 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2)³⁹

La diabetes mellitus es una de las patologías más frecuentemente asociada a la Obesidad mórbida, de tal forma que un 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos.

Existe una relación de la Diabetes Mellitus y la Resistencia Insulínica con la distribución regional de la grasa, el acúmulo visceral de la grasa (la grasa parda y la del epiplon y los mesos) y con la esteatosis hepática.

También existe correlación entre la pérdida de peso y la mejoría de los parámetros glucémicos.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en diabéticos. La diabetes mellitus es, en sí, un factor de riesgo independiente para la ECV, incluso en mujeres.

2.6.1 Resistencia a la Insulina (RI)

La DM tipo 2 constituye un 90-95% de todas las diabetes. Su origen deriva de la suma de una resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensadora inadecuada de su secreción.

La resistencia a la insulina que aparece frecuentemente en la obesidad, especialmente en la obesidad centrípeta, y el hiperinsulinismo subsiguiente son considerados por muchos autores un factor de riesgo cardiovascular independiente⁴⁰. El aumento de peso puede conducir al desarrollo de intolerancia hidrogenocarbonada y diabetes, ya que después de varios años de hiperinsulinemia crónica se produce el fracaso de la célula beta^{41,42}.

Los hallazgos de Pories⁴³ sugieren que las células de los islotes pancreáticos de los obesos con DM tipo 2 son inicialmente normales y capaces de producir hasta tres veces más de insulina para mantener niveles de glucemia normales que los controles sanos. La DM tipo 2 aparece cuando los islotes no son capaces de producir suficiente insulina para mantener la glucemia bajo control. Finalmente se produce un fallo de la célula beta.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante, con aumento del flujo de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo al hígado en la obesidad (especialmente centrípeta), van a condicionar alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonado, lipídico e HTA, pudiendo determinar la aparición de enfermedad vascular arteriosclerótica en estos sujetos⁴⁴.

Tanto la DM tipo 2 como la resistencia a la insulina están íntimamente relacionadas con el IMC⁴⁵. De esta forma, un IMC superior a 35 Kg/m², incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, elevación de insulina y glucemia⁴⁶ y de DM tipo 2 hasta 60 veces en mujeres y 42 veces en hombres⁴⁷. La resistencia a la insulina se asocia a un riesgo cardiovascular elevado, que es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes tipo 2⁴⁸.

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos⁴⁹ que conectan el exceso de grasa con la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular, no se conocen al completo.

La elevación de los niveles de glucemia presente en los pacientes con DM tipo 2 implica una alteración de la secreción de insulina en las células beta del páncreas. En el hígado se produce un aumento de la producción de glucosa como consecuencia de un aumento de la gluconeogénesis⁵⁰.

Sin embargo, estas alteraciones son el final de una situación de resistencia a la insulina mantenida durante décadas, en las que se produce una alteración patológica de la respuesta del músculo esquelético a la insulina.

Actualmente se considera que en la resistencia a la insulina se produce un descenso de la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. Estudios experimentales han comparado la producción de

glucógeno en músculo en pacientes sanos frente a diabéticos en un estado inducido similar al postprandial. Dicha producción era un 50% inferior en los pacientes diabéticos⁵¹. Si extrapolamos esta situación a todo el cuerpo podemos deducir que casi toda la resistencia a la insulina en un paciente diabético tipo 2 puede ser atribuida a defectos en la síntesis de glucógeno mediada por insulina.

Esta situación parece ser debida a un descenso de la actividad inducida por insulina del transportador de glucosa (Glut 4) al interior de la célula muscular⁵². Estudios recientes han encontrado que los ácidos grasos inducen una resistencia a la insulina en el músculo esquelético al inhibir directamente la activación del transporte de glucosa inducido por insulina⁵³.

Una forma de estudiar la resistencia a la insulina es en pacientes jóvenes, delgados y sanos, hijos de diabéticos tipo 2. Éstos tienen un riesgo de desarrollar una DM tipo 2 de un 40%⁵⁴. Esta situación resalta la importancia de los factores hereditarios, pero el factor de riesgo más importante en estos pacientes para predecir el desarrollo de diabetes es la resistencia a la insulina. En este estudio, que valoraba la respuesta de la insulina a un test de sobrecarga a la glucosa, se encontró que la insulinemia basal estaba elevada en la fase prediabética y era adecuada para valorar la resistencia a la insulina. Estudios hechos en estos pacientes encuentran una concentración elevada de ácidos grasos y de insulina en plasma cuando se comparan con el grupo control. Sin embargo,

los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL y HDL no mostraron diferencias⁵⁵.

Cuando se valora la presencia de lípidos intracelulares en la célula muscular, la correlación es todavía más fuerte. Así, se ha encontrado una correlación negativa entre la activación de la glucógeno sintetasa inducida por insulina y el contenido de triglicéridos en la célula muscular⁵⁶.

Todos estos hallazgos sugieren que un contenido intracelular elevado de metabolitos lipídicos puede inhibir directamente el transporte estimulado por insulina de glucosa. Es decir, en los pacientes obesos, en la célula muscular, el transporte de la glucosa estimulado por la insulina se encuentra deprimido. Este es el paso limitante para el uso de la glucosa. Esto es especialmente importante, porque un mecanismo similar de resistencia a la insulina inducido por lípidos ocurre en el hígado⁵⁷.

Un órgano clave en la génesis de la RI es el tracto gastrointestinal, que al entrar en contacto con los alimentos, estimula la secreción de insulina a través de la liberación de unos mediadores, las incretinas. Por tanto, las incretinas son los factores insulínotropos liberados en el intestino en respuesta a los nutrientes y la glucosa. Las incretinas más importantes son el GLP-1 (Glucagon-like peptide) y GIP (Gastric Inhibitory peptide).

Una de las implicaciones más importantes de estos hallazgos es que no es la obesidad “per se” la que causa la resistencia a la insulina. Es la acumulación de metabolitos lipídicos (por ejemplo diacilglicerol) lo que

pone en marcha la resistencia a la insulina. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que los pacientes diabéticos tipo 2 que pierden peso presentan un aumento de la sensibilidad hepática a la insulina, acompañándose de una reducción significativa del contenido lipídico hepático (un 81%)⁵⁸. Esta reducción del contenido graso hepático se acompañó de una reducción y normalización de la producción hepática de glucosa en ayunas. Esto se puede atribuir a una reducción en las tasas de gluconeogénesis, que ha sido identificado como uno de los mayores factores responsables de la producción elevada de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada⁵⁰.

Por otro lado, estudios recientes han encontrado que un descenso de la actividad mitocondrial puede llevar a un aumento del contenido lipídico en la célula muscular y hepática y, por consiguiente a una resistencia a la insulina en el músculo esquelético de estos pacientes. Este descenso de actividad mitocondrial se produce en edades avanzadas, lo que explicaría la tendencia a desarrollar resistencia a la insulina con la edad⁵⁹. También se ha encontrado un descenso en dicha actividad en el grupo de pacientes jóvenes con resistencia a la insulina e hijos de diabéticos tipo 2. Podría ser que el factor hereditario que explicase la resistencia a la insulina en estos pacientes estuviese conectado con la pérdida de actividad mitocondrial⁶⁰.

Podemos concluir que la cantidad total de grasa en el cuerpo, aunque es útil para poder valorar la resistencia a la insulina, no es lo más importante, sino la distribución de dicha grasa. Lo fundamental es el contenido intracelular de lípidos en el hígado y la célula muscular, cuyo

depósito está favorecido por la obesidad central. La obesidad lleva a una acumulación grasa en adipocitos, hepatocitos y miocitos, dando lugar a una resistencia a la insulina en dichos órganos.

Medidas de Resistencia a la insulina.

El primer parámetro que empleamos para medir la resistencia a la insulina son los niveles basales en ayunas de insulina. El índice de resistencia a la insulina más empleado en las múltiples publicaciones consultadas es el HOMA-IR, calculado mediante el método “homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)”, a partir de la glucemia e insulinemias basales⁶¹. La fórmula de cálculo del HOMA-IR nos da una medida de la Resistencia a la Insulina. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucemia en ayunas (mg/dl)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/ml)}}{405}$$

Los ácidos grasos libres son marcadores indirectos de resistencia a la insulina. En condiciones de resistencia a la insulina los ácidos grasos libres estarán elevados en situación basal y posprandial, ya que la ingesta hidrocarbonada no produce la habitual frenación de la lipólisis. También es un indicador de RI la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), debido a la acción de esta hormona inhibiendo la lipólisis y a que el hiperinsulinismo resultante inhibe la síntesis hepática de SHBG. Por

tanto, en estados de RI encontraremos un descenso en los niveles de SHBG.

Recientemente se ha propuesto la fracción de complemento C3 como marcador indirecto de la Resistencia a la Insulina⁶².

2.6.2 Diabetes Mellitus tipo 2. Prevalencia y fisiopatología

La DM tipo 2 constituye un 90-95% de todas las diabetes. Su origen deriva de la suma de una resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensadora inadecuada de su secreción.

La diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado de manera muy importante en la población de los países desarrollados en las últimas décadas, paralelo al aumento de la obesidad. Lo cual resulta lógico, si consideramos que el factor de riesgo principal en la DM 2 es la obesidad.

Actualmente se considera que existe una epidemia de diabetes tipo 2 tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, aunque el aumento de esta enfermedad es mayor en poblaciones de origen no europeo (se proyecta un aumento en Europa de un 21% en los próximos 20 años, pero de un 111% en África). En conjunto, se espera que el número de personas con diabetes aumente a 300 millones en 2025^{63,64}. En general las poblaciones más afectadas son aquellas donde el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental, o bien se han industrializado en un tiempo relativamente corto. De hecho, los países con mayores tasas son India, China y Estados Unidos. En este último país es la quinta causa

de muerte y supone un coste directo de 92 mil millones de dólares anuales y un adicional coste indirecto de 40 mil millones⁶⁵. En España también se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia de DM tipo 2 que en la década de los 80 era del 5,5% y actualmente del 12%⁵.

Los factores de riesgo para la aparición de DM tipo 2 incluyen la edad avanzada, obesidad, historia familiar de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional, la etnia, el nivel socioeconómico y el estilo de vida occidental (refiriéndose principalmente al exceso de alimentación e inactividad física que llevan al desarrollo de obesidad).

La fisiopatología de esta entidad es compleja e implica la interacción de factores ambientales y genéticos. Desde el punto de vista fisiopatológico, las personas con DM tipo 2 presentan tres alteraciones de forma constante:

- resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos (especialmente músculo y la grasa) pero también en el hígado
- secreción alterada de insulina, especialmente en respuesta al estímulo con glucosa
- producción aumentada de glucosa por parte del hígado.

El inicio de la DM tipo 2 se ve precipitado por la incapacidad de las células beta pancreáticas para adaptarse a la reducción de la sensibilidad a la insulina que se produce a lo largo de la vida en las personas en momentos como la pubertad o el embarazo, a un estilo de vida sedentario o al exceso de alimentación que lleva a la obesidad. Una predisposición

genética de base parece ser un factor crítico en determinar la frecuencia en que esto se produzca, aunque la genética de esta forma de diabetes es compleja y no bien conocida.

En la historia natural de la DM tipo 2 existe inicialmente una fase de intolerancia a la glucosa, que puede tener un retorno espontáneo a normoglucemia hasta en un tercio de los casos, progresar a DM tipo 2 otra tercera parte o estabilizarse durante años. En estas fases iniciales existe ya una toxicidad metabólica y vascular inducida por la hiperglucemia crónica³⁹. Se ha señalado que hasta un 30% de pacientes con DM tipo 2 puede presentar complicaciones micro y macrovasculares en el momento del diagnóstico, de ahí la importancia del diagnóstico precoz.

La prevención y el retraso en la aparición de la DM tipo 2 son de una importancia fundamental ya que la hiperglucemia crónica que acarrea la diabetes se asocia a un daño de determinados órganos diana, con la aparición de síntomas de afectación cardiovascular, renal y de retina. De hecho, actualmente existe evidencia de que riesgo se incrementa incluso antes de la aparición clínica de la diabetes.

La diabetes lleva consigo un aumento del riesgo cardiovascular demostrado en diferentes estudios. En uno de ellos⁶⁶, la incidencia de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) tuvo la misma incidencia en el grupo de pacientes con antecedente de infarto (18,8% a 7 años) que en el grupo de pacientes diabéticos sin antecedente de IAM (20,2%). Como dato interesante, los pacientes que aunaban el antecedente de ser diabético y

de haber presentado un IAM, tenían una incidencia de IAM de un 45%. Estos datos sugieren que los pacientes diabéticos sin antecedentes cardiacos tienen el mismo riesgo que aquellos que presentan un IAM previo. Por tanto, es preciso un tratamiento que actúe sobre los factores de riesgo cardiovascular, antes de que la enfermedad aparezca.

Otros estudios⁶⁷ muestran que el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa mucho tiempo antes del desarrollo clínico de la Diabetes. En el estudio británico UKPDS encontraron una correlación entre los niveles de HbA1c con el daño microvascular, con un incremento del daño desde niveles de HbA1c de 5,5%. También existía una correlación con el IAM. Curiosamente se incrementaba el riesgo de IAM desde niveles bajos de HbA1c hasta llegar a una estabilización a partir de un 10%. En otras palabras, el riesgo elevado de IAM y de daño microvascular asociados a la hiperglucemia ya está presente antes del desarrollo de la diabetes.

De hecho, hay estudios⁶⁸ que evalúan pacientes que a la larga desarrollarán diabetes frente a otros que no y los primeros presentan niveles significativamente mayores de factores de riesgo cardiovascular: menor colesterol HDL; mayor nivel de triglicéridos, mayor tasa de glucemia e insulina en ayunas y mayor Presión Arterial Sistólica.

2.6.3 Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus

El criterio básico para el diagnóstico de la DM tipo 2 es la hiperglucemia. En la actualidad se considera normal una glucemia plasmática en ayunas inferior a 100 mg/dl y se considera glucemia alterada en ayunas (GAA) cuando el paciente presenta cifras de glucosa entre 100 y 125 mg/dl. Una glucemia plasmática con un mínimo de 8 horas en ayunas, superior o igual a 126 mg/dl es diagnóstico de DM, aunque se precisa repetir la prueba en un día diferente. Una glucemia plasmática al azar, es decir a cualquier hora del día, igual o superior a 200 mg/dl con todo el cortejo sintomático (poliuria, polidipsia, pérdida de peso), hace prácticamente seguro el diagnóstico de diabetes.

Existe una situación de intolerancia a la glucosa que se pone de manifiesto mediante una prueba de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (PSOG). Se considera intolerancia a la glucosa (IG) una glucemia 2h después de la PSOG comprendida entre 140-199 mg/dl, siendo normal la glucemia inferior a 140 mg/dl y el diagnóstico de diabetes cuando esta glucemia supera o iguala los 200 mg/dl. Las personas con intolerancia a la glucosa presentan una progresión o conversión a DM tipo 2 variable en diferentes contextos geográficos y étnicos y está influida por nutrición inadecuada, aumento de peso e inactividad física; no obstante se podría estimar que un 30-40% de casos progresan a DM tipo 2 en 5-10 años. Aunque la PSOG es una herramienta de investigación de incalculable valor, no se recomienda en el diagnóstico de rutina de la diabetes porque es incómoda para los pacientes. La IG es potencialmente reversible o existe posibilidad de detener su progresión a DM tipo 2 mediante

estrategias de prevención, fundamentalmente con cambios en el estilo de vida, aunque también existen referencias del empleo de fármacos como metformina⁶⁹ y acarbosa⁷⁰.

La American Diabetes Association se ha posicionado recientemente en sus Recomendaciones de Práctica Clínica del 2010⁷¹ indicando la idoneidad de la utilización de la Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de la DM. Se considera que las personas con HbA1c superior o igual a 6,5% pueden ser consideradas como diabéticas sin necesidad de otra prueba confirmatoria, y que las personas con valores entre 5,7-6,5% deben ser consideradas de alto riesgo para desarrollar diabetes.

2.6.4 Objetivos terapéuticos en la DM tipo 2

Estudios clínicos controlados en diabéticos tipo 2^{72,73} han ayudado a establecer los objetivos de glucemia que conllevan una mejoría en las complicaciones a largo plazo.

El estudio UKPDS⁷⁴ mostró una disminución de las complicaciones microvasculares en el grupo de pacientes con tratamiento intensificado de su diabetes que mantuvieron una HbA1c media de 7%. Sin embargo, el beneficio del control glucémico intensivo sobre los eventos cardiovasculares todavía no ha sido demostrado. En este sentido el estudio ACCORD⁷⁵, realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, mostró sorprendentemente un exceso de mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes con

tratamiento intensivo que alcanzaron una HbA1c <6,5%. Sin embargo, los resultados anteriores no han sido corroborados por el estudio ADVANCE⁷⁶.

Las actuales recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica siguen siendo diferentes en términos de objetivos de HbA1c, posiblemente porque no todas están actualizadas e incluyen los resultados de los anteriores estudios. La recomendación más reciente de la American Diabetes Association⁷¹ es mantener una HbA1c <7%, una glucemia plasmática preprandial de 70-130 mg/dl y a las 2h posprandial <180mg/dl. Sin embargo, la Federación Internacional de Diabetes recomienda una HbA1c <6,5%, una glucemia plasmática preprandial <110 mg/dl y a las 2h posprandial <145 mg/dl.

2.6.5 Tratamiento de la DM tipo 2

El tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 debe ser escalonado y comprende:

- Cambios en el estilo de vida

Un programa de intervención promoviendo la pérdida de peso (5-10% del peso inicial) y fomentando el incremento de actividad física (mínimo 150 minutos a la semana de actividad moderada como caminar), debe estar incluida como parte del manejo de la diabetes aunque la gran mayoría de los pacientes requerirán añadir medicación en el curso de su diabetes⁷².

- Fármacos

Detallar los fármacos que se emplean en el tratamiento médico de la DM tipo 2 no entra dentro de los objetivos de esta introducción. Los fármacos emplados son:

- Metformina
- Sulfonilureas
- Glinidas
- Inhibidores de las alfa-glucosidadas
- Glitazonas
- Agonistas del GLP-1
- Agonistas de la amilina (pramlintida)
- Inhibidores de la DPP-4
- Inhibidores de SGLT2

- Insulina

Cuando la insulina fue descubierta por Banting y Best en 1922, se pensó que sería la cura de la diabetes tipo 1⁷⁷. Sin embargo, lo que se logró con ella fue evitar las complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis, hiperglucemia) y transformar la enfermedad en una patología crónica en la que los pacientes sufrirían las complicaciones a largo plazo. Es la medicación para la diabetes más antigua y, por lo tanto, el tratamiento del que se tiene mayor experiencia y el más efectivo para reducir la glucemia. En los últimos años se han desarrollado nuevas insulinas con perfiles farmacodinámicos más parecidos al fisiológico y con mayor reproducibilidad de su acción. En este sentido han aparecido los análogos de insulina de acción ultrarrápida (lispro, aspártica y glulisina) y

los de acción prolongada (glargina y detemir). Sin embargo, estos análogos no han mostrado reducción de la HbA1c de manera más efectiva que las insulinas humanas, aunque sí han mostrado reducción de las hipoglucemias.

Los resultados del estudio DCCT publicados en 1993⁷⁸ mostraron que un riguroso control de los niveles séricos de glucosa a través de un programa intensivo de insulina, era capaz de reducir el riesgo de las complicaciones más severas de la diabetes (fallo renal, ceguera, neuropatía y patología cardiovascular).

- Cirugía

Según las recomendaciones de la American Diabetes Association⁷¹, la cirugía bariátrica puede ser considerada en pacientes con IMC > 35 kg/m², sobre todo si la diabetes tiene un control difícil con las terapias farmacológicas y de cambios en el estilo de vida. Recientemente ha sido publicado un documento de consenso⁷⁹ en el que ya se considera la cirugía como una alternativa válida en pacientes diabéticos mal controlados y con Obesidad tipo I.

2.6.6 Algoritmo terapéutico en DM tipo 2^{71,80}

El algoritmo terapéutico actual propuesto por la American Diabetes Association (ADA) sugiere que el tratamiento inicial en la DM tipo 2 de recién diagnóstico es la dieta combinada con cambios en el estilo de vida asociada a metformina.

En el algoritmo de 2012 de la ADA se recogen 5 posibilidades tras metformina e individualizando cada caso: sulfonilureas, pioglitazona, iDPP4, agonista de GLP1 e insulina.

2.7 Síndrome Metabólico (SM)^{81,82,83}

El síndrome metabólico se asocia a la obesidad mórbida. Los pacientes con obesidad mórbida presentan un estado metabólico especial, que provoca la aparición de un conjunto de patologías asociadas que juntas, provocan mayor riesgo que la suma de cada una por separado.

Este estado se conoce como Síndrome Metabólico, inicialmente denominado Síndrome X por Reaven. Se caracteriza por la presencia de una resistencia a la insulina que desencadenará el desarrollo de diversas enfermedades. Ésta se ve favorecida por la grasa parda o intraabdominal.

Se considera que la obesidad central, valorada mediante la circunferencia de la cintura, es el criterio diagnóstico esencial. Esto es debido a la firme evidencia que asocia el tamaño de la cintura con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y con la presencia de otros componentes del Síndrome Metabólico. Se considera que es el exceso de grasa intraabdominal o visceral (más que el exceso de grasa subcutánea), el primer paso en la cascada etiológica de este síndrome.

Para completar el diagnóstico del SM se requiere, además del aumento del tamaño de la cintura, la presencia de 2 de los 4 siguientes

componentes: niveles elevados de triglicéridos circulantes, niveles bajos de colesterol HDL, niveles elevados de tensión arterial y alteración de la glucemia en ayunas.

El primer intento por establecer criterios para definir aquellos pacientes con SM se realizó en 2001 por un Panel de Expertos para tratamiento de colesterol⁸⁴. Los llamados criterios NCEP ATP III dan igual valor a los cinco criterios clásicos, y se establece que el paciente presenta SM cuando cumple con, al menos, 3 de ellos.

En 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estableció unos criterios diagnósticos⁸⁵ del Síndrome Metabólico, que permiten identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Están basados en los mismos factores metabólicos del NCEP ATP III. Sin embargo, establece el perímetro abdominal como condición obligatoria y se asume que, cuando el IMC supera los 30 kg/m², este criterio se cumple. Por tanto, de acuerdo a los criterios de la IDF, se define el Síndrome Metabólico como:

1.- Obesidad central o abdominal, definida específicamente para cada grupo étnico. En caucásicos se considera cuando el perímetro de cintura es mayor o igual de 94 cms en hombres u 80 cms en mujeres.

Se asume que, cuando el paciente presenta un IMC superior a 30, este primer criterio se cumple siempre y no es necesario medir el perímetro de cintura.

2.- Y que el paciente presente dos de los siguientes cuatro criterios:

- Niveles de triglicéridos > 150 mg/dl o paciente con tratamiento específico para esta patología.

- Colesterol HDL < 40 mg/dL (hombres) ó 50 mg/dl (mujeres) o paciente con tratamiento específico para esta patología.

- Hipertensión Arterial definida mediante una TA sistólica > 130 o una TA diastólica > 85 mmHg o que exista tratamiento de HTA previamente diagnosticada.

- Glucosa plasmática en ayunas superior o igual a 100 mg/dl o Diabetes Mellitus tipo 2 previamente diagnosticada. Si la glucemia en ayunas es superior a 100 mg/dl, se recomienda hacer una prueba de tolerancia oral a la glucosa, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

Además, el grupo de consenso de la IDF recomendó la investigación de una serie de marcadores biológicos que seguramente deberán incluirse en el futuro como criterios adicionales de predicción de enfermedad vascular o diabetes. Entre ellos destaca la presencia de concentraciones elevadas de proteínas inflamatorias o trombóticas circulantes, como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) o el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la presencia de niveles bajos de moléculas antiinflamatorias como la adiponectina. La inclusión de esta recomendación pone en evidencia la vinculación fisiopatológica existente entre la obesidad troncular, el desarrollo de inflamación y el establecimiento del SM.

De hecho, uno de los mecanismos propuestos para explicar el estado de resistencia a la insulina de estos pacientes es la producción elevada de proteínas derivadas del tejido adiposo, como la IL-6, y el TNF-alfa. Niveles elevados de PCR e IL-6 como marcadores de inflamación crónica subclínica se han asociado con la resistencia a la insulina⁸⁶ y a enfermedad cardiovascular como cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica^{87,88}.

Hoy en día todavía no se sabe con exactitud cuál es el mecanismo por el cual el aumento del tamaño de la cintura puede condicionar la aparición del Síndrome Metabólico. Por una parte se ha propuesto que el tejido adiposo visceral, en un intento del organismo de controlar el depósito de grasa corporal, aumenta su lipólisis provocando la secreción de ácidos grasos a la vena porta por donde son conducidos directamente al hígado. Allí inducen un aumento de resistencia a la insulina y el almacenamiento de lípidos en los hepatocitos. Sin embargo, otros autores han sugerido que es el desbordamiento de los ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo, como consecuencia de su incapacidad para almacenar el exceso de energía, el que favorece el aumento de la grasa intra-abdominal y de los depósitos ectópicos de grasa en el hígado, el músculo y en los islotes pancreáticos^{89,90,91}. En cualquier caso, sea de un modo u otro, lo que parece evidente es que es el exceso de tejido visceral el que desencadena inicialmente el estado proinflamatorio que favorece el establecimiento de una inflamación crónica de bajo grado que conduce finalmente a la resistencia insulínica y la enfermedad cardiovascular⁹².

La asociación de diabetes y dislipemia, llamada por algunos autores dislipemia diabética, comprende un grupo de anormalidades en lípidos y lipoproteínas plasmáticas metabólicamente interrelacionados y vinculados al desarrollo de DM tipo 2 y SM. Así, la hipertrigliceridemia o el c-HDL bajo están presentes en un 50% de los pacientes diabéticos. Esta asociación inicia una secuencia de eventos que genera partículas aterogénicas. Entre estos parámetros se encuentra la tríada lipídica aterogénica, asociada a la elevación de apoB. Todas estas alteraciones en conjunto actúan como marcador de riesgo cardiovascular elevado.

De acuerdo a los criterios ya expuestos para definir el SM, la prevalencia de este síndrome es muy alta. De hecho, en un estudio⁹³ en Estados Unidos realizado sobre más de 8000 personas de entre 20 y 70 años, el SM estaba presente en un 24% de los hombres y en un 23% de las mujeres. La prevalencia se incrementaba con la edad, y era aproximadamente la edad en años-20. Por ejemplo, en sujetos de 60 años, la prevalencia de SM era de un 40%.

La presencia de SM es un factor de riesgo cardiovascular elevado. En un estudio prospectivo a 12 años⁹⁴, los pacientes con SM presentaban de forma significativa mayor mortalidad cardiovascular que aquellos que no lo presentaban. Los pacientes con SM presentaban tanto riesgo como los que tenían antecedente de enfermedad cardiovascular. Otros estudios^{95,96} han confirmado la correlación entre SM y la Enfermedad cardiovascular y el valor predictivo de su presencia para el desarrollo posterior de DM tipo 2. Recientes metanálisis indican que los pacientes que lo padecen tienen

el doble de riesgo de eventos cardiovasculares y 1.5 veces más de riesgo de mortalidad por cualquier causa⁹⁷. El SM es un factor de riesgo de Diabetes tipo 2, de enfermedad cardiovascular y de cáncer⁸³.

Podemos concluir diciendo que la presencia de el Síndrome Metabólico es, per se, un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad. Y que para su tratamiento debemos abordar varios frentes: pérdida de peso, incremento de la actividad física, incremento de la sensibilidad a la insulina y descenso del estado de inflamación crónica.

El hecho de que la DM tipo 2 sea precedida, no solo por la Intolerancia a la Glucosa, sino también por la constelación de factores de riesgo que conforma el Síndrome Metabólico, sugiere que el tratamiento de estos factores también pueda reducir el riesgo de desarrollar la Diabetes.

2.8 Hepatopatía asociada a la Obesidad. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y cirrosis hepática⁹⁸.

El Hígado Graso No Alcohólico (HGNA o NASH según sean siglas en castellano o inglés), es un problema asociado a la obesidad al que se le está dando una importancia creciente ya que es una afección que puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática.

En los obesos mórbidos suele ser constante la presencia en mayor o menor grado de esteatosis hepática que puede valorarse por alteraciones en la refringencia del hígado por ecografía o bien mediante biopsia. Se ha

visto que en muchos pacientes la esteatosis puede evolucionar a esteatohepatitis y que en algunos puede evolucionar a la fibrosis provocando cirrosis e incluso hepatocarcinomas. Estas entidades no son más que formas evolutivas de un mismo proceso que puede ser revertido antes de que la cirrosis esté establecida, si se corrige la obesidad.

La prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) es extremadamente alta en la población de pacientes con Obesidad Mórbida. En la población general su prevalencia varía entre el 10 % y el 24%, mientras que entre los pacientes sometidos a cirugía de la obesidad, encontramos esteatosis en el 91%, esteatohepatitis en el 25%, e incluso cirrosis en el 2%^{99,100}.

La llegada anormalmente elevada de ácidos grasos al hígado, asociada a una respuesta inflamatoria elevada, a la resistencia a la insulina y a una lipotoxicidad forma un conjunto de factores involucrado en el desarrollo del HGNA¹⁰¹. Existe un vínculo entre el tejido adiposo disfuncional del HGNA y el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. La liberación de ácidos grasos desde los adipocitos genera una lipotoxicidad causada por la acumulación de metabolitos tóxicos derivados de los triglicéridos en tejidos como el hígado, músculo o las células beta pancreáticas. Finalmente se produce una “lipotoxicidad hepática”, término que describe de forma adecuada la fisiopatología del HGNA¹⁰².

Para la valoración del HGNA podemos emplear tres tipos de parámetros. El primero son los datos bioquímicos. Entre ellos se encuentran: aspartato-aminotransferasa (AST/GOT); alanin-aminotransferasa (ALT/GPT); gamma-glutamil-aminotransferasa (GGT); fosfatasa alcalina sérica (FA) y lactato deshidrogenasa (LDH). Además, el HGNA se relaciona con otros parámetros metabólicos como el HOMA-IR¹⁰⁰. En los pacientes con HGNA se encuentra una elevación de GOT, GPT, GGT y FA frente a los pacientes que no la presentan, aunque los niveles de dichos parámetros se mantengan dentro de la normalidad¹⁰³. Sin embargo, los parámetros bioquímicos considerados de forma aislada, tienen un valor limitado para el diagnóstico del HGNA.

El segundo es la realización de pruebas radiológicas. La ecografía permite valorar la presencia de esteatosis hepática. Su sensibilidad es de un 87% con una especificidad de un 67%⁹⁸. Es una prueba útil para orientar el diagnóstico de HGNA pero no puede ser considerada como el método principal para dicho diagnóstico. Recientemente se ha desarrollado un nuevo método no invasivo, el FibroScan™, que es una elastografía basada en ultrasonidos. Todavía está en desarrollo, pero sus resultados pueden ser más precisos que la ecografía tradicional¹⁰⁴.

El tercer método diagnóstico es la biopsia hepática. Se considera el estándar de oro para diagnosticar y clasificar el HGNA¹⁰⁵. Los hallazgos pueden ser esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis o incluso la presencia de cirrosis. Las series publicadas encuentran una prevalencia de esteatohepatitis de un 26-55% y de fibrosis entre un 6-33%⁹⁹.

2.9 Otras alteraciones

- Respiratorias: como el Síndrome de hipoventilación asociado a la Obesidad (SHO) o el Síndrome de Apnea-hipopnea del sueño (SAHS).
- Digestivas: colelitiasis y Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico.
- Cáncer: la obesidad se asocia a un mayor riesgo de padecer ciertas neoplasias, especialmente las hormonodependientes. Es más frecuente la aparición de cáncer de endometrio, mama o vesícula en mujeres, de próstata en hombres y de colon y recto en ambos sexos.
- Osteoarticulares: artrosis y patología osteoarticular degenerativa.
- Hiperuricemia con la aparición subsecuente de gota.
- Incontinencia y debilidad de suelo pélvico.
- Alteraciones psicológicas: déficits de autoestima o depresión.
- Alteraciones de la calidad de vida.

3.- CIRUGÍA BARIÁTRICA.

3.1 Indicaciones de Cirugía Bariátrica¹⁰⁶

Para el sobrepeso y obesidad se recomienda tratamiento con dieta y ejercicio físico. En casos seleccionados se puede asociar tratamiento farmacológico. El objetivo es modificar los patrones de comportamiento de tal forma que se alcance una pérdida de peso y que ésta se mantenga en el tiempo.

La indicación quirúrgica se establece, de acuerdo al consenso internacional, cuando el paciente sobrepasa un IMC de 40 Kg/m^2 y ha fracasado el tratamiento conservador debidamente supervisado por un profesional experto en nutrición y obesidad. Cuando el paciente tiene un IMC entre 35 y 40 Kg/m^2 , tiene indicación quirúrgica cuando presenta asociada una comorbilidad de difícil control.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad tiene varios objetivos y no es necesario que el paciente alcance su peso ideal para cumplir estos objetivos:

- prevenir la morbimortalidad ligada a la obesidad
- reducir la comorbilidad asociada
- mejorar la calidad de vida
- lograr una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo
- con un mínimo de complicaciones.

La Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad y trastornos metabólicos (SECO) tiene como objetivo velar por la seguridad del paciente candidato a cirugía bariátrica y por la calidad de los servicios ofertados, desde el marco de los objetivos antes referenciados. En la Declaración de Salamanca¹⁰⁷ de 2003 se establecieron las características de la técnica de cirugía bariátrica ideal:

- Beneficia a más del 75% de los pacientes a largo plazo, es decir:
 - o % de sobrepeso perdido superior al 50%
 - o IMC final inferior a 35 kg/m² (puede admitirse hasta 40 en superobesos)
- Morbilidad mayor inferior al 10% y mortalidad menor del 1-2%
- Número de revisiones o reintervenciones por debajo del 2% anual
- Reproducible
- Que proporcione una buena calidad de vida
- Que conlleve pocos efectos secundarios
- La pérdida de peso debe ser duradera, debiendo persistir el beneficio durante al menos 5 años y ser técnicamente reversible.
- El paciente debe conocer los riesgos y los beneficios de la técnica que se va a realizar, aceptar el riesgo quirúrgico, el compromiso o la necesidad de cambiar el estilo de vida y aceptar la necesidad de seguimiento a largo plazo.

De acuerdo con la Declaración de Salamanca de 2003 y las guías establecidas por el National Institutes of Health (NIH) norteamericano¹⁰⁸, las indicaciones de cirugía bariátrica son:

- pacientes con un perfil psicológico adecuado
- en quienes haya fracasado el tratamiento conservador supervisado
 - o IMC igual o superior a 40 kg/m²
- IMC superior a 35 si se asocian comorbilidades mayores (Enfermedad coronaria; Dislipemia; Diabetes Mellitus tipo 2; HTA; Trastorno del sueño; Osteoartropatía; Repercusión laboral y/o social)
- Las comorbilidades menores susceptibles de mejoría con el tratamiento quirúrgico, como la enfermedad por reflujo, la colelitiasis, la hipertensión craneal idiopática u otras, deben considerarse individualmente.

Las contraindicaciones para la cirugía son:

- Adicción a alcohol o drogas no controladas.
- Trastornos psiquiátricos mayores
- Negativa a cumplir con el seguimiento o con las medidas terapéuticas pre o postoperatorias
- Patología endocrinológica que explique la obesidad y que no se haya corregido.

3.2 Comparación de la cirugía bariátrica frente al tratamiento médico para la Obesidad Mórbida. Evidencia disponible.

El tratamiento de la obesidad requiere un abordaje multidisciplinario que abarque tratamiento dietético, ejercicio físico y modificación de la conducta, siendo en ocasiones necesaria la utilización de fármacos o un tratamiento quirúrgico. El objetivo de este tratamiento será el disminuir la ingesta y aumentar el gasto energético para conseguir una pérdida de peso progresiva. La pérdida de peso conduce a un descenso de la morbimortalidad de estos pacientes¹⁰⁹. Para el manejo terapéutico del obeso hay tres medidas fundamentales para conseguir esa reducción ponderal: dieta hipocalórica, ejercicio físico y psicoterapia^{110,111}.

El tratamiento de la obesidad se puede hacer por diferentes medios:

Tratamiento médico.

- Medidas higiénico-dietéticas y de cambios de hábitos.
- Medidas farmacológicas.

Fármacos que actúan a nivel gastrointestinal: Orlistat (es el único fármaco reconocido actualmente, ya que otros como Rimonabant y sibutramina se han retirado por sus efectos secundarios).

Tratamiento quirúrgico: Cirugía bariátrica.

Lamentablemente, la terapia médica, basada en la dieta y cambios de hábitos asociados a fármacos, no es efectiva para tratar la obesidad⁴⁵.

Actualmente existe literatura comparando los resultados del tratamiento médico frente al quirúrgico. Estudiaremos esta comparación en cuatro apartados: la pérdida ponderal, la resolución de comorbilidades, la reducción del riesgo de mortalidad, y el gasto socio-sanitario.

3.2.1 Pérdida ponderal

Tras la evaluación de los pacientes obesos, la primera medida es adecuar el estilo de vida, iniciar actividad física y promover una dieta baja en calorías. Este tipo de medidas requiere un alto grado de implicación por parte de los pacientes.

Los ensayos clínicos que estudian el abordaje médico de la obesidad obtienen resultados modestos, con pérdidas de un 5-10% del exceso de peso a 3-6 meses, pero desafortunadamente, en casi todos existe una tendencia a la recuperación ponderal en 1 ó 2 años tras el inicio de la intervención. La inclusión de medidas conductuales mejora los resultados, pero no previene el fracaso a medio y largo plazo, especialmente en pacientes con Obesidad Mórbida.

El tratamiento farmacológico se ha sugerido para pacientes con mala adhesión a los cambios conductuales y dietéticos e incluso en pacientes con Diabetes Mellitus, pero proporciona escasos resultados en cuanto a pérdida ponderal.

Los resultados en cuanto a pérdida ponderal de todas las series de cirugía bariátrica pueden ser calificados entre buenos y excelentes,

dependiendo de la técnica quirúrgica utilizada. Los resultados a medio y largo plazo, aunque no son tan excepcionales, mantienen pérdidas de peso aceptables en casi todos los casos.

En una revisión del NICE británico^{112,113} para evaluar la efectividad de la cirugía bariátrica se identificaron tres ensayos clínicos que la comparaban con el tratamiento médico. Los tres estudios observaban reducciones significativas de peso en el grupo de cirugía (independientemente de la técnica quirúrgica empleada). En los tres estudios se mantenía la diferencia a largo plazo. También se evaluaban parámetros de calidad de vida, observándose que ésta mejoraba significativamente tras la cirugía, en comparación con el manejo médico de la obesidad.

El Swedish Obese Subjects trial (estudio SOS)^{35,114} compara de forma prospectiva más de 4000 pacientes obesos suecos en dos grupos: tratamiento médico y quirúrgico y con seguimiento a más de 10 años. Los resultados siguen la misma línea que los trabajos anteriores: pérdidas ponderales superiores al 25% de media en comparación con el tratamiento médico.

La revisión de Christou¹¹⁵ evalúa de forma retrospectiva el bypass gástrico frente al tratamiento médico, observando una reducción del 67% del exceso de peso a favor del grupo intervenido, junto con una reducción en la mortalidad, comorbilidades y gasto social 5 años después de la intervención.

Finalmente reseñar una revisión Cochrane publicada en 2009 por Coolquit et al.⁷ sobre el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. Se incluyeron 26 estudios. Seis estudios comparaban la cirugía con el tratamiento médico (tres ensayos controlados aleatorios y tres estudios de cohortes prospectivos). 20 ensayos controlados aleatorizados compararon diferentes procedimientos bariátricos. Entre las conclusiones, determinaron el elevado riesgo de sesgo de muchos de los estudios. Por ello concluían que no era apropiado realizar un metanálisis.

En esta revisión, el tratamiento quirúrgico mostraba una mayor pérdida de peso que el tratamiento convencional en la obesidad moderada (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²), así como en la grave. Hubo también disminución de las comorbilidades, como la diabetes y la hipertensión. Después de dos años mejoró la calidad de vida relacionada con la salud, pero los efectos a los diez años están menos claros. Al evaluar las diferentes técnicas, encontraron que el bypass gástrico presentaba una mayor pérdida de peso que la banda gástrica ajustable o la gastroplastia vertical anillada. La gastrectomía vertical mostraba resultados similares al bypass gástrico a corto plazo. Una de sus conclusiones fue que la información de estos estudios debe examinarse con cuidado debido a la deficiente calidad de los mismos y al pequeño número de ensayos que comparan cada par de procedimientos. En 2014 se ha publicado una actualización de esta revisión, con resultados similares a la de 2009, con una conclusión final: se necesitan estudios que

evalúen los resultados de la cirugía a largo plazo, ya que la mayoría incluye seguimientos inferiores o iguales a tres años.

3.2.2 Resolución de comorbilidades

Que la cirugía podía mejorar el control de la diabetes es conocido desde el año 1955, cuando Friedman¹¹⁶ publicó su serie de pacientes con mejoría de la Diabetes Mellitus tipo 2 tras la realización de gastrectomías subtotales. Por otro lado, es bien conocido que la obesidad y el síndrome metabólico se asocian a la diabetes y a otros factores de riesgo cardiovascular.

En el último capítulo de esta introducción detallaremos los efectos de la cirugía sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad.

3.2.3 Reducción de la mortalidad

Cabe esperar que, si los pacientes obesos mórbidos que son intervenidos pierden peso de forma adecuada y reducen sus comorbilidades, además de mejorar su calidad de vida, debería mejorar su esperanza de vida. Esto sería debido a la reducción del riesgo de muerte por riesgo cardiovascular.

En este sentido, el trabajo de Christou¹¹⁵ demostró que la cohorte de obesos intervenidos tiene una mortalidad significativamente inferior a la cohorte de obesos no intervenidos (0,67% vs. 6,8%) cuando se evaluaron a los 5 años.

El estudio SOS publicó sus conclusiones en cuanto a la mortalidad de los pacientes intervenidos¹¹⁷. El análisis de supervivencia relacionada con cáncer en la población analizada muestra que la cohorte de cirugía tiene una reducción en la mortalidad por cáncer analizada globalmente. Cuando se estratifican los resultados, se objetiva que en los hombres no hay diferencias en la mortalidad, mientras que en las mujeres obesas hay una reducción significativa de la mortalidad por cáncer tras la cirugía.

En conclusión, la cirugía bariátrica puede reducir la mortalidad por cáncer en mujeres obesas mórbidas.

3.2.4 Reducción del gasto sanitario.

El aumento progresivo y constante de la obesidad, junto con sus comorbilidades ocasiona un incremento exponencial de los gastos socio-económicos derivados de esta patología. Se calcula que sólo en Estados Unidos los obesos mórbidos suponen cerca de un 10% del gasto sanitario. La parte más importante del gasto es para tratar la diabetes y sus complicaciones.

La cirugía bariátrica se entiende como una inversión a medio o largo plazo, implica un gasto inicial importante, pero a largo plazo ofrece una rentabilidad importante. Los gastos iniciales a considerar son el estudio prequirúrgico, los gastos directos del procedimiento quirúrgico y del ingreso hospitalario y los gastos relacionados con las complicaciones postquirúrgicas. Después de la cirugía aparecen los gastos secundarios al seguimiento postoperatorio y el tratamiento de las secuelas de la cirugía.

Sampalis et al.¹¹⁸ demostraron en un estudio retrospectivo que la cirugía bariátrica se amortiza en el primer año en gasto sanitario directo. Los gastos de la cirugía y del ingreso aumentan el precio de la factura durante el primer año, pero a partir del segundo año ahorran dinero a las arcas públicas de forma progresiva. El ahorro global tras 5 años de seguimiento es más de 5,700,000\$ por cada 1000 habitantes.

Finalmente, el estudio de Craig et al.¹¹⁹ para evaluar el coste-efectividad de la cirugía bariátrica, concluye que se trata de procedimientos coste-efectivos. Todos los procedimientos estudiados (gastroplastia vertical, banda gástrica y bypass gástrico) son coste-efectivos cuando se comparan con el tratamiento conservador, pero el bypass gástrico es la técnica más coste-efectiva.

En conclusión, la cirugía bariátrica ha demostrado que reduce los costes sanitarios y laborales, aparte de ser coste-efectiva.

3.3 Técnicas de Cirugía Bariátrica.

Las técnicas de cirugía bariátrica pueden conseguir su objetivo mediante dos mecanismos diferentes. Unas provocan restricción en la ingesta y otras una malabsorción de los alimentos ingeridos.

En la actualidad no se dispone de datos suficientes para asignar selectivamente a un paciente una determinada técnica quirúrgica, pero esta asignación debe llevarse a cabo por un equipo experto, que escoja la intervención según sus riesgos y beneficios, apoyándose en su experiencia y en la bibliografía médica. Lo que ya no es discutible y parece evidente es que la laparoscopia está marcando la pauta en la cirugía bariátrica.

3.3.1 Técnicas restrictivas

Las técnicas restrictivas fundamentan su mecanismo de acción mediante una restricción del volumen total de alimentos ingeridos. Producen una reducción del volumen efectivo gástrico (a unos 30-50 cc) mediante la elaboración de un pequeño reservorio gástrico con una salida estrecha. Cuando dicho reservorio se llena de alimento, se obtiene una sensación de saciedad temprana y de plenitud que frena la ingesta o incluso puede provocar el vómito si se continúa ingiriendo alimento. El reservorio se puede confeccionar colocando una anilla próxima al cardias (banda gástrica), seccionando el estómago en el ángulo de His y colocando una anilla a modo de neopíloro (gastroplastia vertical) o resecando la curvatura mayor gástrica dejando un tubo estrecho a expensas de curvatura menor (gastrectomía vertical).

La reducción del volumen ingerido se asociará a una pérdida significativa de peso, siempre y cuando se siga una dieta equilibrada y no se ingieran alimentos hipercalóricos con muchas calorías en poco volumen. Por tanto, es esencial que el paciente reciba una adecuada educación dietética y especial hincapié en la adquisición de hábitos saludables¹²⁰.

En cuanto al mecanismo de acción, parece ser que la limitación mecánica del volumen de alimento ingerido (mediante la reducción del tamaño gástrico) y el retraso del vaciamiento del estómago mediante un neopíloro, justifica sólo en parte la sensación de saciedad. Dicho mecanismo es mucho más complejo y existe una vía neurohormonal entre el estímulo digestivo y el Sistema Nervioso central en la que participan más de 100 hormonas y neuropéptidos (grelina, leptina, insulina, glucagón, GLP-1...) que son objeto de múltiples estudios científicos.

Indicaciones. Existe una gran variedad de resultados publicados con estas técnicas que hacen difícil establecer unas indicaciones definidas para las técnicas restrictivas. Sí que es fundamental la selección del paciente. Debe tener suficiente nivel cultural para comprometerse a seguir una dieta adecuada en la que se eviten los alimentos hipercalóricos, que pueden ser la principal causa del fracaso de estas técnicas. Los mejores resultados se obtienen en paciente muy comprometidos con el proceso, que siguen las indicaciones dietéticas y son seguidos por el equipo multidisciplinar a largo plazo.

Las tres técnicas restrictivas fundamentales son:

3.3.1.1 Gastroplastia Vertical Anillada: actualmente en desuso por el importante número de complicaciones y tasa de fracasos a largo plazo.

3.3.1.2 Banda Gástrica Ajustable Laparoscópica: Al colocar una banda ajustable rodeando la zona proximal gástrica, provoca la aparición que un pequeño reservorio gástrico con cabida restringida para la alimentación.

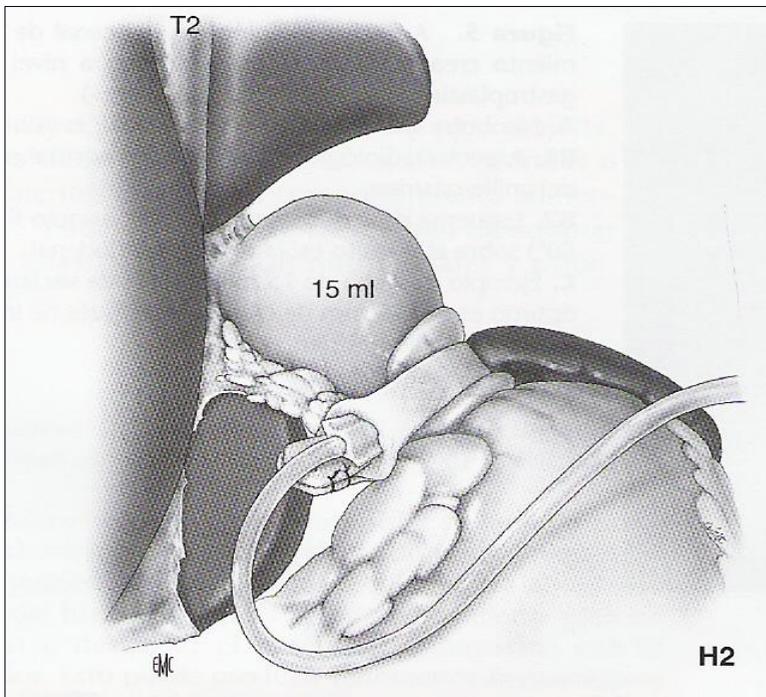


Figura 1. Banda gástrica ajustable

Indicaciones: Existe mucha controversia acerca de las indicaciones para la colocación de la banda gástrica debido a los malos resultados a largo plazo. Esta técnica sólo podría ser propuesta a pacientes muy bien seleccionados y siempre como segunda opción, cuando se hayan descartado otras intervenciones. Deben cumplir una serie de condiciones: nivel cultural adecuado para comprender la fisiopatología de la restricción; pacientes colaboradores con buena predisposición al cambio de hábitos alimentarios, ya que, en caso contrario, el riesgo de fracaso es muy alto; patrón alimentario de gran comedor, excluyendo el trastorno por atracones y los picoteadores y golosos. No se debe realizar esta técnica a pacientes con evidencia de reflujo gastroesofágico o patología motora esofágica. El Índice de Masa Corporal debe ser inferior a 50kg/m^2 y debe existir el compromiso del paciente de cumplir las recomendaciones y controles del equipo terapéutico a largo plazo.

Resultados a largo plazo^{8,121,122,123.}

Los resultados en general de la Banda Gástrica Ajustable (BGA) son inferiores a los de las demás técnicas. La pérdida de peso conseguida es más lenta y puede prolongarse en el tiempo. Sin embargo, la mayoría de las series y los metanálisis publicados, coinciden en darle una capacidad de reducción de un 10% del IMC inicial, con unos niveles de Porcentaje de Exceso de Peso Perdido (%SPP) del 46 %. El nivel de evidencia es bajo, ya que existen muchas series con resultados no concordantes. Esta técnica fracasa en un porcentaje elevado de casos, precisando la conversión a otras técnicas, lo que no ocurre con el resto de

procedimientos. Además la eficacia de la BGA en cuanto a la resolución de comorbilidades es también más reducida.

Por otro lado, tiene escasa morbilidad grave, y casi nula mortalidad perioperatoria, que es del 0,1 % si se hace por vía laparoscópica. Sin embargo, es una técnica que presenta complicaciones frecuentes a largo plazo, que si bien no suelen ser graves, pueden requerir una reintervención, llegando a cerca del 50% de los casos.

Por todo ello, actualmente y, a pesar de que esta técnica fue ampliamente utilizada en todo el mundo, vive un auténtico declive. En nuestro grupo de trabajo se ha retirado del protocolo y no se contempla su empleo.

3.3.1.3 Gastrectomía Vertical (“Sleeve Gastrectomy”):

Propuesta inicialmente por Gagner¹²⁴ como primer tiempo quirúrgico en pacientes de alto riesgo (superobesos con patología cardiovascular severa), a los que en un segundo tiempo se les realizaría una técnica malabsortiva (bypass o cruce duodenal). De esta forma los pacientes perdían peso de forma significativa y se realizaba una segunda técnica (generalmente cruce duodenal) con menor riesgo. Sin embargo, debido a los buenos resultados obtenidos, se ha establecido su indicación como técnica única en pacientes con OM.

Técnica: Se realiza una gastrectomía ajustada a la curvatura menor provocando la aparición de una cámara de volumen restringido. Se

procede a la desvascularización de curvatura mayor desde unos 4 a 6 cms desde el píloro hasta el ángulo de His, llegando a visualizar el pilar izquierdo del diafragma. Se realiza una gastrectomía mediante endograpadoras, que se colocan en antro en sentido ascendente. Se emplea una sonda tutor de 34-38F para lograr confeccionar un reservorio gástrico estrecho y ajustado, pero libre de zonas estenóticas.

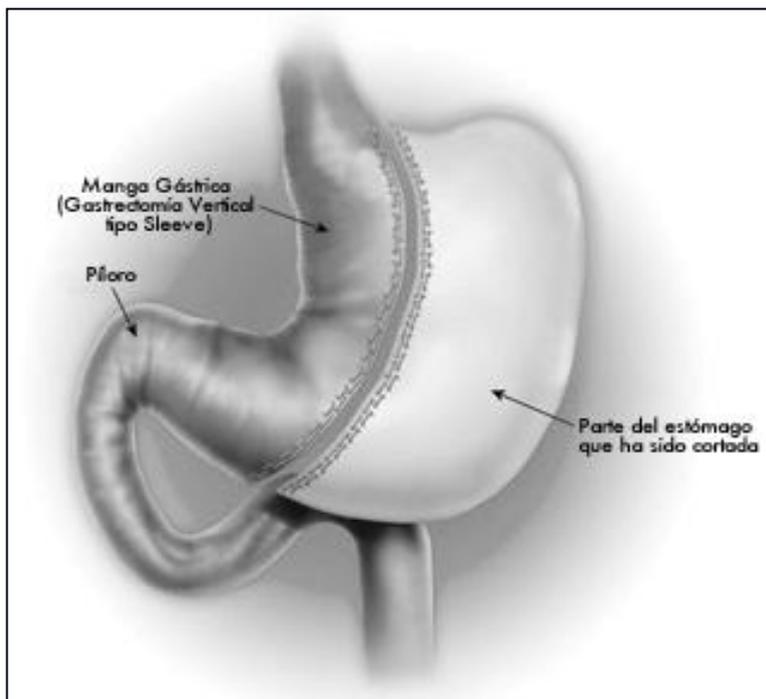


Figura 2. Gastrectomía tubular

Se trata de una técnica actualmente en expansión. Sus resultados iniciales en pérdida de peso son superponibles a los del bypass gástrico.

Muchos grupos han publicado experiencias con resultados excelentes a corto plazo¹²⁵ de tal forma que un número importante de pacientes con obesidad extrema no ha necesitado un segundo tiempo para completar la pérdida de peso.

Sin embargo, no se dispone de resultados a medio y largo plazo ya que se trata de una técnica implantada en los últimos años. La gran mayoría de estudios son series de casos analizadas de forma retrospectiva o prospectiva por un corto periodo de tiempo. No existen estudios científicos de calidad que demuestren su eficacia a largo plazo. Por lo tanto, todavía no existe una base científica sólida que justifique su utilización como técnica única. Por otro lado, desconocemos los efectos a largo plazo que puedan derivarse de la extirpación de más de 2/3 del estómago sano, especialmente en pacientes jóvenes.

Indicaciones. Inicialmente se indicó en pacientes con obesidad extrema (IMC por encima de 50 Kg/m^2) como primer tiempo para facilitar posteriormente la realización de una cirugía malabsortiva (cruce duodenal). Dados los buenos resultados obtenidos se han ampliado las indicaciones y hay grupos que la indican en pacientes con IMC entre 35 y 40 con comorbilidades mayores, pacientes con edad superior a 60 años, pacientes de alto riesgo al presentar patología hepática severa (hepatomegalia, cirrosis) o cardíaca severa o insuficiencia renal crónica, pacientes con patología gástrica, especialmente las alteraciones premalignas (pólipos gástricos, metaplasia intestinal, gastritis crónica atrófica...) o en casos de

conversión tras retirada de banda gástrica en los que sea imposible realizar un bypass gástrico.

Su expansión es tal que hay grupos que la emplean como indicación principal en obesidad mórbida.

En nuestro grupo de trabajo indicamos esta técnica en pacientes seleccionados de alto riesgo o de edad avanzada o con patología gástrica. Se trata de la segunda técnica de elección, por detrás del bypass gástrico.

Contraindicaciones. No se debe ofrecer como técnica única a pacientes superobesos con IMC superiores a 50 Kg/m². Tampoco a pacientes picoteadores o golosos. Los pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico sintomático pueden empeorar de forma significativa tras la realización de una técnica restrictiva.

Resultados a largo plazo¹²⁶. El escaso tiempo de desarrollo de esta técnica como tratamiento único de la obesidad mórbida hace que existan hasta el momento escasos estudios controlados de sus resultados, y no está incluida en la mayoría de los metaanálisis efectuados sobre cirugía bariátrica.

En las series publicadas hasta el momento, aparece como una técnica con baja morbilidad (5 %) y una mortalidad superponible a la de las series largas de Bypass gástrico (0,4 %). Sus resultados, a falta de obtener resultados a largo plazo, son buenos en cuanto a pérdida de peso, con un

68 % de PEP a los 12 meses, que llega al 72 % a los 24 meses. Hasta ahora está publicado un índice de reintervenciones del 3 %.

Uno de los aspectos que más preocupación suscita es la elevada tasa de fugas anastomóticas¹²⁷ que presenta esta técnica, especialmente las localizadas en el ángulo de His. Las tasas publicadas oscilan entre un 1 y un 3%¹²⁸, llegando al 10% en casos de cirugía de revisión tras otro procedimiento, superiores a las tasas de fuga anastomótica publicadas en el bypass gástrico.

3.3.2 Técnicas mixtas (restrictivas y malabsortivas) prevaleciendo la restricción

Las técnicas mixtas combinan dos mecanismos anatómicos, por un lado la restricción y por otro la malabsorción. La técnica más representativa es el bypass gástrico, en el que predomina la restricción, variando la malabsorción según la longitud de las asas intestinales. Con la evidencia que existe en la actualidad, el bypass gástrico es una de las técnicas más utilizadas ya que es una técnica reversible, con una morbimortalidad baja y un bienestar postoperatorio bueno y produciendo pérdidas de peso del 60-70% del exceso de peso¹²⁹. Por estas razones muchos cirujanos sostienen que el bypass gástrico es la técnica bariátrica de elección para la mayoría de pacientes con obesidad mórbida.

El bypass gástrico laparoscópico (BPG)¹³⁰ es actualmente considerado el “patrón oro” en cirugía bariátrica. Se trata de una técnica que cuenta con más de 50 años de vida. Por un lado se realiza una

restricción gástrica ya que se confecciona un reservorio gástrico pequeño, con escasa cabida de volumen para la ingesta. Por otro lado se realiza una malabsorción, ya que se asocia una anastomosis gastro-yeyunal y otra yeyuno-yeyunal que acaban por conformar un circuito doble al bolo alimenticio y a los jugos digestivos. De esta forma, el alimento ingerido no inicia la digestión hasta que llega al canal común (normalmente tras haberse excluido entre dos y tres metros de longitud intestinal).

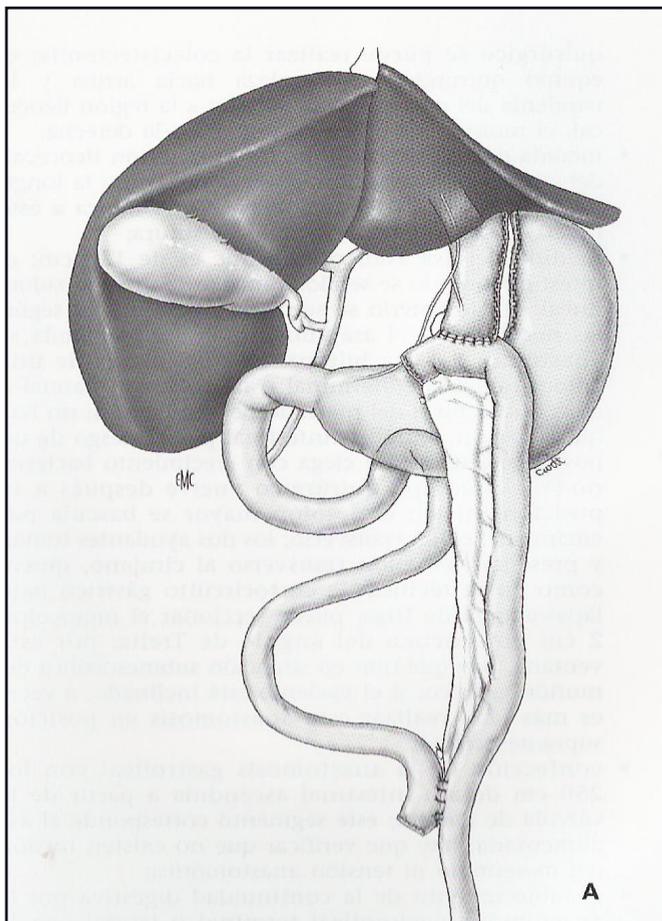


Figura 3. Bypass gástrico

De esta forma quedan delimitados tres tramos de intestino delgado:

- Asa biliopancreática: incluye duodeno y yeyuno proximal. Recoge las secreciones gástricas y los jugos biliopancreáticos que participan en la digestión.
- Asa alimentaria: incluye el tramo de yeyuno anastomosado al remanente gástrico hasta la anastomosis con el asa biliopancreática. Por aquí 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 se realizará la digestión. Cuanto más corta es la longitud de este tramo, más malabsortiva es la técnica.

El bypass gástrico es la intervención quirúrgica más realizada para el tratamiento de la obesidad mórbida: 71% según la SECO (Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad) y 61% según el IBSR (International Bariatric Surgical Registry). La técnica fue descrita por Mason en 1967¹³¹, y desde entonces ha sufrido múltiples modificaciones hasta 1993 cuando Wittgrove la realiza por primera vez por vía laparoscópica. Hoy en día la mayoría de los cirujanos realizan el bypass gástrico por laparoscopia, gracias a varios estudios prospectivos que han demostrado claras ventajas del procedimiento laparoscópico frente al abierto^{132,133}.

Técnica: Los detalles técnicos del bypass gástrico laparoscópico se describirán con detalle en el capítulo de material y método. Se trata de una intervención con dos partes bien definidas. Una en la que confecciona una

anastomosis yeyuno-yeyunal y que funciona como pie de asa del montaje final en Y de Roux. La otra sería la confección de un reservorio gástrico pequeño mediante endograpadoras, de tal forma que el remanente gástrico residual queda intraabdominal y funcionando pero desconectado del tránsito intestinal. La intervención finaliza con la realización de una anastomosis gastro-yeyunal.

Indicaciones: Muchos grupos de trabajo consideran el bypass gástrico como la técnica de elección ante cualquier paciente con Obesidad mórbida. Existe una serie de casos en los que es especialmente recomendable realizar un bypass gástrico.

Obesidad Mórbida tipo IV (IMC >50) y Obesidad Extrema: Varias publicaciones mencionan que existe una mayor frecuencia de fallos de las operaciones restrictivas en pacientes con obesidad con IMC elevado (por encima de 50 kg/m²). Por esta razón, el bypass gástrico sería la técnica ideal en estos pacientes.

Sin embargo, hay muchos grupos que indican esta técnica como intervención principal ante el diagnóstico de obesidad mórbida, independientemente del IMC del paciente. Es el caso de nuestro grupo de trabajo. En casos de pacientes con obesidad extrema (con IMC superior a 60) hay grupos que indican la realización de un bypass distal, similar en funcionamiento a las técnicas más malabsortivas, ya que excluyen un mayor tramo de asas intestinales, dejando un canal común más corto¹³⁴.

Alteraciones metabólicas: Actualmente existe abundante literatura^{135,136} mostrando los efectos metabólicos del bypass sobre las alteraciones metabólicas ligadas a la obesidad. Frente a las técnicas restrictivas¹³⁷ consigue una mejor tasa de mejoría de comorbilidades como la DM tipo 2, dislipemia o HTA. Por tanto, ante un paciente obeso mórbido, independientemente de su IMC, en caso de que existan importantes alteraciones metabólicas asociadas deberemos optar por técnicas malabsortivas.

Actualmente ha surgido el concepto de cirugía metabólica para definir a aquella cirugía orientada, no al tratamiento del obeso, sino a la corrección de las alteraciones metabólicas, especialmente la diabetes mellitus tipo 2. De hecho, este año ha aparecido publicado un documento de consenso⁷⁹ en el que ya se admite la cirugía como tratamiento de la DM tipo 2 con mal control metabólico en pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m².

Actualmente comienzan a aparecer estudios comparando los efectos metabólicos del bypass gástrico frente a la gastrectomía tubular. En un reciente estudio¹³⁸, el bypass mostraba un mayor descenso de c-LDL y de parámetros de inflamación crónica. No encontraron diferencias significativas en la mejora de glucemia o de la resistencia a la insulina. El estudio se realizó a un año de seguimiento.

Pacientes con trastornos de alimentación: En pacientes con hábitos alimentarios como el picoteo o pacientes golosos se deben evitar

las técnicas restrictivas, ya que existe un elevado riesgo de fracaso de la técnica. El bypass gástrico parece ser la más adecuada para este tipo de enfermos ya que el resultado no dependerá tanto de la modificación de los hábitos alimenticios del paciente. Además debemos recordar que en el bypass gástrico hay un rechazo a los dulces a largo plazo cuando está presente el síndrome de dumping.

Fallos de procedimientos restrictivos previos: No parece correcto sustituir un procedimiento bariátrico restrictivo por otro similar, ya que desde el principio está abocado al fracaso. En estos casos el bypass gástrico parece ser el más indicado.

Fisiopatología del bypass gástrico. Los mecanismos de acción finales del bypass gástrico no son bien conocidos. Hechos como la rápida mejoría de la diabetes, que se produce antes de la pérdida de peso no tienen una explicación fisiopatológica clara.

Entre los mecanismos propuestos para su efecto encontramos:

Pérdida de peso. La suma de la restricción calórica provocada por la reducción del volumen gástrico y de la malaabsorción secundaria al bypass intestinal van a provocar una pérdida de peso importante y mantenida. Esta pérdida de peso es la que explica la mejoría metabólica que se produce en las técnicas restrictivas, en las que a mayor pérdida de IMC, mayor mejoría de la diabetes. Sin embargo, en el bypass gástrico existe una resolución de la diabetes a los pocos días de la intervención¹³⁹, antes

de la pérdida de peso, por lo que ésta no debe ser la causa de la mejoría metabólica de los pacientes.

Hormonas gastrointestinales. Actualmente se reconocen múltiples péptidos u hormonas implicados en el control del apetito y de la homeostasis de la glucosa. Entre ellos debemos resaltar las incretinas y la grelina.

Las incretinas actúan amplificando la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. Entre ellas destaca el GLP-1 (glucagon-like-peptide). Es secretado por las células L del íleon terminal y actúa inhibiendo la acción del glucagón, aumentando la secreción de insulina e induciendo saciedad. Múltiples estudios¹⁴⁰ encuentran un incremento de la secreción de GLP-1 después del bypass gástrico, superior al logrado con la dieta o con otras técnicas restrictivas. Sin embargo, su papel no está claramente definido.

La grelina es un péptido producido fundamentalmente en las células oxínticas localizadas en el fundus gástrico. Es un péptido orexígeno (estimulador del apetito) y pudiera tener un papel en el control de la homeostasis de la glucemia. El descenso en sus niveles explicaría en parte la mejoría metabólica al inducir saciedad. Este mecanismo es el que se defiende en la gastrectomía tubular, ya que se reseca la parte del estómago que secreta grelina en mayor proporción. Respecto al bypass hay estudios que muestran un descenso de los niveles de grelina¹⁴¹, aunque otros estudios no han confirmado estos hallazgos.

Modificación anatómica del tracto gastrointestinal.

En el bypass gástrico, los alimentos ingeridos pasan directamente del reservorio gástrico al yeyuno medio o distal. Esta modificación anatómica da lugar a dos hechos. El alimento no pasa por duodeno y llega de forma precoz a intestino distal. Esto da lugar a las dos hipótesis fisiopatológicas sobre los efectos metabólicos del bypass.

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 la resistencia a la insulina y la DM tipo 2. Los estudios de Rubino¹⁴² han sustentado esta hipótesis, proponiendo que en el intestino proximal se secretaría un factor antiincretínico, que se elevaría en la resistencia a la insulina. El bypass disminuiría la secreción de este factor. Esta hipótesis no explicaría la mejoría de la DM tipo 2 después de la gastrectomía tubular.

Hipótesis del intestino distal. La llegada del alimento de forma precoz a yeyuno distal o incluso íleon estimula una liberación temprana de las incretinas como el GLP-1, estimulando la secreción de insulina y mejorando la resistencia a la misma. Esta hipótesis se ve apoyada por estudios publicados sobre la técnica de transposición ileal¹⁴³, en la que se coloca un tramo de íleon distal en yeyuno proximal, mejorando el metabolismo hidrocarbonado.

Resultados a largo plazo. Es la técnica más difundida, y la más antigua de las que se utilizan actualmente, ya que lleva usándose más de 50 años, manteniendo perfectamente su vigencia.

El bypass gástrico logra una reducción de peso mantenida con una caída del IMC en unos 16 Kg/m² de media. El Porcentaje de Exceso de Peso Perdido es de un 58% a 2 años y es estable a largo plazo, manteniéndose cercano al 60% con el paso del tiempo^{8,122,123,144}.

Las complicaciones postoperatorias más importantes del bypass gástrico son tres. En primer lugar las hemorrágicas. Pueden producirse hemorragias endoluminales (hacia la luz del intestino), que suelen provenir de las líneas de sección y grapado o de las anastomosis y también extraluminales (hacia cavidad abdominal), que pueden provenir de algún punto de la disección gástrica o de pared abdominal, desde los trócares de laparoscopia. En segundo lugar están las dehiscencias o fugas de anastomosis. Ponen en peligro la vida del paciente. El principal lugar de dehiscencia es la anastomosis gastroyeyunal. En caso de fuga precoz, la reintervención será la norma. Si la presentación es tardía y con un paciente estable, el manejo será conservador. En tercer lugar se encuentra la Trombosis venosa profunda y el Tromboembolismo Pulmonar. Es, junto con las fugas, la principal causa de muerte operatoria de los pacientes. Se deben aplicar medidas de profilaxis como son la aplicación de medias de compresión, sistemas de compresión mecánica intermitente intraoperatoria, heparina de bajo peso molecular con dosis ajustada al peso del paciente y la deambulación precoz postoperatoria.

En general, las complicaciones mayores en las series de cirugía laparoscópica se sitúan alrededor del 2 %. La mortalidad del bypass gástrico se sitúa en la actualidad en un 0,5%, disminuyendo al 0,2% en series de grupos experimentados¹⁴⁵. En cuanto a las complicaciones, los datos referidos son heterogéneos y la forma de expresarlos variable, etc.

Por tanto, podemos decir que el bypass consigue buenos resultados tanto en morbilidad postoperatoria como en pérdida de peso y que éstos se mantienen en el tiempo.

3.3.3 Técnicas mixtas (restrictivas y malabsortivas) prevaleciendo la malabsorción^{146,147}.

Aunque combinan los dos mecanismos de restricción y malabsorción previamente citados, prevalece la malabsorción, ya que se excluye un largo tramo de tubo intestinal de la digestión.

Entre 1975 y 1979 Nicola Scopinaro¹⁴⁸ describe, con diferentes variaciones, una nueva intervención para tratar la obesidad. Se trataba de practicar una gastrectomía dejando un estómago con una capacidad entre 200 y 500 cc, seccionando el duodeno a nivel postpilórico y reconstruyendo el tránsito digestivo mediante una gastroyeyunostomía con un asa en Y de Roux de 200 cm de longitud, medida desde el ciego, cuyo pie de asa se realiza en el ileon terminal a 50 cm de la válvula ileocecal¹⁴⁹.

Al igual que en el bypass, el montaje proporciona tres segmentos intestinales diferenciados: el asa alimentaria, que se prolonga desde el estómago hasta el pie de asa, el asa biliopancreática, desde el duodeno hasta el pie de asa y el asa común, desde el pie de asa hasta el ciego. Sin embargo, en las técnicas malabsortivas, la longitud del asa biliopancreática es mayor y el canal común suele ser de unos 100 cm. de longitud.

Las investigaciones de Scopinaro determinaron que 200 cm. de tránsito digestivo eran adecuados en la mayoría de pacientes para absorber suficientes proteínas e hidratos de carbono y no padecer desnutrición calórico-proteica. No obstante, la preocupación por evitar cualquier caso de desnutrición, ha hecho que numerosos cirujanos hayan aumentado la longitud del asa común, acercándose a los 100 cm.

Las técnicas malabsortivas más empleadas son:

3.3.3.1 Derivación biliopancreática (DBP): Combina una gastrectomía transversa como parte restrictiva, que permite a los pacientes una ingesta mayor que en otras técnicas con una anastomosis yeyunoileal que se realiza a menos de 100 cm de válvula ileocecal. De esta forma se consigue una importante malabsorción. Son las técnicas más efectivas en cuanto a pérdida de peso se refiere. Sin embargo, las complicaciones nutricionales a largo plazo son superiores. Por ello su empleo no se ha difundido.

La sección gástrica se realiza horizontalmente, persistiendo el fundus gástrico con gran capacidad para distenderse. Esto permite que, en esta

técnica el componente de restricción sea menor, con lo que el paciente puede comer normalmente, en cuanto a tipo y cantidad de alimentos, lo que le proporciona una gran calidad de vida respecto a su ingesta.

3.3.3.2 Cruce duodenal (CD)^{150,151,152}. Combina una gastrectomía vertical como técnica restrictiva con una malabsorción distal con un montaje intestinal similar al de la derivación biliopancreática ya que, como en el caso anterior se realiza una anastomosis yeyuno-ileal a unos 100 cms de válvula ileocecal.

El Cruce Duodenal es una “operación mixta”, alternativa a la Derivación Biliopancreática de Scopinaro en la que la gastrectomía distal fue reemplazada por la gastrectomía vertical con preservación de píloro y el asa común fue alargada a 100 cm, realizando derivación Bilio-Pancreática distal que consiste en un asa *biliopancreática* del 50% del intestino delgado, un asa *Digestiva* del 40% y un asa *Común* del restante 10%.

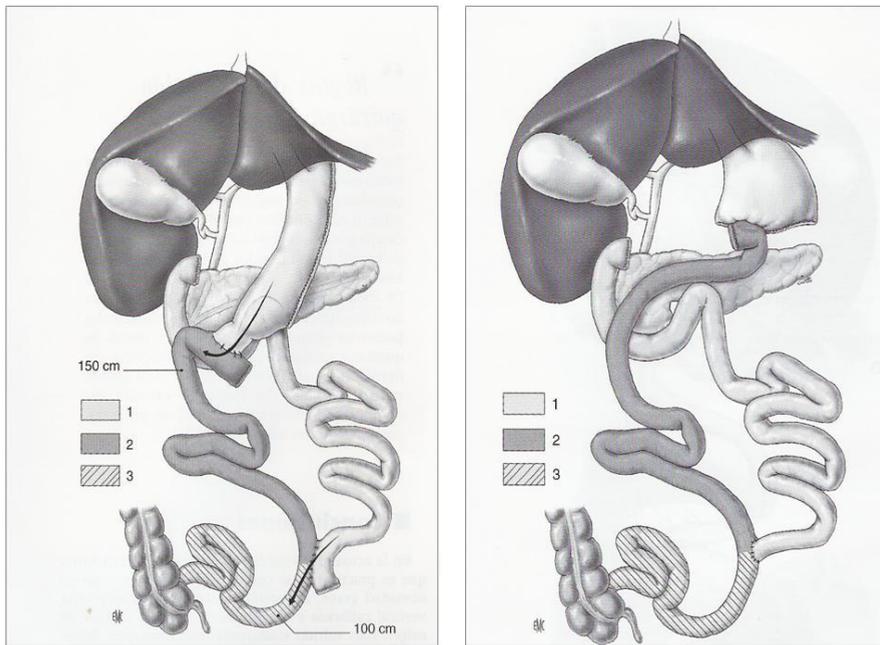


Figura 4. Técnicas mixtas malabsortivas. Izquierda: Cruce duodenal. Derecha: Derivación biliopancreática de Scopinaro.

Debemos recordar que se trata de técnicas más complejas de realizar por laparoscopia que el Bypass gástrico, debido a la necesidad de disecar el duodeno postpilórico y a la confección de la anastomosis duodeno-yeyunal. Esto también redundará en una mayor tasa de complicaciones postoperatorias.

Las indicaciones fundamentales de este tipo de técnica más malabsortiva son pacientes con Obesidad Extrema, especialmente aquellos pacientes con IMC por encima de 60, en los que el resto de

técnicas presenta una tasa alta de fracasos ponderales a largo plazo. Sin embargo, hay autores que plantean la variación de las medidas intestinales para adaptar la intervención a los diferentes pesos y características de pacientes. En nuestro caso, en pacientes con Obesidad extrema, optamos por realizar un bypass gástrico distal, alargando la longitud de las asas.

Las cirugías malabsortivas son las que mejores resultados obtienen de adelgazamiento, de resolución de la DM tipo 2, de curación de la dislipemia y en general de mejoría de comorbilidades. Por tanto, estarán mejor indicadas en pacientes con patologías importantes asociadas a su obesidad. Sin embargo, es muy discutida su indicación como técnica metabólica en pacientes con IMC inferiores a 35 kg/m².

Resultados a largo plazo. Las técnicas malabsortivas están menos extendidas, ya que presentan mayor dificultad técnica, lo que ha hecho que no se popularicen por laparoscopia. No hay prácticamente ningún trabajo que compare ambas técnicas y, en general hay pocos estudios controlados.

No hay duda de que son las técnicas que consiguen una mayor pérdida de peso y que ésta se mantiene a largo plazo. Su efectividad en la pérdida de peso llega al 73 % de Pérdida de Exceso de Peso a partir de los dos años, aunque hay trabajos que recogen pacientes seguidos más de 10 años, con una media del 77 %. Son además las más útiles contra la obesidad extrema, consiguiendo que más de un 70 % de pacientes con

IMC > 50 kg/m² tengan una Pérdida del Exceso de Peso superior al 50 %^{8,122,123,144}.

Sin embargo, también son las técnicas gravadas con un mayor porcentaje de complicaciones y con la mayor mortalidad, lo que unido a su dificultad técnica ha motivado su escasa difusión. Se han publicado cifras de mortalidad del 0,9 % en vía abierta y del 0,7 % en laparoscópica durante el primer mes¹⁴⁵. Ese porcentaje llega al 1,7 % si se suma la mortalidad global durante dos años postoperatorios, circunstancia que no se da en los otros procedimientos.

En general, la cirugía malabsortiva puede provocar cuadros de malnutrición calórico-proteica y de deficiencia de calcio y oligoelementos, por lo que requiere un seguimiento cuidadoso por parte de los profesionales.

Estas técnicas provocan una malabsorción selectiva de grasas, muy positiva para mantener el adelgazamiento y solucionar la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; pero compromete en gran medida la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y ocasiona esteatorrea que obliga a los operados a hacer varias deposiciones al día, siendo éstas más malolientes de lo habitual. Además, al derivar el duodeno y primeros centímetros del yeyuno, se ocasiona una alteración en la absorción de hierro y calcio.

Aunque esta cirugía consigue un buen efecto, incluso sin colaboración del paciente, requiere un seguimiento continuado por parte del equipo médico, para control de los niveles de nutrientes, PTH y vitaminas, y precisa una ingesta continuada de compuestos multivitamínicos (con vitaminas liposolubles A, D, E y K), Calcio y hierro.

Estas repercusiones nutricionales y de hipovitaminosis, que obligan en ocasiones a la necesidad de tratamientos parenterales y que pueden repercutir de forma importante en la calidad de vida de los pacientes (especialmente la diarrea con esteatorrea), unidas al mayor riesgo quirúrgico que comporta este tipo de intervención frente a otras técnicas hacen que no sea la técnica bariátrica de elección, a pesar de sus excelentes resultados ponderales y de mejora de comorbilidades.

4. EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA. EFECTOS METABÓLICOS DEL BYPASS GÁSTRICO

La cirugía bariátrica provoca una transformación de la anatomía del aparato digestivo, hecho que cambia su función, con modificaciones que darán lugar a una pérdida de peso y a una serie de efectos metabólicos. Esta cirugía no sólo provoca una reducción de peso, sino que además mejora las comorbilidades asociadas a la obesidad, por lo que produce una mejora global del estado final de salud de estos enfermos. Los mecanismos fisiopatológicos que provocan estas mejoras no son bien conocidos. En este capítulo revisaremos los efectos que provoca la cirugía bariátrica sobre las comorbilidades, basándonos en la literatura científica publicada y centrándonos sobre todo en los efectos de bypass gástrico¹⁵³.

Teniendo en cuenta estas premisas, y con un nivel de evidencia 1A, podemos afirmar que la cirugía bariátrica mejora la mayoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida, y es de este modo, el mejor método terapéutico para tratarlas. La cirugía de la obesidad además confiere a los pacientes que se someten a ella, un riesgo menor de desarrollar nuevas comorbilidades.

Por otro lado es importante destacar que estos beneficios no siempre se relacionan con la pérdida de peso.

4.1 Efectos sobre la Diabetes Mellitus tipo 2.

La Diabetes Mellitus es la comorbilidad que mejora de forma más acusada y rápida tras la cirugía bariátrica. Existe un rápido descenso de la glucemia tras la cirugía, que es apreciable a los 4-5 días de la intervención. Esta mejora rápida de la diabetes es muy marcada en el caso del bypass gástrico y el cruce duodenal, donde podemos afirmar que es la comorbilidad que mejora más precozmente.

Dicha mejoría ocurre incluso antes de la pérdida de peso¹³⁹, por lo que el mecanismo por el que se produce no deriva de la restricción calórica. En dicha mejoría se ha implicado el papel de los mecanismos hormonales desencadenados por las alteraciones anatómicas, entre los que uno de los principales es el bypass duodenal. Varios estudios sugieren que el bypass del duodeno es el que puede conferir ese aumento en la sensibilidad de la insulina, independientemente del cambio en el balance energético. El hecho de que el bolo alimenticio no pase por duodeno provoca un aumento de la sensibilidad a la insulina, que es independiente del cambio en el balance energético.

Por otro lado, la cirugía bariátrica no solo disminuye la prevalencia de la diabetes entre los pacientes obesos mórbidos, sino que también

disminuye la incidencia de nuevos casos de DM tipo 2 en esta población de alto riesgo.

Existen varios trabajos publicados que muestran los efectos de la cirugía bariátrica sobre la Diabetes Mellitus.

La revisión de Walter Pories⁴³ fue pionera entre las publicaciones sobre los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica. En dicha revisión se presentaban los resultados favorables en cuanto a la resolución de DM tipo 2 en pacientes a los que se realizó bypass gástrico con un seguimiento de 12 años. Encuentran que la intolerancia a la glucosa se presenta preoperatoriamente en el 25% de sus pacientes, y se resuelve en la mayoría de ellos tras la cirugía, progresando tan solo un 2% hacia la diabetes.

El metaanálisis de Buchwald¹⁴⁴ demuestra que la cirugía bariátrica, puede mejorar o resolver las manifestaciones clínicas de la DM tipo 2. Con 621 estudios analizados, la DM tipo 2 se soluciona globalmente en un 78% de los pacientes, presentando mejoría o resolución un 87%. El bypass gástrico consigue un 80% de resolución.

El mismo Dr. Buchwald¹³⁶ presentó posteriormente un nuevo metanálisis sobre la evolución de la DM tipo 2 tras cirugía bariátrica en pacientes obesos mórbidos. Se observa una reducción completa de esta patología en el 78,1% de los casos y mejoría o resolución en el 86,6%. Las técnicas asociadas a mayor pérdida ponderal son las que mejores resultados obtienen a largo plazo. Además de la mejoría de los parámetros

clínicos, estos resultados se sustentan en mejorías significativas de parámetros bioquímicos como la glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada o niveles de insulinemia.

En el estudio SOS³⁵, en el que se analizan los efectos de la cirugía bariátrica sobre la DM tipo 2 y su mantenimiento a largo plazo, se apreció una disminución del Riesgo Relativo para desarrollar Diabetes Mellitus en 30 veces en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica. En el seguimiento a 10 años se mantienen los efectos beneficiosos sobre la DM tipo 2. Los efectos beneficiosos de la cirugía se demostraron especialmente en el grupo de pacientes intervenidos de bypass gástrico frente a los de banda gástrica.

En relación al tiempo de evolución de la enfermedad se ha evidenciado que aquellos pacientes con DM tipo 2 de larga evolución (más de 10 años) presentan menores tasas de mejoría tras la cirugía.

4.2 Efectos sobre la hipertensión Arterial (HTA)

La cirugía de la obesidad también produce una mejora de la hipertensión arterial. Incluso pequeñas pérdidas de peso pueden disminuir de manera muy significativa las cifras de presión arterial.

Diversos estudios han mostrado como la cirugía bariátrica disminuye la prevalencia de hipertensión arterial a la mitad. De este modo, el 50% de los pacientes hipertensos preoperatoriamente, interrumpe su medicación

hipotensora en el postoperatorio¹⁵⁴. Además, los que no consiguen la resolución completa, sí se benefician de una clara mejoría. El 25% de los pacientes operados consigue reducir el número de medicamentos hipotensores que toma, o la dosis que precisa para el control de su tensión arterial.

A diferencia de lo que ocurre con la DM tipo 2, en el caso de la HTA, es necesario que transcurra bastante más tiempo en el postoperatorio para que comiencen a apreciarse los efectos beneficiosos. Por otro lado, la evolución de la hipertensión en el postoperatorio, a diferencia de lo que ocurre con la diabetes y la hiperlipidemia, parece ser independiente de la técnica quirúrgica, aunque se aprecia una mayor disminución de la tensión arterial en los pacientes con mayor pérdida de peso.

La prevalencia de hipertensión arterial disminuye a la mitad a los 2 años, y el riesgo relativo de desarrollar nuevos casos de hipertensión, disminuye 10 veces (estudio SOS¹⁵⁵). Esta disminución en la incidencia de hipertensión entre los pacientes operados, se hace incluso mucho más marcada tras 5 o 10 años de la cirugía.

En el metaanálisis de Buchwald¹⁴⁴ se aprecia también el efecto beneficioso de todos los procedimientos bariátricos analizados, resolviéndose o mejorando la HTA en el 78% de los casos.

4.3 Efectos sobre la dislipemia.

La pérdida de peso en pacientes obesos, produce una mejora de la dislipemia en el 80% de los casos, cuando se alcanza el IMC de 30 kg/m².

En el metaanálisis de Buchwald¹⁴⁴ todas las técnicas de cirugía bariátrica analizadas producen una mejoría de la dislipemia en un 70% de los pacientes. Cuando se analizan todos los pacientes operados con independencia de la técnica realizada, se aprecian mejoras en los niveles de colesterol de 33 mg/dl de media, 29 mg/dl para las LDL y 79 mg/dl en los triglicéridos. Lo que no se aprecia, es incremento en las cifras de HDL para la población global, pero sí en los pacientes sometidos a bypass gástrico.

En otros estudios^{156,157} sobre bypass gástrico sí se ha apreciado disminución de los triglicéridos y del colesterol LDL, junto con un aumento del colesterol HDL, existiendo correlación entre la pérdida de peso y la mejoría del perfil lipídico.

Por otro lado, en el estudio SOS³⁵ que cuenta con 10 años de seguimiento, se aprecia una disminución de la hipertrigliceridemia entre los pacientes del grupo sometido a cirugía bariátrica, respecto al grupo control. La fracción HDL de colesterol estaba disminuida en el seguimiento a dos años pero no en el seguimiento a 10 años, y respecto a la hipercolesterolemia, no se apreciaban diferencias entre ambos grupos, en el seguimiento a dos años, ni en el seguimiento a 10 años.

4.4 Efectos sobre el Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño (SAOS/SAHS)

El SAOS está presente en el 70% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica. Aunque muchos de estos pacientes están infradiagnosticados y/o infratratados, una parte significativa son tratados con CPAP en la etapa perioperatoria.

La cirugía bariátrica produce una disminución de la severidad de la apnea en todos los pacientes, y aproximadamente el 80% de los pacientes que usa CPAP, deja de necesitarla.

Buchwald¹⁴⁴ aprecia una mejora significativa de la apnea del sueño en toda la población quirúrgica, y para todos los procedimientos. En la población total del estudio, obtiene una resolución del SAOS del 85% y una disminución media del 33% del número de episodios de apnea/hipopnea por hora. Por otro lado, hay que mencionar a los pacientes con hipoventilación por restricción por el sobrepeso, los cuales se benefician incluso más que los demás de este tipo de cirugía, aunque también es cierto que tienen más riesgo quirúrgico.

4.5 Efectos sobre el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA)

Como ya se ha comentado previamente, los marcadores bioquímicos preoperatorios no se correlacionan bien con los cambios patológicos, y la

historia natural del HGNA después de la cirugía bariátrica, es escasamente conocida.

Existen varias publicaciones que encuentran altas tasas de regresión del HGNA después de cirugía bariátrica¹⁵⁸. En ellas se encuentra un descenso en las tasas de afectación hepática en los hallazgos histológicos, aunque esto no se acompañe de una mejora en los parámetros bioquímicos¹⁵⁹.

Luyckx et al evaluaron una cohorte de 69 pacientes intervenidos con una media de seguimiento de 27±15 meses. Encontraron una mejoría significativa de las tasas de estatois y de su severidad cuando se compararon con las biopsias hepáticas basales¹⁰³.

Mathurin et al¹⁶⁰ evaluaron los cambios en el HGNA a los cinco años de la cirugía, encontrando un descenso en el porcentaje de esteatosis (de 37,4% a 16%) y una mejora de los parámetros de afectación hepática. Se produjo también una mejora de los parámetros de resistencia a la insulina, que fueron paralelos a la mejora del HGNA. Esta mejora se mantuvo a los 5 años. En el análisis multivariante, la refractariedad a la mejora de la RI predijo de forma independiente la persistencia de la esteatosis.

Es común ver resolución de la esteatosis, pero se desconoce si la cirugía bariátrica promueve un cambio en la inflamación o fibrosis hepática. A pesar de estos condicionantes, se ha podido alcanzar un nivel de evidencia 1B (Estudios controlados aleatorizados con limitaciones), y se ha

mostrado que la esteatohepatitis suele corregirse en los pacientes con obesidad mórbida que pierden peso tras cirugía bariátrica.

Mención especial merece el beneficio de la pérdida de peso preoperatoria en los pacientes con esteatosis hepática. Al perder peso, el primer efecto que se logra es la reducción del volumen hepático. Esto favorece la intervención ya que permite movilizar el hígado con más facilidad y menor riesgo de lesiones por la tracción. Desarrollaremos este concepto en el capítulo de Material y Método.

4.6 Efectos sobre otras comorbilidades

Respecto a la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), se sabe que la obesidad es un factor implicado en su aparición¹⁶¹, por lo que su mejora llevará a un beneficio para estos pacientes. Con respecto a esta patología debemos recordar que las técnicas restrictivas, al provocar una barrera al tránsito esofagogástrico o al alterar los mecanismos antirreflujo, pueden empeorar la sintomatología de los pacientes con ERGE o provocar su aparición después de la intervención.

Sin embargo, el bypass gástrico es considerado como una excelente técnica antirreflujo, ya que excluye al esófago de la mayoría del ácido gástrico producido así como de un posible reflujo biliar, por lo que sería la técnica indicada en pacientes con reflujo preoperatorio.

La sintomatología de ERGE se resuelve en más del 95% de los pacientes sometidos a bypass gástrico¹⁶², y esta mejoría ocurre inmediatamente después de la cirugía¹⁶³. No así en la gastrectomía vertical, en las que se han publicado tasas de un 18% de ERGE “de novo” tras la intervención¹⁶⁴.

Varios estudios han mostrado los beneficios de la cirugía bariátrica sobre comorbilidades como las alteraciones osteoarticulares provocadas por la sobrecarga de peso del obeso o la depresión asociada a obesidad.

4.7 Efectos sobre la calidad de vida

En el estudio SOS³⁵ las escalas que valoran la calidad de vida muestran una mejoría significativa tras la cirugía bariátrica, y sin embargo, con los tratamientos convencionales no quirúrgicos no se aprecian apenas cambios a este respecto. La mejoría de la que hablamos, ocurre sobre todo entre el medio año y el año tras la cirugía, comenzando a ser menos marcada tras dos años de la intervención.

Los cambios en la calidad de vida después de 2 años de seguimiento, están relacionados con la magnitud de la pérdida de peso. Entre las distintas causas de la mejora de la calidad de vida, están fundamentalmente, la mejora de las comorbilidades descritas y de otras circunstancias invalidantes que influyen enormemente sobre la calidad de vida de estos pacientes. Un ejemplo de esto puede ser la incontinencia urinaria.

4.8 Repercusiones a largo plazo: nutricionales y sobre micronutrientes

Uno de los riesgos potenciales de cualquier cirugía bariátrica es la aparición de malnutrición proteica¹⁶⁵. En el caso del bypass gástrico puede aparecer por complicaciones derivadas de la restricción gástrica (reservorio gástrico pequeño o estenosis de anastomosis que provoca vómitos de repetición) o bien por una malabsorción excesiva al dejar un canal común demasiado corto¹⁶⁶.

A pesar de ello, el bypass provoca malnutrición en un escaso porcentaje de pacientes (por debajo del 1%)¹⁶⁷. En este caso, los compartimentos muscular y visceral suelen estar afectados, con disminución de albúmina, prealbúmina y transferrina.

Los cambios en la anatomía intestinal hacen que la aparición de déficit de micronutrientes sean más frecuentes que en las técnicas restrictivas puras¹⁶⁸. Éstas se pueden evitar con un seguimiento de los pacientes que permita controlar que cumplan con la toma del complejo multivitamínico y con un control analítico anual que detecte estos déficits.

Los principales déficits que pueden presentarse son:

Hierro^{169,170}. Las causas de este déficit serían la disminución de la ingesta (mala tolerancia a las carnes rojas), la alteración de la acidez gástrica y la exclusión del lugar principal de absorción que son duodeno y

yeyuno proximal. En caso de déficit se recomienda suplementar con sulfato, fumarato o gluconato ferroso. En ocasiones es preciso administrar hierro parenteral.

Vitamina B12¹⁷¹. Su déficit se debe a una disminución tanto de la liberación de Vitamina B12 de los alimentos que la contienen, como de la formación del complejo factor intrínseco/Vitamina B12. Si los niveles de Vitamina B12 no se suplementan, un 30% de los pacientes al año tras la cirugía y entre el 8-37% al cabo de 2-4 años presenta deficiencia de B12. Lo habitual es que el déficit sea asintomático pero puede ocasionar clínica digestiva (anorexia y diarrea), mucocutánea (estomatitis angular y glositis), anemia megaloblástica y neurológica (en casos graves un síndrome de Wernicke-korsakoff o mielosis funicular). La dosis mínima recomendable diaria de vitamina B12 es de 600 µg/día¹⁷².

Calcio y vitamina D^{173,174}. La deficiencia de Calcio y la enfermedad metabólica ósea son frecuentes tras el Bypass gástrico^{175,176}. La aparición es insidiosa y resulta de una ingesta de calcio insuficiente y una malabsorción de Vitamina D¹⁷⁷. Las consecuencias pueden ser un hiperparatiroidismo secundario¹⁷⁸, pérdida de masa ósea e incluso hipocalcemia.

Los mecanismos asociados al bypass que contribuyen a alterar el metabolismo óseo incluyen una menor ingesta en cantidad, una menor absorción de calcio y vitamina D, lo que desencadena un hiperparatiroidismo secundario, déficits de otros nutrientes y alteraciones

en adipoquinas, esteroides gonadales y hormonas de liberación intestinal que favorecen la pérdida de masa ósea (aquí se excluye el GLP-1). Esto se refleja en un descenso en la densidad mineral ósea y un incremento en los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, no existe evidencia firme acerca de los efectos de pérdida de masa ósea producidos por el bypass gástrico¹⁷⁵.

Por tanto, se recomiendan mediciones analíticas de Calcio y Vitamina D y metabolismo óseo en todos los pacientes y una suplementación diaria adecuada para prevenir deficiencias a largo plazo.

El déficit de ácido fólico es raro dado su absorción a lo largo de todo el intestino. Su control de rutina no es necesario.

Tiamina. El déficit de tiamina puede ocurrir por defecto de absorción o como producto de vómitos repetitivos. Pese a describir déficits ocasionales antes de la cirugía, su determinación o suplementación rutinaria no están indicados en los pacientes que toman el complejo multivitamínico.

Otras vitaminas liposolubles. Es conveniente anualmente determinar los niveles de Vitamina A y E, aunque su determinación rutinaria, junto a Vitamina K, no ha sido valorada.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En este trabajo nos planteamos la siguiente hipótesis:

“con una intervención quirúrgica bariátrica (bypass gástrico laparoscópico), se puede conseguir y mantener una reducción ponderal significativa en pacientes con obesidad tipos II (con comorbilidad asociada), III y IV. Y si, al mismo tiempo, se logran mejorar los factores de riesgo cardiovascular y metabólico presentes en estos pacientes y, por tanto, reducir su morbimortalidad cardiovascular.

Finalmente y, tal vez lo más importante, si esta reducción ponderal y mejora de parámetros metabólicos y bioquímicos se mantiene a largo plazo (5 años después de la intervención).”

2. OBJETIVOS

Nos planteamos un estudio prospectivo en pacientes con Obesidad grados II, III y IV a los que se somete a una intervención quirúrgica bariátrica (bypass gástrico laparoscópico) con seguimiento posterior de 5 años y en los que valoramos los siguientes objetivos:

1.- Objetivo principal:

Conseguir una reducción significativa de los parámetros metabólicos asociados a la obesidad mórbida (parámetros de metabolismo hidrocarbonado y resistencia a la insulina, alteraciones lipídicas e hiperlipoproteinemia, alteración hepática, marcadores de inflamación crónica y otros parámetros de riesgo cardiovascular emergente) después de la intervención quirúrgica.

Conseguir que esta reducción significativa se mantenga a largo plazo (5 años).

Además de lograr una reducción significativa, debemos conseguir que los valores de los parámetros estén dentro de la normalidad a largo plazo.

El fin es lograr reducir a largo plazo la alta mortalidad cardiovascular precoz de estos pacientes.

2.- Objetivos secundarios:

- a) Conseguir una reducción de peso corporal y de IMC significativa frente al basal (previo a la intervención) y que dicha reducción se mantenga a largo plazo. Lograr que los pacientes alcancen un IMC inferior a 35 kg/m^2 y/o un % de Sobrepeso Perdido de, al menos, un 50%.
- b) Conseguir que la intervención quirúrgica sea segura en términos de morbimortalidad quirúrgica. La morbilidad debe ser inferior a un 10 % y la mortalidad inferior a un 1%.
- c) Conseguir que los pacientes no presenten repercusiones nutricionales ni en los niveles de micronutrientes a largo plazo consecuencia de la malabsorción provocada por el bypass.
- d) Evaluar la presencia de Síndrome Metabólico en nuestros pacientes y si se logra una curación o remisión del mismo a largo plazo después de la intervención quirúrgica.
- e) Evaluar en el grupo de pacientes en los que no se logra una pérdida ponderal adecuada (%SPP<50%) si se logra una mejoría bioquímica significativa de los parámetros de riesgo cardiovascular a largo plazo. Especialmente los relacionados con la resistencia a la insulina y la dislipemia aterogénica. Comparar los resultados

metabólicos obtenidos en estos pacientes con los obtenidos en pacientes con pérdida ponderal adecuada.

- f) Evaluar en el grupo de “obesos sanos” (sin factores de riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de obesidad) la evolución de los parámetros bioquímicos metabólicos. Comparar los resultados metabólicos obtenidos en estos pacientes con los obtenidos en pacientes “obesos patológicos”.

- g) Evaluar si existe una correlación entre la pérdida de peso y la variación en los parámetros metabólicos. También si existe correlación entre el peso final y los parámetros metabólicos basales. Evaluar si existe correlación entre la variación de los índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y la variación del resto de parámetros metabólicos. Estudio de determinados parámetros de riesgo cardiovascular emergente (fracción C3 del complemento, lipoproteína a, homocisteína, PCR ultrasensible, ferritina).

III. MATERIAL Y MÉTODO

1 - POBLACIÓN DE PACIENTES

1.1 Periodo de estudio.

Incluimos a todos los pacientes intervenidos por Obesidad y a los que se realizó un bypass gástrico laparoscópico entre enero de 2006 y junio de 2009, e tal forma que se trata de pacientes con un seguimiento mínimo de cinco años.

Esta técnica se realiza en nuestro centro desde el año 2001.

En definitiva, se trata de una cohorte de 96 pacientes.

1.2 Criterios de inclusión.

Definimos un grupo de pacientes diagnosticados de obesidad grados II (con comorbilidad grave), III y IV en nuestro centro e intervenidos de forma consecutiva, siéndoles realizado un bypass gástrico laparoscópico. Se incluyen pacientes con Obesidad tipo II (IMC entre 35 y 40 kg/m²) con comorbilidades asociadas o bien Obesidad tipos III y IV (IMC por encima de 40 kg/m²). Se trata de pacientes en edad adulta (18-65 años).

Todos los pacientes cumplen con los criterios de selección ya detallados en la introducción, establecidos por las sociedades científicas internacionales¹⁰⁸ y plasmados por la Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad en la Declaración de Salamanca¹⁰⁷ de 2003. Recordemos que las indicaciones de cirugía bariátrica son: pacientes con un perfil psicológico adecuado en quienes haya fracasado el tratamiento

conservador supervisado; con IMC igual o superior a 40 kg/m² o bien IMC superior a 35 si se asocian comorbilidades mayores (Enfermedad coronaria; Dislipemia; Diabetes Mellitus tipo 2; HTA; Trastorno del sueño; Osteoartropatía; Repercusión laboral y/o social).

1.3 Criterios de exclusión.

Se excluyen los pacientes sometidos en dicho periodo a otras técnicas de cirugía bariátrica (banding gástrico o gastrectomía tubular) y aquellos pacientes sometidos a bypass gástrico después de otra cirugía bariátrica (cirugía bariátrica de revisión).

También hemos excluido del estudio los pacientes intervenidos entre 2001 y 2005 ya que consideramos que pertenecen a la curva de aprendizaje de la técnica. Durante este periodo ésta no estaba estandarizada y las longitudes de las asas eran diferentes.

Tras la recogida de datos inicial se han excluido del estudio aquellos pacientes de los que no teníamos datos analíticos suficientes. Bien porque faltaban datos analíticos previos a la intervención o bien porque faltaban analíticas completas en el seguimiento. Por este motivo hemos excluido a seis pacientes de los 96 iniciales. Debemos insistir en que no se trata de pacientes perdidos en el seguimiento, ya que todos han sido seguidos. Se han excluido al faltar datos analíticos fundamentales para el estudio.

Por tanto, quedan 90 pacientes para el análisis definitivo.

1.4 Nuestra población de pacientes

Con los criterios anteriormente expuestos se han incluido entre enero de 2006 y junio de 2009 un total de 90 pacientes. Se trata de 74 mujeres y 16 hombres de $42,5 \pm 9,7$ años (rango 18-60).

Presentan una talla de $162,4 \pm 7,6$ cm (rango 144-180) y un peso de $127,2 \pm 19,5$ kg (rango 88-187). El IMC de nuestra población fue de $48,2 \pm 6,7$ kg/m² (rango 37,1-65,3).

1.5 Selección de pacientes en endocrinología.

Los pacientes son remitidos al hospital al Servicio de Endocrinología. Se realiza una primera historia clínica, realizando una valoración antropométrica inicial y se solicita estudio bioquímico inicial completo.

Los pacientes que cumplen con los criterios de selección son incluidos en un protocolo de dieta de muy bajo contenido calórico (VLCD). Se han empleado dos preparados comerciales de composición similar: Modifast y Optifast®.

La dieta VLCD supone la ingesta de tres preparados diarios durante 42 días. El primero (Modifast®) aporta 458 kilocalorías diarias (52 g. de proteínas, 45 g. Hidratos de carbono y 7 g. de grasas), repartidos a lo largo del día en tres tomas (sobres) durante 6 semanas (1ª semana en ingreso hospitalario y siguientes 5 semanas de forma ambulatoria). El segundo aporta 624 kilocalorías diarias ((52,5 g. de proteínas, 67,5 g. Hidratos de

carbono y 13,5 g. de grasas y un aporte de 10,8 g. de fibra), repartidos también en tres tomas (sobres) durante 6 semanas, de forma ambulatoria. El primero se empleó en los primeros 46 pacientes y el segundo en los 44 últimos.

Este tipo de dieta aporta: 50% de proteínas, 35% de Hidratos de carbono, 15% de lípidos, en el total de calorías de la dieta. La fórmula comercial también aporta electrolitos, vitaminas y oligoelementos, de acuerdo con las raciones dietéticas recomendadas (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Análisis tipo de un sobre de 40 g. de Modifast®

| MINERALES Y OLIGOELEMENTOS | VALORES | VITAMINAS | VALORES |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Potasio | 667 mg | A (retinol) | 332 µg |
| Calcio | 300 mg | D ₃ (d-α-tocoferol) | 1'67 µg |
| Magnesio | 116 mg | E | 4 mg |
| Fósforo | 268 mg | K ₁ | 33'3 µg |
| Cloro | 400 mg | B ₁ | 0'5 mg |
| Hierro | 6 mg | B ₂ | 0'7 mg |
| Cobre | 0,8 mg | B ₆ | 0'7 mg |
| Manganeso | 1 mg | B ₁₂ | 1 µg |
| Zinc | 5 mg | C | 25 mg |
| Flúor | 0,7 mg | Biotina | 0'07 mg |
| Iodo | 50 µg | Ácido fólico | 133 µg |
| Cromo | 33 µg | Niacina | 6 mg |
| Molibdeno | 67 µg | Ác. Pantoténico | 2'7 mg |
| Selenio | 25 µg | | |

Tabla 3. Análisis tipo de un sobre de 54 g. de Optifast®

| MINERALES Y OLIGOELEMENTOS | VALORES | VITAMINAS | VALORES |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Potasio | 775 mg | A (retinol) | 330 µg |
| Calcio | 340 mg | D ₃ (d-α-tocoferol) | 1'67 µg |
| Magnesio | 120 mg | E | 8 mg |
| Fósforo | 310 mg | K ₁ | 25 µg |
| Cloro | 240 mg | B ₁ | 0'65 mg |
| Hierro | 6 mg | B ₂ | 0'86 mg |
| Cobre | 0,5 mg | B ₆ | 0'76 mg |
| Manganeso | 0,5 mg | B ₁₂ | 1,4 µg |
| Zinc | 5 mg | C | 25 mg |
| Flúor | 0,3 mg | Biotina | 10 µg |
| Iodo | 50 µg | Ácido fólico | 100 µg |
| Cromo | 50 µg | Niacina | 6 mg |
| Molibdeno | 30 µg | Ác. Pantoténico | 2'4 mg |
| Selenio | 30 µg | | |

Este tipo de dieta se debe acompañar de una ingesta diaria de líquidos acalóricos, que debe ser superior a los 2 litros. Esta dieta VLCD se realiza en 3 ciclos durante 8-12 meses, alternando con dietas de bajo contenido calórico (1200 kcal / día en mujeres y 1500 kcal / día en hombres) cada 3 meses.

Los pacientes que consiguen una pérdida de un 10% de su peso máximo (llegada a endocrinología) son remitidos para cirugía bariátrica.

Debemos recordar que este es el protocolo funcionando en nuestra unidad en los años en los que se realizaron las intervenciones (hasta 2009). Aquellos que alcanzan una pérdida del 10% de su peso después de completar dos ciclos VLCD e inician un tercer ciclo de VLCD, son remitidos

en ese momento a cirugía y deben seguir una dieta de bajo contenido calórico para mantener el peso.

A todos los pacientes se les realizó, antes de la intervención quirúrgica y posteriormente, una valoración antropométrica y una valoración de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, resistencia insulínica, hiperlipoproteinemia, SAHS). Para ello, a todos los pacientes se les realiza una analítica completa que incluye todos los parámetros bioquímicos incluidos en nuestro estudio (ANEXO I). La analítica basal se realiza en el primer momento de asistencia al paciente, antes de cualquier intervención. Todos los datos se recogen en una Ficha de recogida de datos (ANEXO II), para compararlos posteriormente de acuerdo al estudio estadístico propuesto.

1.6 Estudio preoperatorio^{107,179,180,181}

Una vez seleccionado el paciente para cirugía bariátrica por parte del Servicio de endocrinología, es remitido a cirugía. En la primera visita en cirugía se debe realizar una evaluación inicial del paciente, determinando si es un buen candidato para la cirugía bariátrica e informándole adecuadamente acerca de la intervención. Es especialmente importante insistir en que debe mantener la pérdida de peso alcanzada en el servicio de Endocrinología. Se realiza un completo estudio preoperatorio que incluye:

Anamnesis detallada: recoge los antecedentes del paciente (patología asociada; comorbilidades; medicación y antecedentes quirúrgicos) y el peso máximo del paciente que suele ser el peso a la

llegada a endocrinología. Se recogen los hábitos alimenticios (si es gran comedor, goloso, picoteador, comedor nocturno o si presenta trastorno por atracones). En caso de detección de un trastorno del comportamiento grave, o de un trastorno por atracones, el paciente se remite a psiquiatría.

Exploración física: se recoge el peso actual, la talla y se calcula el IMC. Se valora el abdomen y su configuración anatómica así como las cicatrices de intervenciones previas y la presencia de posibles hernias o eventraciones.

Preoperatorio básico: Debe incluir una analítica básica que incluya glucemia; ionograma; urea y creatinina; enzimas hepáticas; colesterol con fracciones y triglicéridos; proteínas y albúmina y sideremia. Además se solicita una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una consulta a anestesiología.

Ecografía hepatobiliar: Se realiza para estudiar la presencia de hepatopatía asociada a la obesidad mórbida (estatosis; esteatohepatitis-NASH; cirrosis) y detectar colelitiasis. En cuyo caso se realiza colecistectomía conjuntamente con la cirugía bariátrica.

Tránsito Esófago-Gástrico Duodenal: Las guías de práctica clínica¹⁸² recomiendan la realización de alguna prueba de imagen (Tránsito baritado o endoscopia) previamente al bypass con el objeto fundamental de descartar patología gástrica orgánica en una técnica que excluye el estómago y duodeno del acceso endoscópico futuro. El Tránsito permite

además evaluar el hiato esofágico para preparar una posible reparación del mismo en caso de asociar hernia hiatal grande.

Detección de Helicobacter pylori (HP)^{183,184}. La presencia de HP positivo se asocia a riesgo elevado de patología postoperatoria, gastritis crónica, úlcus de boca anastomótica, úlcus duodenal y desarrollo de cáncer gástrico. En cirugía bariátrica, la presencia de HP+ parece tener potencial para causar o agravar síntomas tras la misma y para el desarrollo de úlcus de boca anastomótica. Además, su erradicación disminuye la incidencia de úlcera marginal y cáncer gástrico¹⁸⁵. Por tanto, tenemos argumentos para erradicar el Helicobacter Pylori cuando se detecte su presencia.

Se estudiará mediante dos pruebas. Prueba del aliento (con urea marcada con isótopo de carbono) o detección de antígeno de HP en heces. Ambas tienen un elevado rendimiento para detectar la presencia de una infección por HP. En caso de positividad se administra tratamiento erradicador. Posteriormente se solicitará una prueba para confirmar su erradicación.

Información adecuada y obtención del Consentimiento informado. La educación del paciente es esencial en la evaluación preoperatoria. Se debe insistir en la adquisición de hábitos saludables que se deben mantener después de la intervención. Se debe informar adecuadamente al paciente de la indicación, de la técnica a realizar, de los riesgos y beneficios.

Otras pruebas a solicitar (opcionales): Pruebas funcionales respiratorias ante sospecha de patología grave respiratoria y Endoscopia digestiva alta que se solicita en pacientes en los que se sospeche patología gástrica, en pacientes con HP positivo rebelde al tratamiento o en mayores de 55 años.

1.7 Pérdida de peso preoperatoria

El exceso de grasa intraabdominal complica la técnica quirúrgica, prolonga el procedimiento, aumenta el riesgo de que el paciente presente complicaciones mayores y la tasa de conversión. Esto se debe a la hepatomegalia asociada y a la grasa intraabdominal localizada en mesos y epiplón. Existe evidencia de que la pérdida preoperatoria de un 10% del peso corporal aporta efectos beneficiosos fisiopatológicos en el SAOS, en los niveles de glucemia y en el riesgo cardiovascular y tromboembólico^{186,187}.

Las ventajas potenciales de una pérdida de peso preoperatoria de un 10% del peso serían:

- Disminución del tamaño hepático y aumento de su consistencia, lo que mejora la visión intraoperatoria al favorecer la visualización del área gastroesofágica y disminuye el riesgo de lesión hepática.
- Disminución del tiempo quirúrgico al facilitar la técnica.
- Mejoría cardiovascular y respiratoria, lo que puede ayudar a mejorar la tolerancia a una anestesia prolongada.
- Menor número de complicaciones.

Otro aspecto esencial de esta preparación es que ayuda al paciente en la adaptación postoperatoria a la cirugía, ya que permite que inicie una reeducación dietética y se acostumbre a realizar una dieta saludable y un estilo de vida adecuado. Esto facilita la adherencia del paciente a los cambios de estilo de vida tras la intervención.

Como ya hemos reseñado antes en este capítulo, en nuestros pacientes hemos seguido un protocolo de pérdida de peso basado en una dieta VLCD (Very Low Caloric Diet), con una ingesta inferior a las 700 Kcal diarias en tandas de 42 días. Estos ciclos VLCD son pautados por endocrinología. Cuando el paciente ha perdido dicho 10% del peso, condición indispensable para la intervención, es remitido desde endocrinología a cirugía.

Las VLCD se definen como dietas con un aporte calórico igual o inferior a 800 kcal/día, o inferior a 12 kcal/kg de peso ideal¹⁸⁸. La popularidad de las VLCD (< 800 kcal/día) radica en conseguir una mayor y más rápida pérdida de peso respecto a las dietas hipocalóricas convencionales, sin los efectos deletéreos del ayuno sobre la masa magra¹⁸⁹.

La mayoría de las VLCD se caracterizan por estar enriquecidas en proteínas (0'8-1'5 g/kg de peso ideal/día)¹⁹⁰, aportar las cantidades recomendadas de minerales, vitaminas, electrolitos y ácidos grasos esenciales, administrarse de forma exclusiva y utilizarse durante 4-16 semanas¹⁹¹. Por tanto, está aceptado que en el tratamiento de la obesidad

mórbida se empleen las dietas de muy bajo contenido calórico o VLCD, ya que las proteínas contenidas en las fórmulas actuales son de elevado valor biológico y contienen aminoácidos esenciales, minerales y vitaminas en cantidad suficiente para cubrir los requerimientos mínimos de estos nutrientes (cantidades recomendadas por las RDA). Se recomienda aportar al menos 100 g. de carbohidratos para disminuir la cetosis y preservar la masa magra, siendo el aporte graso mínimo, administrándose aceites que contienen los ácidos grasos esenciales. Se debe ingerir más de 2 litros al día de líquidos no calóricos, para disminuir la deshidratación asociada a la pérdida rápida de peso.

No existe en la literatura acuerdo sobre el tiempo adecuado de seguimiento de este tipo de dietas, ya que este período debe ser suficiente para conseguir una pérdida de peso apreciable, además de modificar significativamente los factores de riesgo cardiovascular y, por otro lado, se debe evitar la presentación de malnutrición. Las VLCD deberían utilizarse preferentemente en menores de 65 años, debido a que en los ancianos la pérdida de masa magra puede ser mayor durante su utilización.

1.8 Protocolo de ingreso hospitalario para la intervención

En nuestro grupo de trabajo disponemos de un protocolo para estudio y tratamiento de los pacientes con Obesidad Mórbida. Detallaremos a continuación el protocolo que han seguido todos nuestros pacientes.

El paciente ingresa en sala 24 horas antes de la intervención. Se procede a reservar dos concentrados de hematíes. Además se pauta:

- Su medicación domiciliaria:

a. En pacientes diabéticos, se pauta la dosis de insulina necesaria y se retira la metformina 48 horas antes de la cirugía porque puede favorecer la producción de acidosis metabólica.

b. Retirar antihipertensivos como Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA 2), 24 horas antes de la cirugía ya que producen hipotensiones intraoperatorias difíciles de tratar.

c. Mantener el tratamiento con estatinas y reintroducirlas precozmente tras la cirugía ya que previenen complicaciones cardiovasculares. Estos fármacos aparte de disminuir los niveles de c-LDL, inhiben la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad, reducen la disfunción endotelial, estabilizan la placa de ateroma y modulan la actividad procoagulante y plaquetaria.

d. Desde el punto de vista respiratorio, aquellos pacientes diagnosticados de Síndrome de Apnea/Hipoventilación del Sueño (SAHS) y tratados con CPAP ("presión positiva continua en la vía aérea) deben mantenerla incluso la primera noche del postoperatorio. También deben mantenerse los broncodilatadores inhalados la misma mañana de la intervención. Se aconseja dejar de fumar antes de la cirugía.

- Tratamiento hospitalario:

e. Sedación: un comprimido de lorazepam la noche anterior.

f. Profilaxis antirreflujo: la elevada prevalencia de reflujo gastroesofágico y hernia de hiato aconseja hacer profilaxis con ranitidina, 150mg vía oral u omeprazol 20mg vía oral.

g. Profilaxis de la Trombosis Venosa Profunda: Se administra una Heparina de Bajo Peso Molecular. Se puede emplear enoxaparina a dosis de 40mg/24h subcutáneos si el paciente tiene un IMC inferior a 50 kg/m² o 60mg/24h si tiene un IMC superior a 50 o factores predisponentes para Trombosis Venosa Profunda. Se debe administrar 12 horas antes de la intervención y mantenerse durante 30 días después de la misma.

El día de la intervención se administra:

- Profilaxis antibiótica. Se emplea habitualmente amoxicilina/clavulánico iv o ciprofloxacino iv en los alérgicos a beta-lactámicos. Las dosis deben ajustarse al IMC del paciente, debiendo repetir la dosis en quirófano si se prolonga la intervención durante más de 3 horas.

- Canalización de vía periférica de calibre adecuado.

- Colocación de sonda vesical.

- Colocación en adecuada postura del paciente (brazos en cruz con los miembros inferiores en abducción, adecuadamente sujeto a la camilla para permitir su segura movilización en quirófano para acceder a los distintos compartimentos del abdomen).

- Colocación de medias de compresión elásticas, sobre las que se colocará en quirófano el aparato de compresión venosa mecánica intermitente. Como parte de la profilaxis de la Trombosis Venosa Profunda.

- El paciente pasa a Reanimación para las primeras 24 horas.

Primer día postoperatorio.

- si no hay incidentes, alta de reanimación a sala de cirugía, con

analítica de control.

- retirada de profilaxis antibiótica y de sonda vesical.
- control clínico por parte del equipo médico habitual 2 veces al día.
- Movilización precoz del paciente.

Segundo día postoperatorio: Se inicia tolerancia oral a líquidos.

Tercer y cuarto día: control evolutivo, si no hay incidencias, alta a domicilio con dieta líquida y profilaxis antitrombótica con HBPM hasta los 30 días.

En el momento del alta se entrega una hoja informativa acerca de la dieta postoperatoria que deben seguir y se pautan suplementos de micronutrientes (minerales y multivitamínicos). Se informa que dichos suplementos deben mantenerse de por vida. Se da cita para seguimiento en cirugía y endocrinología.

1.9 Seguimiento postoperatorio

El seguimiento en consultas se realiza al mes, 6 meses, año y anualmente a partir de entonces. El seguimiento se realiza de forma conjunta con endocrinología.

En cada visita se recoge el peso actual del paciente y su estado clínico. Se valoran sus hábitos alimenticios. Se valoran todas las comorbilidades, su estado y si precisan medicación para su control.

Se solicita analítica anualmente con todos los parámetros incluidos en el estudio (ANEXO I). En caso de detectar algún déficit específico se pautan suplementos.

Todos los pacientes toman un complejo multivitamínico desde el postoperatorio inmediato^{192,193}. De hecho es la única medicación que se ha pautado a todos los pacientes del estudio.

En la siguiente tabla se recoge un ejemplo de composición de un complejo multivitamínico y mineral tipo. Debe incluir las vitaminas y minerales que potencialmente puedan perderse por la malabsorción del bypass. La cantidad de cada componente debe acercarse al 100% de la Cantidad Diaria Recomendada (CDR).

Tabla 4. Composición de un complejo multivitamínico y mineral

| MINERALES Y OLIGOELEMENTOS | VALORES | VITAMINAS | VALORES |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Calcio | 120 mg | A (retinol) | 800 µg |
| Magnesio | 80 mg | D ₃ (d-α-tocoferol) | 5 µg |
| Fósforo | 50 mg | E | 12 mg |
| Hierro | 14 mg | B ₁ | 1,1 mg |
| Cobre | 1 mg | B ₂ | 1,4 mg |
| Manganeso | 2 mg | B ₆ | 1,4 mg |
| Zinc | 10 mg | B ₁₂ | 2,5 µg |
| Yodo | 150 µg | C | 80 mg |
| Selenio | 50 µg | Biotina | 50 µg |
| Molibdeno | 50 µg | Ácido fólico | 200 µg |
| | | Vitamina E | 12 mg |
| | | Vitamina K | 25 µg |
| | | Ác pantoténico | 6 mg |
| | | Niacina | 16 mg |

1.10 Recogida de datos

Como ya se ha comentado, en el momento de la primera llegada del paciente a Endocrinología se realiza una valoración antropométrica inicial y se solicita una analítica con los parámetros bioquímicos del estudio (ANEXO I). Todos los datos se incluyen en una ficha de recogida de datos (ANEXO II).

En la intervención quirúrgica recogeremos datos relacionados con la misma (duración, incidencias intraoperatorias, etc.) y con el postoperatorio (complicaciones, estancia y mortalidad).

Los mismos datos antropométricos y bioquímicos se recogen al año de la intervención, a los 2-3 años y a los 5 años de la intervención, que hemos considerado el punto final del estudio.

2 - MATERIAL

2.1 Material quirúrgico

Es necesario contar con un quirófano de tecnología avanzada, preparado para la realización de cirugía laparoscópica.

2.1.1 La mesa quirúrgica debe estar adaptada para soportar pesos de hasta 200 Kg y permitir movilizaciones amplias del paciente, tanto lateral como en Trendelenburg o su contrario.



Figura 5. Mesa quirúrgica adaptada.

2.1.2 Monitor. Nos permite visualizar el área de trabajo en la cavidad abdominal. Debe ser un monitor profesional que aproveche la alta resolución de las cámaras empleadas. Por tanto, el número de líneas debe estar adaptado a las líneas de resolución de la videocámara.

Es imprescindible contar con dos monitores colocados a ambos lados de la parte superior de la mesa quirúrgica. De esta forma, el equipo quirúrgico puede trabajar desde diferentes posiciones de forma ergonómica.



Figura 6. Monitor de laparoscopia colocado en la torre de laparoscopia, que incluye insuflador, fuente de luz y cámara.

2.1.3 Cámara. Se emplean *microcámaras* con un cabezal adaptable al ocular de la óptica, con uno o tres chip o CCD (Charge Coupled Device) en su interior, conectado mediante un cable a la unidad central. Su función es la de capturar, procesar y transmitir la imagen que se obtiene a través del ocular de la óptica, a un monitor.

La resolución de la imagen dependerá del número de líneas horizontales en función del tamaño del chip que tenga la videocámara. A mayor número de líneas horizontales que compongan la imagen, mayor definición tendrá ésta. Por otra parte, la resolución horizontal depende del número de puntos que conforman cada línea, del número de pixels o células fotorreceptoras (número de líneas horizontales x número de puntos por línea) que contenga cada chip y del número de chips de cada cámara. Las cámaras monochips alcanzan una resolución de hasta 470 líneas, mientras que las de tres CCD llegan a 700 líneas de resolución.

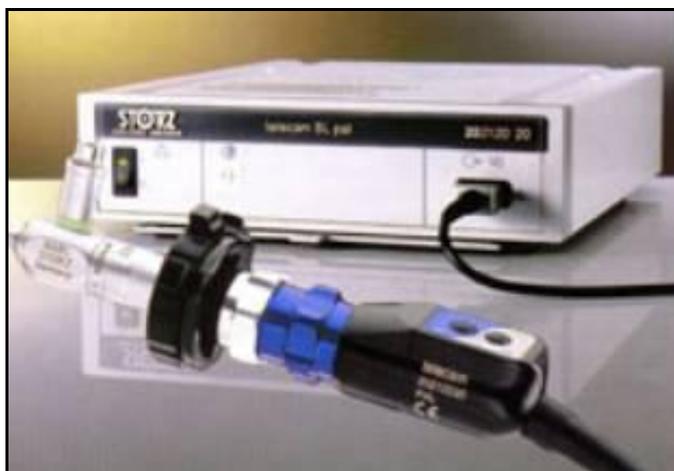


Figura 7. Cámara de laparoscopia.

2.1.4 Fuente de luz. Su función es iluminar el campo quirúrgico. El haz de luz (fría) que ilumina el campo quirúrgico se transmite generalmente a través de un cable formado por múltiples fibras de vidrio, tras generarse eléctricamente a partir de una fuente emisora de luz (caliente). La luz

óptima es la que mayor temperatura de color tiene y la intensidad adecuada al tipo de campo operatorio.

Su calidad depende del tipo de bombilla. De las características de la bombilla van a depender factores como el consumo eléctrico y la temperatura de la luz (grados Kelvin). A mayor temperatura, mayor será la semejanza a la luz solar y por tanto, la luz será más blanca. La mayoría de aparatos que equipan los quirófanos actuales disponen de fuentes de luz de xenón (6.000°K). Es la luz más blanca y por lo tanto, la de mejor calidad, y la que se utiliza mayoritariamente en la actualidad.

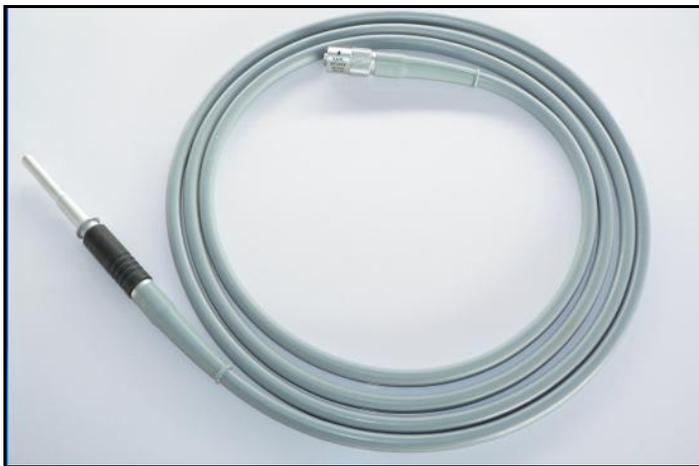


Figura 8. Cable de luz.

2.1.5 Insuflador. Dotado de una bomba que inyecta el gas proveniente de una bombona o desde una toma de pared de un sistema centralizado, a la cavidad abdominal a través de un tubo conectado a un trócar o a la aguja de Veress.

El gas ideal para la insuflación peritoneal debe ser incoloro, fisiológicamente inerte, no inflamable y altamente soluble en plasma, con objeto de facilitar su eliminación y reducir los riesgos de un embolismo gaseoso. El gas más empleado en la actualidad es el anhídrido carbónico (CO₂) por su alta solubilidad y bajo coste, a pesar de que puede tener una serie de repercusiones sobre la fisiología respiratoria y circulatoria.

El CO₂, tamponado en suero en forma de bicarbonato plasmático, se elimina rápidamente con la ventilación pulmonar, por lo que la posibilidad de provocar una hipercapnia severa al insuflarlo en la cavidad abdominal es modesta en pacientes sin patología respiratoria severa.

El insuflador dispone de funciones programables de: flujo de insuflación; presión límite abdominal e indicadores de volumen suministrado. Disponen de la posibilidad de calentar el gas y humedecerlo.

La cavidad abdominal es una cavidad virtual con presión cero que se ha de distender creando una cámara en la que se alcanza una presión de 10 - 14 mmHg. El uso de presiones mayores de 15 mmHg conlleva la aparición de diversas alteraciones hemodinámicas por colapso de grandes vasos sin que se incremente el volumen de la cavidad de trabajo, por lo que está contraindicado el uso de presiones mayores a esta cifra.



Figura 9. Insuflador de gas.

2.1.6 Óptica de laparoscopia. La calidad de la imagen quirúrgica en el monitor es determinante para llevar a cabo operaciones por laparoscopia con las máximas garantías de éxito. La óptica es el elemento que recoge la imagen del campo quirúrgico para llevarla hasta la cámara de video y de esta a los monitores y medios de grabación. Una buena óptica debe cumplir tres cualidades importantes: Debe transportar con suficiente nitidez y claridad la imagen del campo quirúrgico a la cámara; debe contar con una suficiente profundidad de campo y sin distorsión de los elementos y debe ser de material resistente a los procesos de esterilización.

Las ópticas que empleamos son endoscopios rígidos. Compuestas por una estructura cilíndrica rígida de metal. Sus funciones son transmitir un haz de luz artificial suficiente para poder obtener una buena

visualización y obtener una imagen precisa y nítida de la zona quirúrgica. Para ello dispone de dos canales. El canal de la luz lleva la luz que ilumina el campo operatorio. El canal de la imagen es una serie de lentes colocadas sucesivamente que permiten la refracción de la luz y el aumento global de la luminosidad de la óptica. Según el número y la calidad de las mismas permite obtener más o menos ángulo de visión y un grado variable de luminosidad (a mayor luminosidad mejor visualización y mejor grado de color).

Hay ópticas disponibles con diferentes ángulos de visión, que van desde los 0 hasta los 120 grados. En el bypass gástrico laparoscópico empleamos una óptica de 0 grados para confeccionar el pie de asa y una de 30 grados para la confección de la gastroplastia y la anastomosis gastro-yeyunal.

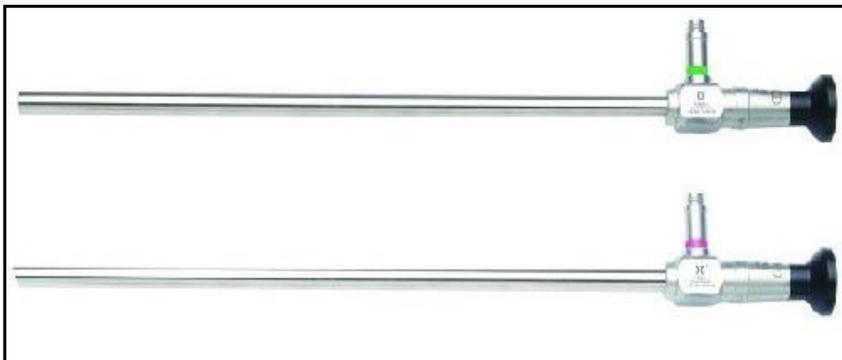


Figura 10. Ópticas empleadas en el bypass gástrico. Óptica de 0 grados (superior) y de 30 grados (inferior).

2.1.7 Creación de neumoperitoneo mediante aguja de Veress. La insuflación del gas dentro de la cavidad peritoneal se realiza mediante la introducción percutánea de una aguja. Ésta debe ser suficientemente larga como para atravesar la pared abdominal, y lo menos traumática posible para no lesionar los órganos intra-abdominales con los que puede entrar en contacto. Para ello se utiliza la denominada aguja de Veress. Este tipo de aguja se inserta en el abdomen de forma ciega, es decir sin visión directa, pero posee un sistema retráctil que esconde el bisel mediante la acción de un muelle una vez que la aguja penetra en la cavidad abdominal. Esta técnica de insuflación se denomina *cerrada* en contraposición a la técnica *abierta*.

La técnica abierta consiste en disecar la pared abdominal hasta alcanzar peritoneo y cavidad, colocando el trócar de forma directa. En Obesidad tiene el inconveniente de la gran profundidad que suele tener la pared, dificultando la disección y el acceso abiertos. Por este motivo optamos por la técnica de insuflación cerrada en nuestro grupo.



Figura 11. Aguja de insuflación de neumoperitoneo (Veress).

La localización más habitual para la introducción de la aguja es el ombligo donde la pared abdominal tiene un menor grosor y el peritoneo está íntimamente adherido a la aponeurosis, lo que facilita la penetración en la cavidad peritoneal. En pacientes con antecedentes de una laparotomía media optamos por la punción en hipocondrio izquierdo.

La maniobra empleada para comprobar la correcta colocación de la aguja consiste en insuflar unos mililitros de aire con una jeringa, apreciando resistencia al aspirar debido a la presión negativa existente en cavidad abdominal. También se puede emplear la técnica de la gota pendiente. Al colocar una gota en el orificio externo de la aguja de Veress ésta se introduce en cavidad por la aspiración de la presión negativa.

2.1.8 Trócares de acceso a cavidad. Los trócares empleados son desechables y con punzón con mecanismo de retracción automático a la presión. Están hechos de un plástico duro que puede ser opaco o transparente. Suelen presentar punzón con cuchilla retráctil que se esconde en una hendidura del mismo punzón nada más introducir el trocar en la cavidad abdominal y atravesar el peritoneo. Los trócares empleados en el bypass gástrico laparoscópico son de 10 mm de diámetro (línea media) o de 12 mm (ambos laterales).



Figura 12. Trócares de laparoscopia.

Los trócares ópticos permiten entrar en la cavidad peritoneal bajo visión directa con la óptica conectada. Se coloca la óptica dentro de la vaina del trocar cuyo extremo es transparente. Al obtener una visión directa con la óptica se asegura la correcta entrada a través de todas las capas de la pared abdominal, que se van identificando una a una.

Instrumental laparoscópico.

2.1.9 Sistema de irrigación-aspiración. El instrumento consta de un tubo del diámetro de los demás instrumentos que se usen, con varios orificios en uno de sus extremos, y con un sistema de llaves o pistones de trompeta en el otro.

A este extremo proximal se conectan dos tubos de goma por sendos acopladores, uno conectado a la aspiración y el otro a un envase con suero fisiológico a presión.



Figura 13. Tubo de aspiración-irrigación.

2.1.10 Instrumental de tracción, disección y corte. Se emplean cuatro tipos básicos de instrumentos para la cirugía laparoscópica:

Las pinzas de tracción, más o menos traumáticas. Las emplearemos para manipular las asas intestinales de forma atraumática mientras contemos la longitud de las asas intestinales o como contraporta para las suturas.

Las pinzas de disección, con mayor o menor ángulo de la punta para la disección. Se emplearán en la disección gástrica en ángulo de His y en curvatura menor.

El disector tipo gancho. El electrodo de gancho permite traccionar del elemento a coagular y lo aleja de otras superficies evitando así el contacto con órganos vecinos. Se emplear para disecar el ángulo de His o la curvatura menor.

Las tijeras. Para sección de tejidos.



Figura 14. Instrumental de trabajo laparoscópico.

2.1.11 Separador. La separación del colon transverso con el epiplon en la primera parte de la intervención o del hígado en la segunda para la exposición del campo operatorio es de vital importancia. Empleamos una barra metálica roma de 10 mm.

2.1.12 Sistemas de sutura.

Porta-agujas para sutura manual. En la realización del bypass gástrico laparoscópico es imprescindible realizar suturas con puntos sueltos o continuas. Quizás se trate de la maniobra laparoscópica más dificultosa, pero el entrenamiento adecuado permite llevarla a cabo con soltura y rapidez. Se pueden emplear agujas curvas.

Para la práctica de suturas es recomendable disponer de un buen porta-agujas, que sujete firmemente la aguja, y tenga una empuñadura suficientemente cómoda para realizar los movimientos necesarios con facilidad.



Figura 15. Porta-agujas para sutura manual laparoscópica.

Suturas manuales. Empleamos suturas de diferentes materiales según sea el tejido a suturar. Una vez realizadas las anastomosis mecánicas, debemos cerrar el orificio de entrada de la endograpadora mecánica con una sutura continua. Para ello empleamos una sutura de hilo monofilamento, sintético y reabsorbible. La aguja suele ser de 3/0.

Cuando cerremos los ojales creados entre mesos para evitar futuras hernias internas emplearemos otro tipo de hilo. Emplearemos seda, que es un hilo natural, trenzado e irreabsorbible, ya que nuestra intención es cerrar estos ojales de forma permanente.

Bajanudos. Las lazadas de los nudos pueden hacerse intra o extracorpóreas. En el caso de las lazadas extracorpóreas, se realizan fuera del abdomen y se bajan con un empujador hasta asegurar el nudo.

Suturas mecánicas. Empleamos endograpadoras que permiten realizar una sutura lineal por medio de una sucesión de agrafes. Se trata de instrumental adaptado para poder ser introducidos por las vainas de acceso. Permiten la sección del tejido entre dos dobles hileras de agrafes y su colocación en casi cualquier posición que el cirujano desee. Respecto a la longitud del tramo que grapa y corta, empleamos cargas de 45 y 60 mm de longitud. Respecto a la profundidad de los agrafes, empleamos cargas vasculares (agrafes de 2,5 mm) para la sección de intestino delgado y de 3,5 mm para la sección gástrica.



Figura 16. Endograpadoras. Mango universal (izquierda). Cargas de diferente profundidad de agrafe (derecha).

2.1.13 Fuentes de energía. Los sistemas de hemostasia aplicados en cirugía se basan en la producción de calor endotérmico como resultado de una interacción entre la energía y el tejido. La fuente de energía más

frecuentemente utilizada es la electrocoagulación, aplicada a través de dos sistemas: monopolar y bipolar. Progresivamente se han desarrollado sistemas de electrocoagulación más sofisticados, como el bisturí ultrasónico basado en la capacidad de desestructuración de las proteínas de la membrana celular como consecuencia de la vibración ultrasónica. Con este sistema desaparecen algunos de los riesgos de la utilización de energía eléctrica, como son la quemadura accidental por falsos contactos o pérdidas del aislamiento de algún instrumento.

Bisturí armónico (Pinzas de sellado tisular ultrasónico - Ultracision®). Este instrumento permite cortar y coagular tejidos, trabajando a una frecuencia de 55.5 kHz. El fundamento mecánico del bisturí ultrasónico es la capacidad de desestructuración de las proteínas de la membrana celular como consecuencia de la vibración ultrasónica de un terminal aislado o formando parte de una tijera. El mecanismo básico para la coagulación de vasos mediante este sistema es similar al de la electrocirugía o al laser. Los vasos son sellados por taponamiento y coaptación con coágulo de proteínas desnaturalizadas.



Figura 17. Bisturí armónico basado en ultrasonidos.

2.1.14 Otros instrumentales.

Sonda-balón como tutor para la transección gástrica. Empleamos una sonda de 36 French como tutor de la gastroplastia.

Endo-finger. Se trata de una pinza especial que acaba en ángulo con una espátula distal que permite comprobar si la disección de la cara posterior gástrica hasta el His se ha completado.

Drenaje Jackson-Pratt. Se trata de un drenaje de sección rectangular y multiperforado. Al finalizar la intervención colocamos este drenaje cerca de la anastomosis gastroyeyunal, localizándolo subhepático. En nuestro grupo de trabajo se coloca a presión ambiental, no aspirativo.



Figura 18. Drenaje Jackson-Pratt.

2.2 Técnica quirúrgica.

La técnica quirúrgica empleada ha sido el bypass gástrico laparoscópico. Dicha técnica se emplea en nuestro hospital desde 2001. En nuestro estudio hemos excluido los primeros pacientes intervenidos, correspondientes a la curva de aprendizaje de la técnica.

El paciente se coloca en posición de litotomía modificada, con los miembros inferiores en abducción con ligera flexión. Colocamos un soporte especial para que el paciente no se desplace con los movimientos y posturas forzadas durante la intervención.



Figura 19. Colocación del paciente para la realización de bypass gástrico laparoscópico. Postura de anti-Trendelenburg (izquierda). Soporte para mantener al paciente sin desplazamientos (derecha).

El cirujano se coloca a la derecha del paciente para la primera parte de la intervención (confección del pie de asa) y entre las piernas en el segundo tiempo (confección de la gastroplastia y anastomosis gastroyeyunal). Los dos ayudantes se colocan a ambos lados del paciente.



Figura 20. Colocación del equipo quirúrgico. Primera parte: el cirujano se coloca a la derecha del paciente con la mesa sin inclinación (izquierda). Segunda parte: el cirujano se coloca entre las piernas con la mesa en anti-Trendelenburg (derecha).

Se realiza el neumoperitoneo con aguja de Veress con punción periumbilical. El primer trócar de laparoscopia se inserta en Hipocondrio Izquierdo mediante un sistema de visión directa.

Empleamos seis puertas de trabajo: dos centrales (xifoidea y en línea media a unos 11 cm del xifoides) de 10 mm y cuatro laterales en hipocondrio derecho e hipocondrio izquierdo (1 cm debajo de la arcada costal) y en vacío derecho y vacío izquierdo de 12 mm.

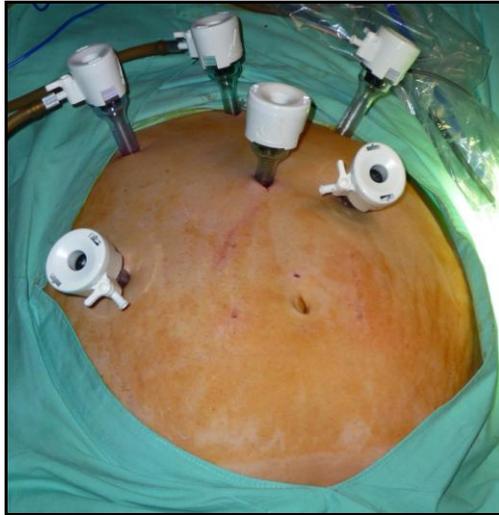


Figura 21. Ubicación de las seis puertas de trabajo (ver texto).

2.2.1 Primer tiempo: Realización del pie de asa. La mesa se coloca a 0° . Empleamos una óptica laparoscópica de 0° . Se levanta el mesocolon transversal con barra introducida a través del trócar ubicado en xifoides, localizando el ángulo de Treitz. Contamos unos 80-90 cm de yeyuno y se realiza la sección del mismo con endograpadora con carga vascular de 60 mm de longitud.

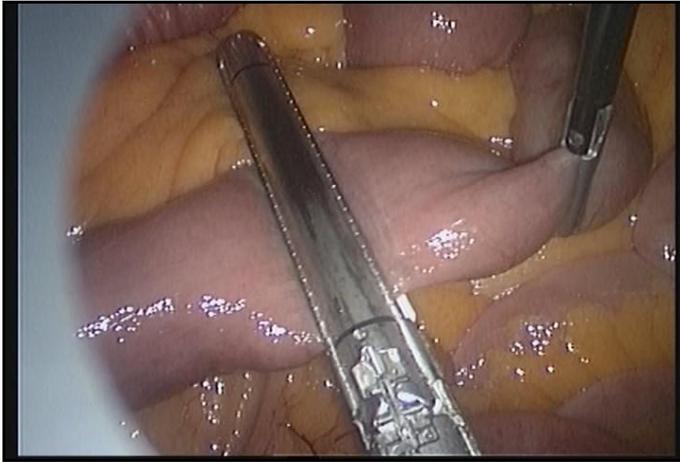


Figura 22. Sección de asa yeyunal a unos 80-90 cm de ángulo de Treitz con endograpadora.

Realizamos con electrobisturí un agujero en el asa aferente.



Figura 23. Realización de agujero en asa aferente para marcar punto de anastomosis yeyuno-yeyunal.

En el asa eferente contamos unos 200-220 cm de longitud. Se realiza con electrobisturí un agujero a dicho nivel. Se realiza una anastomosis yeyuno-yeyunal latero-lateral, con endograpadora con carga vascular de 45 mm, introduciendo las dos ramas de la endograpadora a través de los agujeros realizados previamente. De esta forma queda confeccionado el pie de asa.

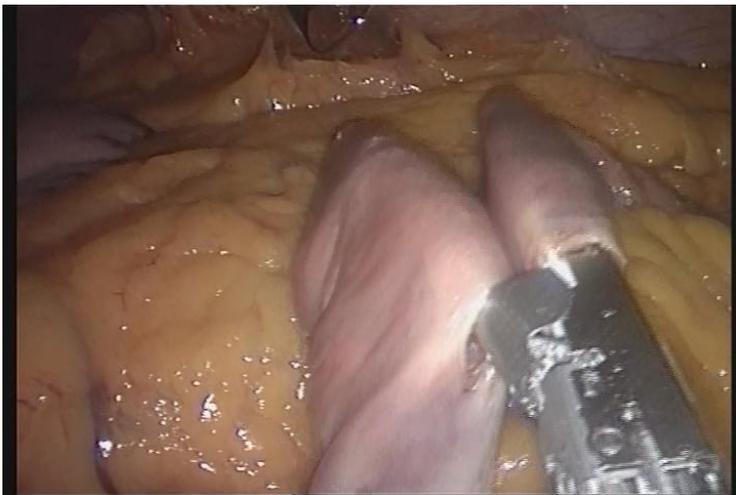


Figura 24. Anastomosis yeyuno-yeyunal látero-lateral con endograpadora con carga vascular (grapas con altura de 2,5 mm).

Se cierra el ojal de entrada de la endograpadora con sutura continua de monofilamento de reabsorción lenta de 3/0.



Figura 25. Cierre de ojal de entrada de anastomosis látero-lateral con sutura continua reabsorbible.

Finalmente se cierra el ojal mesentérico entre las dos asas de intestino delgado anastomosadas con sutura continua de hilo trenzado irreabsorbible de 2/0 (seda) con el objeto de evitar futuras hernias internas de consecuencias nefastas, ya que son de difícil diagnóstico clínico y pueden comprometer la vitalidad de grandes segmentos de intestino delgado.

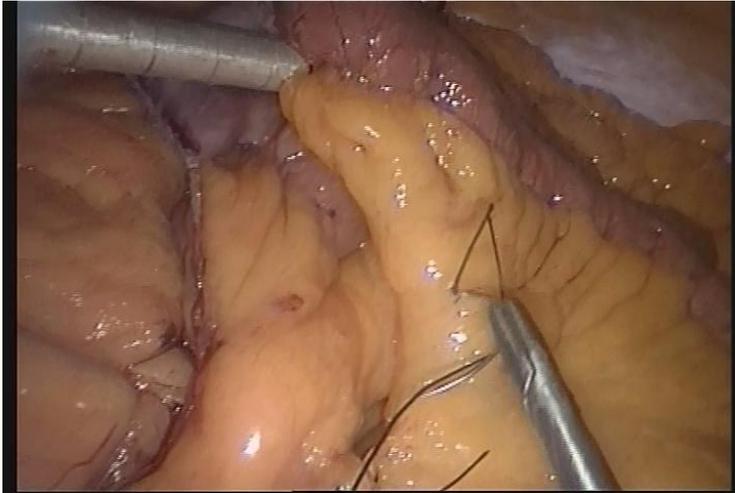


Figura 26. Cierre ojal entre mesos de intestino delgado con sutura continua irreabsorbible.

2.2.2 Segundo tiempo.

2.2.2.1 Confección de la gastroplastia. Se coloca la mesa en antiTrendelemburg. Se utiliza la óptica de 30°. El cirujano se sitúa entre las piernas, el primer ayudante a la derecha del paciente y el segundo a la izquierda. Se disecciona el ángulo de His hasta alcanzar la grasa retroperitoneal. Se disecciona la curvatura menor gástrica entre la segunda y la tercera rama vascular proveniente de la arteria coronaria estomáquica hasta acceder a la transcavidad de los epiplones.

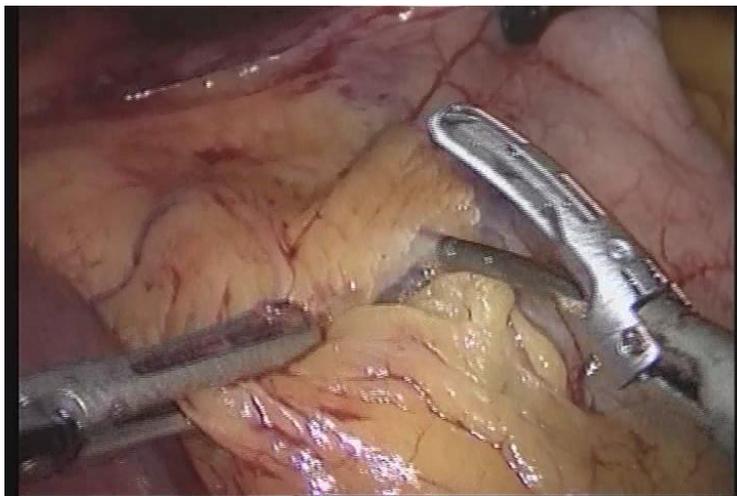


Figura 27. Disección de curvadura menor gástrica con bisturí armónico.

Se realiza la primera sección gástrica transversal en curvadura menor con endograpadora con carga intestinal de 45 mm de longitud. Para completar la confección de la gastroplastia se secciona el estómago desde el final de la grapada anterior y en sentido ascendente. Empleamos cargas de 60 mm, intestinales (grapas con altura de 3,5 mm.) colocadas en sentido ascendente. Suelen ser necesarias dos cargas para completar la sección gástrica.

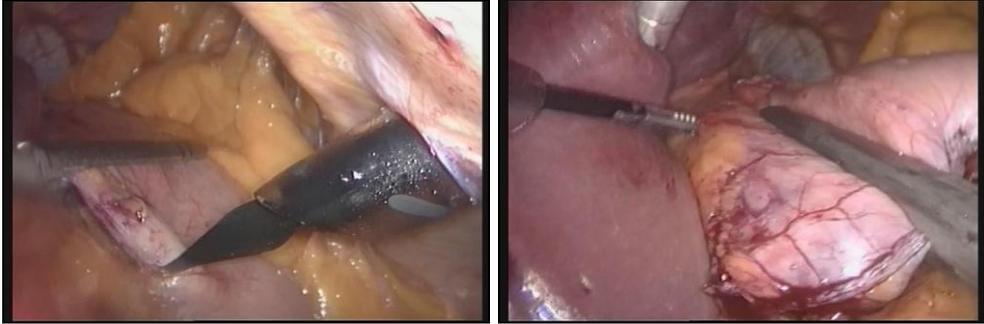


Figura 28. Confección del reservorio gástrico. Sección transversal con carga de 45 mm (izquierda). Sección longitudinal con carga de 60 mm (derecha).

Utilizamos una sonda de 36 French como tutor de la gastroplastia y es muy importante ajustarse a la misma para evitar dejar una bolsa gástrica posterior grande. Si la gastroplastia no queda ajustada y su volumen es demasiado grande, puede ser motivo de fracaso en la pérdida ponderal del paciente.

2.2.2.2 Confección de la anastomosis gastro-yeyunal.

Se confecciona la anastomosis gastro-yeyunal terminolateral con endograpadora con carga intestinal de 45 mm, introduciéndola a través de agujeros realizados en la gastroplastia y el yeyuno seccionado previamente. Colocamos puntos de referencia los extremos del ojal de entrada de la endograpadora y lo cerramos con sutura continua de monofilamento de 3/0.

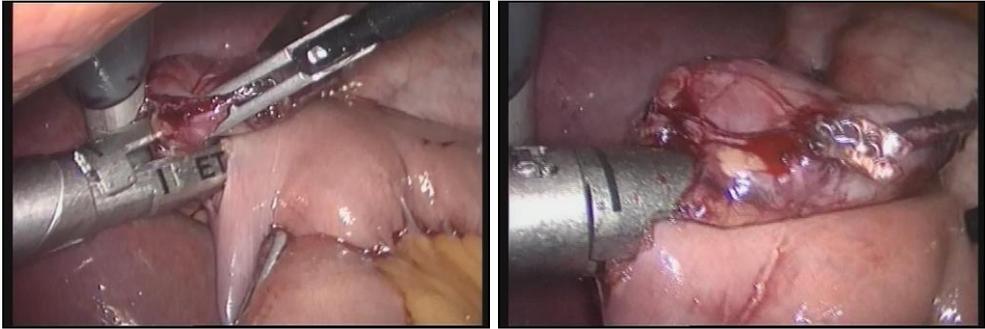


Figura 29. Confección de anastomosis gastro-yeyunal con endograpadora mecánica.

Finalizamos la intervención realizando hemostasia de las líneas de sutura y colocando un drenaje tipo Jackson-Pratt, alojado en subhepático izquierdo adyacente a la anastomosis gastro-yeyunal y extraído a través de la puerta ubicada en hipocondrio derecho. El drenaje es no aspirativo y declive.

De esta forma, el montaje final del bypass gástrico queda de acuerdo a la figura 30. En él se distinguen tres tramos intestinales:

- Asa biliopancreática: incluye el duodeno y yeyuno en unos 80-90 cm hasta la anastomosis yeyuno-yeyunal.

- Asa alimentaria: incluye el yeyuno desde la anastomosis gastro-yeyunal hasta la anastomosis yeyuno-yeyunal. En nuestro caso mide entre 200 y 220 cm.

- Asa o canal común. Incluye yeyuno e ileon entre la anastomosis yeyuno-yeyunal y la válvula ileocecal. A partir de ella se produce la mezcla del alimento con los jugos digestivos.

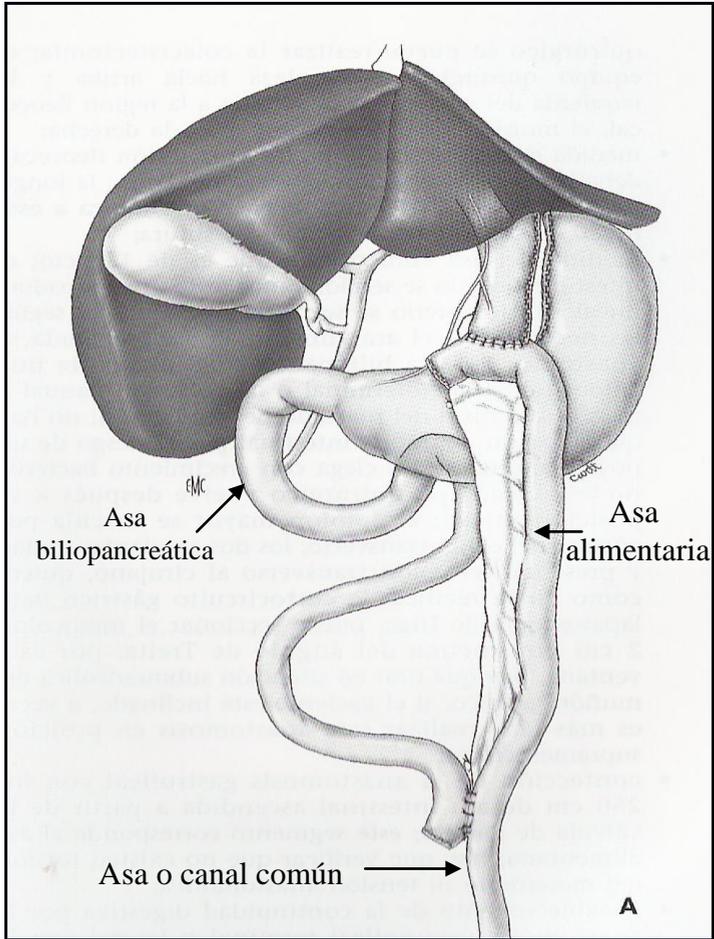


Figura 30. Bypass gástrico. Montaje final.

3 - VARIABLES A ESTUDIO

Vamos a detallar, una por una, las variables incluidas en el presente estudio. Se trata de parámetros antropométricos, parámetros relacionados con la intervención quirúrgica y parámetros bioquímicos. Dentro de estos últimos están los relacionados con el riesgo cardiovascular (del metabolismo hidrocarbonado, lípidos, factores de riesgo cardiovascular emergentes y de inflamación crónica), los relacionados con la afectación hepática y los relacionados con las repercusiones del bypass como técnica malabsortiva (marcadores nutricionales, del metabolismo férrico, fosfocálcico, vitamina B12, magnesio, etc.).

3.1 Parámetros antropométricos determinados.

A la llegada del paciente al servicio de Endocrinología se realiza una evaluación antropométrica inicial (edad, sexo, peso, talla e IMC). Posteriormente a la intervención se ha determinado peso e IMC al año, dos años, tres años, cuatro años y cinco años.

La recogida de los parámetros antropométricos utilizados ha sido de la siguiente forma. Peso en kg con una báscula clínica con estimación de 0'1 kg, en ropa interior y sin zapatos. Talla (en cm \pm 0,5), sin zapatos y la cabeza alineada siguiendo la línea trago comisural.

A partir del peso y talla se calculó el Índice de Masa Corporal de acuerdo a la fórmula:

Índice Masa Corporal (IMC) = Peso en Kg / (Talla en metros)²

Para evaluar la pérdida de peso hemos empleado el porcentaje de exceso de peso perdido (%SPP), que se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\%SPP = \frac{\text{Peso máximo} - \text{Peso actual}}{\text{Peso máximo} - \text{Peso ideal}} \times 100$$

Siendo el peso ideal el calculado en base a un IMC de 25 kg/m².

Los resultados de la cirugía bariátrica se pueden evaluar dependiendo del %SPP y del IMC¹⁹⁴, para permitir comparaciones entre las diferentes series, según queda reflejado en la siguiente tabla:

Tabla 5: Valoración de los resultados de la Cirugía Bariátrica de acuerdo al %SPP perdido o al IMC final alcanzado.

| | EXCELENTE | ACEPTABLE | FRACASO |
|--------------------------|------------------|------------------|----------------|
| %SPP | > 65 | 50 – 65 | < 50 |
| IMC (kg/m ²) | < 30 | 30 – 35 | > 35 |

Por tanto, en nuestro estudio definiremos como fracaso (en términos de pérdida ponderal) a aquellos pacientes que no alcancen una pérdida de sobrepeso de un 50%. No utilizaremos el IMC final, ya que pacientes con obesidad extrema (IMC superiores a 60) pueden alcanzar un resultado excelente aunque su IMC final puede ser superior a 35 kg/m².

El comité de estándares de la Asociación Americana de Cirujanos Bariátricos (ASBS) clasifica los resultados¹⁹⁵ dependiendo del tiempo de seguimiento en:

- preliminares < 2 años (no recomienda este tipo de publicaciones).
- intermedios: entre los 3 y 5 años.
- largo plazo: entre 5 y 10 años.
- definitivos: superiores a 10 años.

Por tanto, nuestro estudio se ha diseñado para evaluar los resultados de la cirugía bariátrica a largo plazo. Es decir, a los cinco años de la cirugía.

Existen otros métodos para evaluar los resultados de la cirugía bariátrica, que engloban aspectos como la desaparición o mejoría de comorbilidades (Sistema BAROS – Bariatric Analysis and Reporting Outcome System); la presencia de unos mínimos y asumibles efectos secundarios (Criterios de Marceau) o la mejoría de la calidad de vida (Test de Moorehead – Ardelt).

3.2 Parámetros relacionados con la intervención quirúrgica.

En este estudio no sólo se pretende evaluar la eficacia de la técnica a largo plazo, sino que también queremos evaluar si la intervención es segura en términos de morbimortalidad.

Como parámetros intraoperatorios recogeremos el tiempo quirúrgico de duración de la intervención, la longitud de las asas del bypass

(alimentaria y bilio-pancreática) de acuerdo a lo reflejado por el cirujano en el informe quirúrgico y las incidencias intraoperatorias. Hemos considerado incidencias a aquellas situaciones intraoperatorias imprevistas (hemorragia, fallos en los mecanismos de sutura mecánica, lesiones involuntarias, etc.) que han obligado al cirujano a solucionarlas.

Como parámetros postoperatorios hemos recogido la estancia postoperatoria, la tasa de morbilidad postoperatoria y la mortalidad operatoria (muertes por complicaciones de la intervención sin tener en cuenta los días después de la misma).

En la morbilidad recogeremos de forma específica las complicaciones más relevantes, como son las hemorragias, las fugas anastomóticas y los tromboembolismos pulmonares. Además recogeremos la tasa de reintervenciones.

3.3 Parámetros bioquímicos determinados.

A todos los pacientes se les ha realizado la determinación de estos parámetros bioquímicos (ANEXO I) en cuatro momentos determinados.

- Antes de la intervención. A la llegada del paciente a endocrinología en un primer momento, correspondiente a su situación basal, estando entonces en su peso máximo.

- Al año de la intervención

- Entre los dos y tres años de la intervención. Coincide con el momento de mayor pérdida de peso.

- A los cinco años de la intervención. Consideramos este momento

ideal para evaluar los resultados metabólicos a largo plazo.

Evaluamos los siguientes parámetros:

3.3.1 Valoración de factores de riesgo cardiovascular

Todas las muestras sanguíneas se obtuvieron tras doce horas de ayuno.

3.3.1.1 Valoración de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, resistencia insulínica e hiperinsulinismo en la obesidad mórbida

Se han estudiado las modificaciones en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado (glucemia y HbA1c) y marcadores de resistencia a la insulina (insulinemia en ayunas, HOMA-IR y SHBG). Recientemente se ha propuesto la determinación de la fracción C3 (C3) del complemento como marcador de resistencia a la insulina. Vamos a detallar su estudio.

La glucemia basal¹⁹⁶ es el nivel de glucosa en sangre en el periodo postabsortivo del ayuno nocturno, requiriéndose un ayuno de 8-12 horas para su correcta determinación. Es importante que las condiciones de determinación sean las adecuadas para que ésta sea correcta.

La glucosa es un sustrato utilizable por todas las células, siendo algunas absolutamente dependientes de la misma para su correcto funcionamiento. Sus concentraciones plasmáticas deben mantenerse dentro de unos estrechos límites, que deben asegurar un aporte

continuado de este monosacárido a aquellos órganos y células que utilizan la glucosa como sustrato fundamental¹⁹⁷.

El hecho de que después de una comida, en la que se ingieren de 150 a 200 g de hidratos de carbono, los niveles de glucemia se mantienen con pequeñas variaciones plasmáticas, indica la existencia de mecanismos de compensación eficaces. Después de la ingesta, los hidratos de carbono complejos y los disacáridos son hidrolizados hasta monosacáridos, entre los que se encuentran la glucosa, la fructosa y la galactosa.

La glucosa se absorbe por un mecanismo de transporte activo, siendo un monosacárido de absorción rápida, mientras que la fructosa se incorpora a un ritmo más lento. Todos los monosacáridos pasan a circulación portal y son transportados al hígado, donde siguen diferentes rutas metabólicas, entre ellas, la formación de almacenes de energía en forma de glucógeno.

La determinación de la glucemia basal se realiza tras una reacción química que da lugar a dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH). Se produce un micromol de NADPH por cada micromol de glucosa consumido. El NADPH producido absorbe la luz a 340 nm y se puede detectar espectrofotométricamente como un incremento de absorbancia. Es un método enzimático colorimétrico.

Los valores de normalidad de la glucemia en ayunas se encuentran entre 70 y 99 mg/dl.

También se realizó determinación de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) mediante método de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HLPC).

La capacidad de la hemoglobina del hematíe para reaccionar con la glucosa circulante da lugar a un complejo estable, la hemoglobina glicosilada (HbA1c)¹⁹⁶. La reacción de formación de esta hemoglobina es lenta y proporcional a la glucosa presente en el medio. La HbA1c refleja la cifra media de la glucemia de un largo periodo de tiempo, aproximadamente las 10-12 semanas previas a la determinación. Variaciones bruscas en la glucemia no afectan a la determinación de este parámetro. Sus resultados se expresan como el porcentaje del total de la hemoglobina.

Los valores de normalidad son inferiores a 5,7%.

La determinación de la glucemia en ayunas y de la HbA1c permite conocer la situación del metabolismo hidrocarbonado del paciente.

Pero además es importante estudiar el estado del paciente respecto a la resistencia a la insulina.

La importancia de la resistencia a la insulina, como antesala para el desarrollo de Diabetes Mellitus y como factor de riesgo cardiovascular ha sido detallada en la introducción de esta Tesis. La determinación de la insulinemia basal se realizó mediante fluoroimmunoanálisis. Existen

estudios⁵⁴ que muestran que el factor de riesgo más importante para predecir el desarrollo de diabetes es la resistencia a la insulina. La insulinemia basal estaba elevada en la fase prediabética y era adecuada para valorar la resistencia a la insulina.

Los valores de normalidad de la insulina se encuentran por debajo de 12 $\mu\text{U/ml}$.

Como ya detallamos en la introducción, los valores considerados diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo 2, glucemia alterada en Ayunas Intolerancia hidrocarbonada e hiperinsulinismo se reflejan en la siguiente tabla¹⁹⁸.

Tabla 6. Diagnóstico de DM tipo 2, Intolerancia hidrocarbonada o a la Glucosa, Glucemia Alterada en Ayunas e hiperinsulinismo (cifras de glucemia en mg/dl y de insulinemia en $\mu\text{U/ml}$)

| | 0' | 120' |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| DM tipo 2 (mg/dl) | ≥ 126 | ≥ 200 |
| Glucemia alterada en Ayunas (mg/dl) | 100-125 | |
| Intolerancia hidrocarbonada (mg/dl) | | 140-200 |
| Hiperinsulinismo ($\mu\text{U/ml}$) | > 12 | > 60 |

Las medidas a 0' son basales y las realizadas a 120' son después de Sobrecarga Oral de Glucosa de 75 g.

Como hemos visto, el primer parámetro que empleamos para medir la resistencia a la insulina son los niveles basales en ayunas de insulina. El índice de resistencia a la insulina más empleado en las múltiples publicaciones consultadas es el HOMA-IR, calculado mediante el método “homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)”, a partir de la glucemia e insulinemias basales⁶¹. La fórmula de cálculo del HOMA-IR nos da una medida de la Resistencia a la Insulina. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucemia en ayunas (mg/dl)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/ml})}{405}$$

En nuestro caso, considerando normales una glucemia de 100 mg/dl y una insulinemia de 12 $\mu\text{U/ml}$, estableceremos un HOMA-IR normal si está por debajo de 2,96.

Hemos empleado otros marcadores de Resistencia a la Insulina (RI). La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) inhibe la lipólisis y es, a su vez, inhibida por el hiperinsulinismo. Por tanto, en estados de RI encontraremos un descenso en los niveles de SHBG^{199,200}.

La determinación de SHBG se realizó mediante ensayo inmunoquimioluminiscente (analizador automático IMMULITE de la firma DPC®)²⁰¹.

Los niveles normales de SHBG se encuentran entre 11 – 78 mmol/L en hombres y 34 – 148 mmol/L en mujeres.

Recientemente se ha propuesto la fracción C3 del complemento como marcador indirecto de la Resistencia a la Insulina⁶².

La fracción C3 se ha implicado en múltiples alteraciones metabólicas. Por ejemplo, una concentración elevada de C3 se ha asociado de forma independiente con el desarrollo a largo plazo de diabetes tipo 2²⁰² y con varios factores de riesgo de la diabetes, como la obesidad, los niveles séricos de triacilglicerol, con la resistencia a la insulina²⁰³ y con el desarrollo de Síndrome Metabólico, especialmente en mujeres²⁰⁴.

La determinación de la fracción C3 del complemento se ha realizado mediante Inmunoensayo nefelométrico (Image 800 de Beckman Coulter).

Los niveles normales de C3 se encuentran entre 90 y 180 mg/dl.

3.3.1.2 Valoración del perfil lipídico

Para valorar las modificaciones en los parámetros del perfil lipídico estudiamos los siguientes parámetros: Colesterol total, colesterol LDL (c-LDL) y colesterol HDL (c-HDL) y Triglicéridos. Además se evalúan Apolipoproteínas A1 y B y el cociente ApoB/Apo A1. Todos estos parámetros ya han sido descritos con detalle en la introducción de esta tesis.

Las lipoproteínas del plasma son partículas esféricas que contienen cantidades variables de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas. El fosfolípido, el colesterol libre y la proteína constituyen la superficie externa de la partícula de lipoproteína, mientras que la parte interna contiene en su mayor parte colesterol esterificado y triglicéridos. Estas partículas sirven para solubilizar y transportar colesterol y triglicéridos en la corriente sanguínea. El papel principal de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en el metabolismo de los lípidos es la recogida y el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado mediante un proceso conocido como transporte inverso de colesterol (un mecanismo que actúa como cardioprotector). Los niveles bajos de HDL están relacionados con un riesgo mayor de sufrir cardiopatía y coronariopatías. Por ello, la determinación de HDL en suero es una herramienta útil para identificar pacientes de alto riesgo.

La medición de colesterol total y triglicéridos se realizó por métodos enzimáticos^{205,206}. La determinación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se realizó por precipitación con ácido fosfotúngstico-magnesio^{207,208} y las LDL por fórmula de Friedewald²⁰⁹, siempre que los triglicéridos fueran inferiores a 400 mg/dl.

La determinación de apolipoproteínas (apoA1 y apoB) se realizó mediante inmunonefelometría por laser automatizada²¹⁰. A partir de estas determinaciones se calcula el cociente ApoB/ApoA1.

Se considerarán patológicas las siguientes concentraciones lipídicas: Colsterol Total por encima de 200 mg/dl; Triglicéridos por encima de 150 mg/dl, c-LDL superior a 160 mg/dl y HDL inferior a 40 mg/dl en hombre y a 50 mg/dl en mujeres²¹¹. Los niveles normales de ApoA1 se encuentran entre 120 y 176 mg/dl. Los de ApoB se encuentran entre 60 y 145 mg/dl. El cociente ApoB/ApoA1 se encuentra entre 0,3 y 1.

3.3.1.3 Estudio de Factores de riesgo cardiovascular emergentes

En los últimos años ha surgido una serie de parámetros de Riesgo Cardiovascular (RCV) denominados emergentes. El objeto de su estudio es encontrar parámetros que nos diferencien a pacientes con RCV elevado, aunque no presenten otros factores de riesgo.

Entre ellos hemos evaluado la Lipoproteína a y la homocisteína.

La Lipoproteína a (Lp(a)) es una partícula similar al c-LDL consistente en una partícula de apolipoproteína B-100 unida de forma covalente a la apolipoproteína a. Existen múltiples estudios que demuestran que sus niveles podrían ser un marcador de riesgo cardiovascular²¹².

Lp(a) inhibe la activación de determinados factores de crecimiento y contribuye al crecimiento de las lesiones arterioscleróticas promoviendo la migración de células musculares lisas. Además inhibe al plasminógeno. Podría actuar como un marcador proinflamatorio que aumentaría la formación de lesiones en la placa arteriosclerótica.

Los niveles elevados de Lp(a) son un predictor independiente de enfermedad coronaria y de Infarto de Miocardio²¹³, así como de accidente cerebrovascular²¹⁴.

Por tanto, una terapia que lograra reducir los niveles de esta lipoproteína podría ser beneficiosa para prevenir el RCV. Una de las terapéuticas propuestas es la aféresis en pacientes de riesgo elevado.

Por otro lado, determinados grupos de pacientes mantienen un riesgo cardiovascular elevado a pesar de normalizar sus cifras de c-LDL. En los últimos años, diversos metaanálisis y ensayos clínicos han encontrado evidencia de que la lipoproteína a es un factor de riesgo significativo para arteriosclerosis y ECV debido a su papel proaterogénico y protrombótico. Sin embargo, no existe medicación efectiva para reducir los niveles de lipoproteína a. Por tanto, los niveles de este marcador serían útiles para identificar a pacientes con un RCV elevado a pesar de normalizar las cifras de colesterol²¹⁵. Por ello, hay autores que proponen un tratamiento hipolipemiante más agresivo en este grupo de pacientes.

Finalmente reseñar que se ha identificado una transmisión genética autosómica ligada a los niveles de Lp(a). Se ha demostrado que variaciones en un determinado gen (gen LPA) son responsables de los niveles séricos de esta lipoproteína²¹⁶. Sin embargo, se han ensayado múltiples medicaciones para tratar los niveles elevados de Lp(a), no siendo ninguno de ellos realmente efectivo. Es decir, se trata de una lipoproteína cuyos niveles están influidos genéticamente y difíciles de modificar con las

terapias disponibles actualmente. Por ello, hay autores²¹⁷ que consideran que Lp(a) puede tener escaso valor en la práctica clínica diaria, al no poderlos modificar con terapia farmacológica.

La determinación de lipoproteína a se realizó mediante enzimmunoanálisis con anticuerpos monoclonales.

Sus niveles se consideran normales cuando se sitúan entre 0 y 30 mg/dl.

La homocisteína es otro factor de riesgo cardiovascular emergente. Se trata de un aminoácido medido en suero, producido en el hígado a partir de la metionina. Varios estudios han encontrado una correlación entre sus niveles y el riesgo cardiovascular.

Tiene un interés epidemiológico como factor de riesgo potencial, pero su aplicabilidad a pacientes de riesgo cardiovascular intermedio²¹⁸ no está clara.

Existen varios estudios de cohortes con hallazgos consistentes que apoyan de forma significativa una relación entre los niveles de homocisteína y el RCV²¹⁹. Un metaanálisis encontró que elevaciones de 5 $\mu\text{mol/L}$ suponían un incremento de un 9% de riesgo de eventos cardiovasculares²¹⁸.

Por tanto, existe evidencia de una asociación entre los niveles elevados de homocisteína y el riesgo cardiovascular^{220,221}.

La homocisteína se determinó mediante Inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas (Architect i4000-Abbott).

La homocisteína se considera normal cuando oscila entre 5 y 15 $\mu\text{mol/l}$.

3.3.1.4 Marcador del estado inflamatorio.

Como ya vimos en la introducción, la Obesidad va ligada en muchos pacientes a la presencia del Síndrome Metabólico. Esta situación genera en el paciente un estado inflamatorio crónico que dará lugar a una serie de repercusiones cardiovasculares. Existe una serie de marcadores biológicos de estado inflamatorio, como es la presencia de concentraciones elevadas de proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR).

Niveles elevados de PCR e Interleukina 6 (IL-6) se han asociado con la resistencia a la insulina⁸⁶ y a enfermedad cardiovascular como cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica^{87,88}.

La PCR es un pentámero cíclico con una masa molecular aproximada de 118 KDa. Cada subunidad se compone de 206 aminoácidos. Se sintetiza en el hígado y se libera en el sistema circulatorio en respuesta a los estímulos proinflamatorios, siendo el más intenso el de IL-6. La utilidad

diagnóstica de la PCR se deriva de una respuesta positiva ante una inflamación que la clasifica como uno de los marcadores de fase aguda. La PCR ha sido conocida como arquetipo de proteínas en fase aguda debido a su respuesta rápida (de 24 a 28 horas) y como marcador en diferentes tipos de inflamaciones y enfermedades causadas por hongos o bacterias, así como en membranas celulares pertenecientes a tejidos dañados por traumas, artritis, vasculitis y una gran variedad de procesos autoinmunes.

En nuestro caso procederemos a la determinación de PCR ultrasensible, empleada para valorar estados de inflamación crónica, a diferencia de la PCR que se emplea como reactante de fase aguda.

Método de determinación. La PCR ultrasensible se determina de forma diferente a la PCR convencional, para poder detectar variaciones ligeras dentro de niveles pequeños de la misma en suero.

Empleamos el Inmunoensayo turbidimétrico (Immage 800-Beckman Coulter) para su determinación.

Los valores de referencia son entre 0,1 y 1,69 mg/dL.

3.3.2 Parámetros de afectación hepática^{222,223}.

Como método bioquímico indirecto de la afectación hepática por la obesidad se ha realizado la determinación de una serie de enzimas. Éstas son: glutamato piruvato transaminasa o alanin-aminotransferasa (ALT/GPT); transaminasa oxalacética glutámica o aspartato-

aminotransferasa (AST/GOT); gamma-glutamil-transferasa (GGT); fosfatasa alcalina sérica (FA) y lactato deshidrogenasa (LDH).

La GPT (glutamato piruvato transaminasa), también conocida como alanin-aminotransferasa (ALT), es un enzima que interviene en el metabolismo de aminoácidos. Dicha enzima se localiza en numerosos tejidos, pero las concentraciones más altas se encuentran en los tejidos hepáticos y renales. Las concentraciones notablemente elevadas de GPT en suero pueden encontrarse en una variedad de enfermedades relacionadas con el hígado, tales como hepatitis, mononucleosis y cirrosis. De este modo, se considera que la GPT es un indicador razonablemente específico de las afecciones hepáticas.

Para su determinación empleamos técnicas de colorimetría. La tasa de disminución de absorbancia a 340 nm debida a la formación de NAD es directamente proporcional a la actividad de GPT.

Los valores de normalidad son entre 5 y 35 UI/L.

La GOT (transaminasa oxalacética glutámica), también conocida como AST (aspartato-aminotransferasa) es una de las enzimas que catalizan la interconversión de aminoácidos y cetoácidos por transferencia de grupos amino. En hepatitis alcohólica y en el IAM predomina la GOT sobre la GPT mientras que en la hepatitis vírica es al contrario. En la cirrosis hepática puede estar normal o discretamente aumentada.

Para su determinación empleamos técnicas de colorimetría. La GOT presente en la muestra cataliza la transferencia del grupo amino de L-aspartato a cetoglutarato, formando oxalacetato y L-glutamato. El oxalacetato, en presencia de NADH y de malato deshidrogenada (MDH), se reduce a L-malato. En esta reacción, el NADH se oxida a NAD. La reacción, monitorizada midiendo la tasa de disminución en la absorbancia a 340 nm, se debe a la oxidación de NADH a NAD.

Los valores de normalidad oscilan entre 5 y 35 UI/L.

La Fosfatasa Alcalina (FA) es una enzima que se encuentra principalmente en los huesos, en el interior de los osteoblastos que promueven la síntesis de tejido óseo, pero también se halla en hígado, intestino y placenta. Se encontrará aumentada su actividad fundamentalmente en dos tipos de procesos: las alteraciones óseas y las hepáticas. La isoenzima hepática se elevará cuando exista obstrucción biliar total o parcial o una lesión ocupante de espacio en hígado.

Para su análisis empleamos técnicas de colorimetría utilizando el índice de incremento de absorbancia a 404 nm.

Los valores de referencia oscilan entre las 40 y 150 U/L

La gamma-glutamil transferasa (GGT) se identificó por primera vez en el tejido renal. A pesar de que el tejido renal posee la concentración más elevada de GGT, la enzima que se encuentra presente en el suero

parece originarse principalmente en el sistema hepatobiliar y la concentración de GGT es elevada en muchas enfermedades hepáticas.

El 90% de pacientes con enfermedad hepática tienen elevados los niveles de GGT.

Para su determinación empleamos técnicas de colorimetría.

Los valores de referencia son de 9 a 35 U/L.

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima que se puede encontrar en la mayor parte de los tejidos. Los niveles séricos de LDH están elevados en una amplia variedad de condiciones patológicas, principalmente en la enfermedad cardíaca y hepática.

Su determinación se realiza mediante técnicas colorimétricas de espectrofotometría. El índice de incremento de absorbancia a 340 nm es directamente proporcional a la actividad de LDH en la muestra.

Los valores de referencia oscilan entre 125 a 243 U/L.

3.3.3 Repercusiones del bypass gástrico como técnica malabsortiva

3.3.3.1 Marcadores nutricionales

La valoración del estado nutricional del paciente se puede hacer a través del estudio del compartimento proteico visceral²²⁴, representado por la concentración plasmática de las proteínas circulantes. Éstas son fundamentalmente proteínas de síntesis hepática: albúmina, transferrina, proteína ligadora de retinol (RBP) y prealbúmina.

Su uso para valorar el estado nutricional tiene la limitación de que los niveles séricos de las proteínas de síntesis hepática dependen, no sólo de una nutrición proteica adecuada, sino también de la capacidad de síntesis hepática, del índice de aprovechamiento metabólico, del estado de hidratación y de la excreción de estas proteínas.

La albúmina es la proteína mayoritaria en el suero de los individuos sanos (representa del 40 al 60% de las proteínas plasmáticas totales). Su medición es el parámetro tradicional de valoración del compartimento proteico visceral. El hígado es su único lugar de síntesis.

La concentración de albúmina sérica es un buen predictor de riesgo quirúrgico²²⁵ y de pronóstico en los pacientes. Tiene una vida media de 18 días, por lo que los efectos metabólicos en su concentración tardan días en manifestarse²²⁶. Encontraremos niveles disminuidos en una amplia variedad de condiciones. En el caso de la cirugía bariátrica los niveles

bajos aparecen por malabsorción de aminoácidos y por pérdidas proteicas por vía digestiva.

El método de análisis es mediante el procedimiento Albúmina Púrpura de Bromocresol (BCP), basado en la unión específica del BCP con la albúmina humana para producir un complejo coloreado. La absorbancia a 604 nm es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra.

Los valores de referencia oscilan entre 3,5 y 5 g/dL.

Transferrina²²⁷. El hierro, una vez absorbido en las células de la mucosa intestinal, pasa a sangre, donde se une a la transferrina, que es su proteína transportadora específica. Cada molécula de transferrina es capaz de fijar dos iones de hierro sólo en forma férrica.

La transferrina aumenta en todos los estados de ferropenia crónica. Puede disminuir en las hipoproteinemias secundarias a malabsorción, como puede ocurrir en los pacientes sometidos a bypass gástrico.

Sus niveles normales oscilan entre 200 y 360 mg/dl.

Prealbúmina²²⁴. Es una glucoproteína normal en el líquido cefalorraquídeo pero se encuentra a concentraciones muy bajas en plasma. Se sintetiza en el hígado e interviene en el transporte de las hormonas tiroideas. La cortedad de su vida media (unos 2 días) hace que

se comporte como un buen marcador de estado nutricional a corto plazo. Se afecta más por la restricción energética que por la proteica.

Su determinación se realiza mediante inmunoensayo nefelométrico (Image 800-Beckman Coulter). Sus niveles normales oscilan entre los 20 y 40 mg/dl.

Proteína fijadora del retinol (RBP). Es una proteína de síntesis hepática. Al igual que la prealbúmina, es de vida media corta (10-12 horas), por lo que refleja alteraciones a corto plazo de la síntesis proteica hepática.

La determinación de RBP se ha realizado mediante inmunoensayo nefelométrico (Image 800; Beckman Coulter). Niveles normales en adultos de 3 a 9 mg/dl.

3.3.3.2 Metabolismo del hierro y sus depósitos^{227,228}

Uno de los metabolismos potencialmente afectables por el bypass gástrico es el del hierro, por lo que realizaremos determinaciones de hierro sérico, ferritina, transferrina e Índice de saturación de transferrina.

El hierro es un factor fundamental para la maduración hematopoyética, imprescindible para la síntesis de la hemoglobina y debe ser aportado por la dieta. Además de la hemoglobina, forma parte de sustancias tan importantes como la mioglobina y las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Su metabolismo es “cerrado” ya que sus pérdidas

son mínimas y se compensan con la dieta, siendo además reaprovechado para la síntesis de hemoglobina.

Se absorbe entre un 5 y un 10% del hierro ingerido, ya que en la célula intestinal existe un mecanismo que regula su absorción. Ésta se produce sobre todo en duodeno y yeyuno proximal. El jugo gástrico favorece su absorción por el efecto reductor del ácido clorhídrico sobre el hierro de los alimentos.

La absorción del hierro se ve comprometida en el bypass gástrico, ya que excluimos el duodeno y yeyuno proximal del tránsito alimentario, dando lugar a una malabsorción del mismo.

La medición de estos parámetros se realiza mediante espectrofotometría, incluyendo el uso de batofenantrolina y FERENE.

La sideremia disminuye en las anemias ferropénicas y en todos los estados de ferropenia, en infecciones y en las neoplasias.

Los valores de normalidad para el hierro sérico se sitúan entre 25 y 136 $\mu\text{g/dl}$.

El estudio de la sideremia aislada no es suficiente para detectar estados de eritropoyesis ferropénica, ya que puede llevar a conclusiones erróneas. Así ocurre en las hipoproteinemias intensas, en las que la

hiposideremia se debe a la falta del vehículo plasmático del hierro, la transferrina, siendo en cambio normal el IST. Por ello acompañaremos a la determinación de la sideremia de otras medidas para el estudio del metabolismo del hierro.

Índice de Saturación de Transferrina (IST). Se obtiene mediante la siguiente fórmula.

$$\frac{\text{Sideremia}}{\text{Transferrina}} \times 100$$

Informa de cómo se realiza la eritropoyesis en relación al hierro. Ésta será ferropénica cuando el IST disminuye por debajo del 16%, lo cual puede obedecer a hiposideremia o a hipertransferrinemia, situaciones presentes en las ferropenias.

Ferritina. Los principales depósitos de hierro del organismo son los macrófagos de médula ósea, bazo e hígado, en los que se halla en forma de ferritina y hemosiderina. La ferritina es una proteína hidrosoluble (apoferritina) de producción hepática unida al hierro y se considera uno de los principales reguladores de la homeostasis del hierro. Es el marcador principal de sus depósitos²²⁹.

La determinación de la ferritina sérica también es de gran ayuda para detectar estados de ferropenia. Permite valorar de forma bastante aproximada las reservas férricas del organismo. Sin embargo, existen situaciones (hepatopatías agudas, neoplasias o linfomas) en las que la

ferritina liberada por los tejidos puede falsear los niveles de dichas reservas.

La determinación de la ferritina se realiza mediante inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (Abbot-Architect 4000i). Sus niveles normales en el hombre oscilan entre los 21 y 284 ng/ml y en la mujer entre 6 y 186 ng/ml.

3.3.3.3 Determinación de ácido fólico y vitamina B12²³⁰

Otros dos parámetros potencialmente afectados por la malabsorción son el ácido fólico y la vitamina B12. La maduración de las células sanguíneas requiere la presencia de unas sustancias que deben ser aportadas por los alimentos y que se denominan “factores de maduración”. Entre ellos destacan la vitamina B12 (cobalamina) y el ácido fólico, que intervienen en la síntesis de DNA.

La vitamina B12 (cobalamina) se encuentra en los alimentos cárnicos, huevos y leche. La absorción de la misma depende de dos factores: la unión con una glucoproteína, el Factor Intrínseco (FI) y los receptores del complejo vitamina B12-FI, que se encuentran en íleon distal. Por tanto, en el bypass se encuentra limitada su absorción al excluir en su mayor parte al mayor productor de FI, el estómago. El hígado es el principal reservorio de cobalamina, conteniendo de 2 a 5 mg, lo que supone una reserva de 3 a 5 años si el individuo deja de ingerir esta vitamina.

La determinación de vitamina B12 se ha realizado mediante inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (Architect i4000-Abbott). Los niveles normales de vitamina B12 son de 189 a 883 pg/ml.

El ácido fólico predomina en los vegetales, aunque se encuentra en cualquier alimento. Es lábil y fácilmente destruible, por lo que su aprovechamiento aumenta al ingerir vegetales frescos. Su absorción se produce en los tramos altos de intestino delgado por un mecanismo de difusión simple. En sangre se transporta fijado a diversas proteínas, en especial la albúmina. El principal reservorio es el hígado.

Su determinación se realizó mediante inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (Architect i4000-Abbott). Sus niveles normales oscilan entre 3 y 18 ng/ml.

3.3.3.4 Metabolismo fosfocálcico²³¹. Determinación de Magnesio.

Realizamos medición de calcio y magnesio en suero así como de Vitamina D-25 y parathormona intacta. Esto es relevante a largo plazo por la pérdida de calcio y vitamina D por la malabsorción debida al bypass, lo que puede condicionar un hiperparatiriodismo secundario y un deterioro óseo.

El Calcio se encuentra mayoritariamente en los huesos. Su absorción es más eficaz en duodeno, pero dada la mayor longitud, es absorbido en mayor cantidad en el ileon (65%). El transporte activo del calcio en la célula intestinal es mediado por proteínas transportadoras, cuya síntesis es

inducida por el 1,25 dihidroxivitamina-D₃. El Calcio participa en la coagulación de la sangre, en los procesos de excitación neuromuscular y como activador de algunos enzimas. La hipocalcemia puede estar causada por hipoparatiroidismo, esteatorrea, síndrome nefrótico, la nefritis y la pancreatitis, déficit de vitamina D (por malnutrición, por malabsorción, por enfermedad hepática).

El método utilizado para la determinación del Calcio es la espectrofotometría, con medición de complejos coloreados. La absorbancia a 660 nm es proporcional a la concentración de Ca en la muestra.

Los valores de referencia en adultos para el calcio son de 8,4 a 10,2 mg/dL.

El magnesio es un nutriente esencial que está implicado en muchas funciones bioquímicas. El cuerpo normal contiene entre 21 a 28 g de magnesio, y más del 50 % se encuentra formando complejos con el calcio y el fosfato en el hueso. Sólo aproximadamente el 1 % del magnesio total se encuentra en el fluido extracelular, por lo que tiende a entrar y dejar las células en las mismas condiciones que el potasio. Aproximadamente el 35 % del magnesio plasmático está unido a proteínas, principalmente a la albúmina, así que cambios en la concentración de albúmina podrán afectar al magnesio.

La hipomagnesemia se traduce en el desajuste de la función neuromuscular y puede aparecer en casos de diarrea severa prolongada, síndromes de malabsorción, hiperaldosteronismo y terapia con diuréticos.

Empleamos técnicas de colorimetría con absorbancia a 572 nm. Los valores de normalidad son de 1,6 a 2,6 mg/dL

Bajo la denominación de “hormonas calciotropas” se engloban la parathormona (PTH), la calcitonina y los metabolitos de la vitamina D²³¹. La 25 OH vitamina D debe determinarse ante la sospecha de un déficit de vitamina D. La determinación de PTH es la más interesante y debe realizarse ante alteraciones de la calcemia.

La vitamina D (calciferol) y sus metabolitos constituyen un grupo de compuestos esteroideos (secosteroles) que, por su metabolito activo, 1,25-dihidroxitamina-D₃, intervienen en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo.

Las vitaminas D₂ y D₃ son absorbidas en el tracto gastrointestinal a partir de los alimentos que las contienen en un proceso de difusión pasiva que requiere sales biliares. Pasan a la circulación, donde va ligada a una proteína transportadora (alfaglobulina). En condiciones normales la fuente principal de vitamina D es su biogénesis en las células epidérmicas gracias a la radiación ultravioleta, que transforma el dehidrocolesterol a previtamina D₃.

La vitamina D sufre una primera hidroxilación en el hígado (en un 90%) con producción de 25 OH vitamina D, que es el metabolito más abundante en sangre, aunque 100 veces menos potente en estimular la absorción de calcio que el 1,25 dihidroxivitamina-D₃. Éste se produce por hidroxilación de la 25 OH vitamina D en el riñón y es el metabolito más potente para inducir la absorción de calcio y fósforo en intestino y la reabsorción ósea.

Su papel es esencial en la regulación del metabolismo mineral. Las enzimas involucradas están reguladas por la hipocalcemia-PTH. En la hipocalcemia se estimula la secreción de PTH, y ésta a su vez, estimula la 1-alfa-hidroxilasa renal, con lo que se sintetiza más 1,25 dihidroxivitamina-D₃, que tiende a restaurar la normocalcemia. Con la elevación de la calcemia se reduce la síntesis de este metabolito de la vitamina D y de la secreción de PTH.

La 25-OH-vitamina D se ha determinado mediante Inmunoensayo electroquimioluminiscente (cobas 6000-Roche). Los niveles normales de 25-OH-vitamina D se sitúan entre 11 y 43 ng/ml.

La parathormona (PTH) es un polipéptido producido en las glándulas paratiroides, que segregan PTH intacta, que será metabolizada en hígado y riñón. Su secreción es inversamente proporcional a los niveles de calcio plasmático, con una capacidad de regulación rápida, en minutos. Esta retroalimentación pone en marcha efectos de la PTH sobre el riñón, hueso

e intestino que permiten recuperar la normocalcemia. La PTH también aumenta al disminuir la concentración de magnesio.

La PTH es la principal hormona en el control y la protección del organismo de la hipocalcemia. Sobre el riñón produce una excreción de fosfatos y un aumento en la reabsorción tubular de calcio y magnesio. Sobre el hueso estimula la reabsorción ósea y estimula la formación de hueso nuevo, aunque su efecto neto es aumentar la liberación de calcio y fosfato a sangre. Sobre el intestino, a través de la inducción de la síntesis renal de 1,25 dihidroxivitamina-D₃ estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo.

En el caso del bypass gástrico se produce una malabsorción de vitamina D o de calcio, lo que provoca que las glándulas paratiroides segreguen más PTH de lo normal, abocando a una situación de hiperparatiroidismo secundario. Esta situación puede provocar a largo plazo la aparición de osteomalacia.

La PTH se ha determinado mediante Inmunoensayo electroquimioluminiscente (cobas 6000-Roche). Los niveles normales de PTH se sitúan entre 15 y 65 pg/ml.

4 – MÉTODO

4.1 Programa estadístico.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa de estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 15.0 para Windows.

4.2 Estimación del tamaño muestral.

Se realizó una estimación del tamaño muestral en el que fijamos un error tipo α del 5% y un poder estadístico ($1-\beta$) del 80% para muestras pareadas en todos los casos. Las diferencias entre las medias y el error estándar se definieron en base a la bibliografía de referencia. Como variables de referencia tuvimos en cuenta a la glucosa, la insulina, factor C3 del complemento y la ferritina. El tamaño muestral necesario para detectar diferencias de medias de 5 mg/dl con una desviación estándar de 12 mg/dl para la glucosa fue de 47. En el caso de la insulina, si fijamos una diferencia de medias de 3 μ U/ml y una desviación estándar de 8 μ U/ml, obtenemos un tamaño muestral de 57. Y para la ferritina y el C3 asumimos una diferencia de medias de 10 unidades con una desviación estándar de 25, lo que nos sugiere un tamaño muestral de 51 pacientes. En nuestro estudio, todos los tamaños muestrales obtenidos para cada parámetro son superiores a dicho nivel.

4.3 Determinación de los parámetros.

En el apartado previo de este capítulo se han detallado los parámetros que se han determinado. Recordemos que se trata de:

- Parámetros antropométricos.
- Parámetros relacionados con la intervención quirúrgica.
- Parámetros bioquímicos. Dentro de estos últimos están los relacionados con el riesgo cardiovascular (del metabolismo hidrocarbonado, lípidos, factores de riesgo cardiovascular emergente y de inflamación crónica), los relacionados con la afectación hepática y los relacionados con las repercusiones del bypass como técnica malabsortiva (marcadores nutricionales, del metabolismo férrico, fosfocálcico, vitamina B12, magnesio, etc.).

A todos los pacientes del estudio se les ha realizado la determinación de los parámetros antropométricos y bioquímicos anteriormente expuestos en los cuatro momentos ya comentado:

- situación basal. A la llegada del paciente a endocrinología, antes de cualquier intervención médica o quirúrgica.
- al año de la intervención.
- entre los 2 y 3 años de la intervención.
- a los cinco años de la intervención.

4.4 Estadística descriptiva. Cálculo de los resultados.

En las variables cualitativas (complicaciones postoperatorias, presencia de HTA, presencia de Síndrome Metabólico, etc.) los datos se han expresado como porcentajes, presentando además la frecuencia.

En las variables cuantitativas (peso, talla, IMC, parámetros bioquímicos, etc.) hemos diferenciados las variables con una distribución normal (paramétricas) de las que no la siguen (no paramétricas).

Las variables no paramétricas son la determinación de triglicéridos en sangre y la lipoproteína a. El resto de las variables, tanto antropométricas como bioquímicas, sigue una distribución normal. Respecto a la ferritina, hemos encontrado estudios en la literatura que la muestran tanto como paramétrica como no paramétrica. En el presente trabajo mostramos su análisis como variable paramétrica. Cuando hemos realizado el análisis de la misma como no paramétrica, los resultados no han variado, por lo que no hemos incluido dicho análisis en esta tesis.

En las variables paramétricas, los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. En caso de parámetros que no siguen una distribución normal empleamos la mediana y los cuartiles 25 y 75.

4.5 Objetivo principal. Análisis estadístico. Estadística inferencial.

El principal objetivo de esta tesis es evaluar los resultados de la intervención quirúrgica comparando la situación basal con los diferentes momentos medidos en el postoperatorio. Evidentemente, es fundamental evaluar si existen diferencias entre los resultados preoperatorios y los postoperatorios y, si éstos se mantienen a largo plazo, es decir a 5 años.

Fundamentalmente se trata de valorar si existen diferencias significativas entre el estado basal de cada parámetro y las determinaciones en el postoperatorio. Especialmente importante es conocer si estas diferencias se mantienen a largo plazo (cinco años). Y también si existen diferencias entre los valores obtenidos en los primeros años de seguimiento y los obtenidos a los cinco años. Esto permitiría valorar si existe una pérdida del efecto metabólico del bypass.

Para la comparación entre resultados en los diferentes momentos del pre y postoperatorio de las variables antropométricas y bioquímicas hemos realizado el siguiente análisis.

Para el análisis estadístico comparativo entre los resultados de los parámetros obtenidos antes de la intervención y después (a 1 año, 2-3 y 5 años) hemos realizado una comparación mediante un ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguida de un test post hoc de Bonferroni. El nivel de

significación estadística utilizado será α , existiendo diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

El ANOVA de una vía de medidas repetidas nos dará un resultado (p) que estimará si existen diferencias significativas entre los resultados de los diferentes momentos. En las tablas se presentarán los resultados de cada parámetro en los diferentes momentos del seguimiento y el valor de la p resultante del ANOVA.

Posteriormente se realiza el test post hoc de Bonferroni entre todos los grupos, lo que nos mostrará si existen diferencias significativas entre cada uno de los momentos determinados. La presencia de diferencias entre los grupos se representará mediante superíndices (^{a,b,c,d}), de tal forma que cuando los grupos presentan el mismo superíndice, esto indica que entre ellos no existen diferencias significativas. Es decir, no existirán diferencias significativas entre la situación basal y los resultados después de la intervención.

Por ejemplo, cuando existan diferencias entre los cuatro grupos entre sí (entre todos), cada uno tendrá una letra diferente (a,b,c y d). Esto significará que existen diferencias significativas entre la situación basal y los tres momentos del seguimiento, pero también entre estos tres momentos entre sí.

Cuando exista diferencia significativa entre la situación basal y los resultados posteriores, pero no existen diferencias entre los tres resultados posteriores, el resultado preoperatorio tendrá la letra a y el resto la letra b (no existen diferencias entre ellos). Es decir, existirán diferencias entre el resultado basal y el postoperatorio, y estas diferencias se mantienen a largo plazo.

Este análisis se realiza tanto para los parámetros antropométricos y los bioquímicos, de tal forma que podamos determinar si existe una recuperación significativa de peso a largo plazo y si ésta se acompaña de una pérdida del beneficio metabólico de la intervención. O si, por el contrario, el efecto metabólico del bypass se mantiene estable a largo plazo, a pesar de que pueda existir una recuperación significativa ponderal.

4.6 Objetivos secundarios. Análisis estadístico. Estadística inferencial.

Una vez completada esta primera fase de análisis de resultados pasaremos a realizar varios subanálisis tal y como se planteaba en los objetivos secundarios del estudio.

Efectividad de la intervención para la resolución de DM tipo 2, dislipemia, HTA o SAHS.

Respecto al análisis de la efectividad de la intervención para la resolución de patologías como la DM tipo 2, la HTA o la dislipemia debemos distinguir dos situaciones. Se ha considerado Remisión a aquella

situación en la que el paciente presenta cifras analíticas normales o de TA normal sin necesidad de medicación para lograrlo. Se ha considerado mejoría cuando el paciente presenta una mejoría en el control de estas comorbilidades, disminuyendo la necesidad de medicación para su control, pero que todavía precisa la toma de fármacos para ello. Hemos preferido emplear el concepto de remisión, y no el de curación, como recomiendan las guías actuales de cirugía metabólica, ya que se adapta mejor a la situación que nos ocupa, en la que lo que conseguimos con las intervención no es curar las comorbilidades, sino lograr que remitan.

Se han evaluado los resultados como variables cualitativas (remisión sí o no) y, por tanto, se han presentado como porcentajes y frecuencias.

Estudio del Síndrome Metabólico.

Se han valorado dos momentos. Uno basal y otro a largo plazo (cinco años). Se han adoptado los criterios de la IDF ya expuestos en la introducción para establecer los diferentes parámetros del SM.

Se ha considerado cada parámetro como 0 (no presente) ó 1 (presente) de acuerdo a las cifras propuestas por la IDF.

En el caso de la HTA se han considerado las cifras de 130/85 mmHg ya comentadas en la introducción. Los casos del seguimiento en los que el paciente había mejorado la situación de HTA o incluso disminuido la necesidad de medicación, pero que continuaba precisando de fármacos también se ha considerado como 1.

Para el análisis de los resultados, los hemos presentado en forma de tablas de contingencia para cada uno de los cuatro parámetros del SM (glucemia, HDL-c, triglicéridos e HTA) y para el propio SM. Posteriormente se ha realizado una Chi cuadrado de Pearson para establecer si existen diferencias significativas. El nivel de significación estadística utilizado será $p < 0'05$.

Aunque los resultados del SM se han evaluado únicamente en dos momentos (basal y a cinco años), hemos finalizado este apartado presentando los resultados de todos los parámetros en los diferentes momentos del seguimiento.

Pacientes “obesos sanos”.

Actualmente existe mucho interés en el estudio de los llamados “obesos sanos”. Es decir, aquellos obesos mórbidos que no presentan ninguna comorbilidad asociada. La cuestión es dilucidar si este grupo de pacientes presenta también un riesgo cardiovascular elevado, a pesar de no existir otros factores de RCV aparte de la propia obesidad.

Se ha seleccionado una subpoblación de pacientes que en el momento del diagnóstico no presentaba ninguna comorbilidad metabólica. Para ello nos hemos basado en la presencia de SM. Es decir, hemos estudiado los obesos que en situación basal no presentan Síndrome Metabólico. Y los hemos comparado con los obesos patológicos (con SM en la situación basal).

En estos pacientes se han establecido también dos momentos. El basal antes de la intervención y el seguimiento a cinco años. En ellos se han evaluado los parámetros antropométricos y los principales parámetros bioquímicos ya estudiados previamente en la muestra global.

En primer lugar evaluaremos si los Obesos Sanos presentan alteraciones metabólicas bioquímicas en situación basal (resistencia a la insulina, alteraciones lipídicas, elevación de parámetros de inflamación crónica etc.). Evaluaremos si en estos pacientes existe también una mejoría metabólica al comparar la situación basal con el resultado a los 5 años.

Finalmente, para realizar la comparación entre los resultados de dos grupos (obesos sanos frente a obesos patológicos) emplearemos una prueba T para igualdad de medias. El nivel de significación estadística utilizado será $p < 0.05$.

Con esto queremos valorar si en esta subpoblación de pacientes también podemos encontrar un beneficio metabólico y si existen diferencias en su comportamiento metabólico frente a la intervención al compararlos con los obesos patológicos.

Pacientes con fracaso de pérdida ponderal.

Actualmente existe mucho interés en el estudio de los pacientes con fracaso ponderal después de una intervención de cirugía bariátrica.

Se ha seleccionado una subpoblación de pacientes que a los cinco años de seguimiento no había alcanzado un 50% de porcentaje de sobrepeso perdido (%SPP). Se ha considerado esta cifra como fracaso ponderal de acuerdo a lo propuesto por las diferentes guías de tratamiento de la Obesidad¹⁹⁴.

En estos pacientes se han evaluado en los cuatro momentos. El basal antes de la intervención y el seguimiento a uno, dos-tres años y cinco años. En ellos se ha valorado el estado de los parámetros antropométricos (IMC y %SPP) y de los principales parámetros metabólicos: glucemia basal, insulinemia, HOMA-IR, triglicéridos y c-HDL.

Para el análisis estadístico comparativo entre los resultados de los parámetros obtenidos antes de la intervención y después (a 1 año, 2-3 y 5 años) hemos realizado una comparación mediante un ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguida de un test post hoc de Bonferroni. El nivel de significación estadística utilizado será $p < 0'05$.

Con esto queremos valorar si, en esta subpoblación de pacientes en los que se considera que la técnica ha fracasado para lograr una pérdida ponderal adecuada en el paciente, existe de todas formas un beneficio metabólico. Y también las posibles variaciones entre los diferentes momentos del seguimiento.

Comparación de los pacientes con fracaso de pérdida ponderal frente a pacientes con pérdida de peso adecuada.

Compararemos los resultados de los parámetros antropométricos y bioquímicos metabólicos entre dos grupos. Los pacientes con fracaso en la pérdida ponderal (%SPP inferior a 50%) frente a los pacientes con pérdida ponderal adecuada (superior al 50%).

Para realizar la comparación entre los resultados de los dos grupos emplearemos una prueba T para igualdad de medias. El nivel de significación estadística utilizado será $p < 0'05$.

Con esto queremos valorar si, en la subpoblación de pacientes con fracaso en la pérdida ponderal existen diferencias significativas al comparar sus resultados con los pacientes con pérdida ponderal adecuada. Tanto en situación basal como en el seguimiento a cinco años. Dicho de otro modo, si existen diferencias metabólicas basales que puedan predisponer a una peor pérdida de peso y si existen diferencias en el resultado metabólico en los pacientes con fracaso en la pérdida de peso y en qué parámetros.

Correlación de los parámetros estudiados con la pérdida de peso.

Para completar nuestro estudio, hemos querido evaluar la correlación de la pérdida de peso con las variaciones de los parámetros bioquímicos estudiados.

Buscamos una correlación entre la pérdida de peso por un lado

(como variable dependiente a explicar) y las variaciones en los parámetros metabólicos estudiados (las variables independientes).

La variable que representa la pérdida de peso es el porcentaje de sobrepeso perdido (%SPP). Las variaciones de los parámetros estudiados se han calculado en forma de porcentaje de variación, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Parámetro basal} - \text{Parámetro final}}{\text{Parámetro basal}} \times 100$$

Los parámetros analizados son los metabólicos bioquímicos más importantes: glucosa, insulina, HOMA, C3, SHBG, colesterol HDL, Triglicéridos, Lipoproteína a y PCR ultrasensible.

Una vez calculado el valor de variación de cada parámetro, hemos buscado la correlación bivariada entre ellos y el %SPP. La asociación entre variables se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Posteriormente, las correlaciones que fueron significativas se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante. Seleccionamos como variable dependiente la pérdida de peso ponderal a los 5 años y como independientes todas las que dieron correlación. Se seleccionó el modelo de pasos sucesivos, en el que el propio programa selecciona las variables que son realmente independientes y las que quedan excluidas del estudio. El análisis selecciona varios modelos según va incorporando variables.

Finalmente se selecciona aquel modelo que tiene una R cuadrado corregida superior, es decir, que explica mejor la variable dependiente.

Correlación del peso final a los 5 años con los parámetros bioquímicos en situación basal.

Siguiendo el modelo del apartado anterior hemos buscado una correlación entre el peso final alcanzado y la situación basal de los parámetros estudiados. Es decir, buscamos si existe algún parámetro en situación basal que pueda predecir el resultado ponderal final.

Buscamos una correlación entre el peso final a 5 años (como variable dependiente a explicar) y los valores de los parámetros bioquímicos estudiados al inicio del estudio (las variables independientes). La asociación entre variables se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (ya que asumimos que las variables eran paramétricas y en caso de no serlo se hizo una transformación logarítmica para poder analizar la variable en cuestión).

Al igual que el apartado anterior, las correlaciones se han introducido en un modelo de regresión lineal multivariante, lo que genera varios modelos, de los que se seleccionará el que tenga mayor coeficiente de correlación corregida, es decir, que explique mejor la variable dependiente.

Correlación de la variación de la resistencia a la insulina con la variación de los parámetros estudiados.

Finalmente hemos evaluado la correlación de la variación de uno de los parámetros bioquímicos más representativos de la alteración metabólica ligada a la obesidad, como es la resistencia a la insulina, con la variación de los parámetros estudiados.

Buscamos una correlación entre la variación de la resistencia a la insulina (como variable dependiente a explicar) y las variaciones en los parámetros metabólicos estudiados (las variables independientes).

La variable que representa la resistencia a la insulina es el HOMA-IR. Las variaciones de los parámetros estudiados se han calculado en forma de porcentaje de variación, de acuerdo a la fórmula ya comentada previamente.

Los parámetros analizados son los metabólicos bioquímicos más importantes: HOMA-IR, C3, SHBG, colesterol HDL, Triglicéridos, Lipoproteína a y PCR ultrasensible.

Una vez calculado el valor de variación de cada parámetro, hemos buscado la correlación bivariada entre ellos y el HOMA-IR. La asociación entre variables se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En el caso de los triglicéridos y de la lipoproteína a, las variables se transformaron logarítmicamente.

Posteriormente, las correlaciones que fueron significativas se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante. Seleccionamos como variable dependiente el HOMA-IR y como independientes todas las que dieron correlación. Se seleccionó el modelo de pasos sucesivos, en el que el propio programa selecciona las variables que son realmente independientes y las que quedan excluidas del estudio. El análisis selecciona varios modelos según va incorporando variables.

Finalmente se selecciona aquel modelo que tiene una R cuadrado corregida superior, es decir, que mejor explica la variable dependiente.

Estudio de dos parámetros metabólicos: fracción C3 del complemento y de la ferritina.

Basándonos en los resultados obtenidos después del análisis inicial de nuestros resultados hemos querido profundizar en dos de los parámetros bioquímicos estudiados. La fracción C3 del complemento y la ferritina. Ambos han sido objeto de publicaciones recientes^{232,233,234} que los ligan con el Síndrome Metabólico, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular.

En ambos hemos querido estudiar si existe correlación entre sus valores basales y el resto de parámetros metabólicos bioquímicos.

Respecto a la ferritina, dividimos la población en dos grupos de acuerdo a si los niveles de ferritina al inicio del estudio están por encima o debajo de la media. Hemos comparado los valores de todos los

parámetros metabólicos en ambos grupos mediante una prueba T para igualdad de medias. El nivel de significación estadística utilizado será $p < 0'05$.

En la fracción C3 del complemento hemos evaluado la correlación del valor basal de C3 con el resto de valores basales de los parámetros bioquímicos estudiados.

4.7 Citas bibliográficas.

El formato de las referencias bibliográficas ha seguido las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>), según las llamadas normas de Vancouver.

IV. RESULTADOS

1.- NUESTRA POBLACIÓN DE PACIENTES

Con los criterios expuestos en el capítulo de material y método se han incluido entre enero de 2006 y junio de 2009 un total de 90 pacientes.

Todos diagnosticados de Obesidad tipos II (asociada a comorbilidad grave), III y IV. 8 pacientes presentaban Obesidad tipo II asociada a comorbilidad, 48 presentaban Obesidad tipo III y 34 pacientes Obesidad tipo IV.

Se trata de 74 mujeres y 16 hombres de $42,50 \pm 9,73$ años (rango 18-60). Presentan una talla de $162,39 \pm 7,61$ cm (rango 144-180) y un peso de $127,15 \pm 19,48$ Kg (rango 88-187). El IMC de nuestra población fue de $48,24 \pm 6,73$ Kg/m² (rango 37,11-65,26).

Las comorbilidades asociadas presentes en los pacientes fueron:

Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Un 68,9% de los pacientes (62 casos) presentaba niveles de insulina basal en ayunas elevados (considerando un nivel límite de insulinemia de 12 μ U/ml) y un 74,4% (67 casos) resistencia a la insulina medida mediante HOMA-IR. Para ello tomaremos como referencia un HOMA-IR de 2,96, basado en una glucemia límite de 100 mg/dl y una insulinemia basal límite de 12 μ U/ml. Otros autores²³⁵ plantean un límite para HOMA-IR de 3, que representa el percentil 75 y que es casi idéntico al nuestro.

Un 15,6% de los pacientes (14 casos) presentaba Diabetes tipo 2. Todos ellos diagnosticados según criterios ya detallados en los capítulos de introducción y método de esta tesis.

Un 21,1% (19 casos) presentaba Glucemia Alterada en Ayunas (GAA), definida en el capítulo de introducción como pacientes que presentan glucemias en ayunas entre 100 y 125 mg/dl.

Alteraciones del metabolismo lipídico. Un 55,6% de los pacientes (50 casos) presentaba en el momento del diagnóstico hipercolesterolemia (colesterol total superior a 200 mg/dl).

Un 24,4% (22 casos) presentaba elevación del colesterol LDL (por encima de 160 mg/dl) y un 40% hipertrigliceridemia (TG superiores a 150 mg/dl). Con respecto al colesterol HDL y valorándolo de forma diferente según sexos (inferior a 40 mg/dl en hombre e inferior a 50 mg/dl en mujeres) un 81,1% de los pacientes (73 casos) presentaba sus cifras alteradas.

HTA. Un 36,7% de los pacientes (33 casos) presentaba HTA en el momento del diagnóstico, de acuerdo a los criterios diagnósticos definidos previamente en esta tesis.

SAHS. Un 36,7% de los pacientes (33 casos) presentaba esta alteración respiratoria.

2.- RESULTADOS POSTOPERATORIOS INMEDIATOS. MORBIMORTALIDAD.

Los 90 pacientes fueron intervenidos siendo realizado un bypass gástrico laparoscópico.

2.1 Resultados intraoperatorios

Todos fueron intervenidos mediante laparoscopia y no fue necesario convertir a laparotomía a ningún paciente.

El tiempo medio de duración de la intervención fue de $206,7 \pm 46,2$ minutos.

La longitud de las asas del bypass fue de $84,82 \pm 16,67$ cm para la bilio-pancreática y de $218,21 \pm 18,83$ cm para la alimentaria. Estas son las medidas recogidas por el cirujano en la intervención.

La tasa de incidencias intraoperatorias fue de 6,7% (6 pacientes) y se pudieron resolver todas mediante laparoscopia. En la siguiente Tabla aparecen detalladas.

Tabla 7. Incidencias intraoperatorias durante la realización de bypass gástrico laparoscópico

| Incidencia | Solución | % (n) |
|--|---|-----------------|
| Sangrado lecho hepático de colecistectomía | Hemostasia local con sutura | 2,2% (2) |
| Sangrado polo superior de bazo o vaso corto | Hemostasia local con bisturí ultrasónico | 2,2,% (2) |
| Perforación gástrica al disecar | Sutura | 1,1 % (1) |
| Fallo en anastomosis mecánica gastroeyunal | Nueva confección manual | 1,1 % (1) |
| Total | | 6,7% (6) |

Los datos se expresan como porcentaje (%), entre paréntesis aparece la frecuencia (n).

En 27 pacientes se asociaron al bypass gástrico otras intervenciones. En total fueron 32 procedimientos, que se pudieron completar también por laparoscopia. Hubo pacientes en los que se tuvo que asociar varias intervenciones. La intervención más frecuentemente realizada fue la colecistectomía, que se completó en 20 pacientes. En la siguiente tabla se detallan.

Tabla 8. Procedimientos asociados durante la realización de bypass gástrico laparoscópico.

| Patología | Intervención | % (n) |
|------------------|----------------------|--------------|
| Colelitiasis | Colecistectomía | 22,2% (20) |
| Eventración | Corrección con malla | 6,7% (6) |
| Hernia umbilical | Corrección con malla | 3,3 % (3) |
| Adherencias | Adhesiolisis | 2,2 % (2) |
| Hernia de hiato | Cierre de pilares | 1,1 % (1) |

Los datos se expresan como %, entre paréntesis aparece la frecuencia (n).

2.2 Resultados postoperatorios

La estancia media postoperatoria fue de $6,94 \pm 8,32$ días con una mediana de 5 días. La tasa de complicaciones ha sido un 6,7% (6 pacientes). En la siguiente tabla se detallan.

Tabla 9. Complicaciones postoperatorias después de la realización de bypass gástrico laparoscópico

| Complicación | Solución | % (n) |
|--|---|-----------------|
| Hemoperitoneo | Reintervención y hemostasia | 2,2% (2) |
| Hemorragia Digestiva Alta por sangrado en anastomosis | Hemostasia por endoscopia | 1,1% (1) |
| Hemorragia Digestiva (Melenas) | Transfusión | 1,1 % (1) |
| Sepsis por estafilococo aureus | Antibioticoterapia | 1,1 % (1) |
| Oclusión postoperatoria con distrés respiratorio posterior | Reintervención y tratamiento en Reanimación | 1,1% (1) |
| Total | | 6,7% (6) |

Los datos se expresan como %, entre paréntesis aparece la frecuencia (n).

En la serie estudiada no ha habido ningún caso de fuga anastomótica ni de Tromboembolismo Pulmonar. Como se puede apreciar la mayor proporción de complicaciones en nuestra serie han sido hemorrágicas, con un total de un 4,4%.

No hubo ningún fallecimiento postoperatorio en la serie. La mortalidad postoperatoria ha sido 0%.

3.- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

En la siguiente tabla aparecen reflejadas las modificaciones obtenidas después de la intervención quirúrgica para los siguientes parámetros: peso, Índice Masa Corporal (IMC) y Porcentaje de Sobrepeso Perdido (%SPP). Las fórmulas de estos índices se detallan en el capítulo de Material y Método.

Tabla 10. Evaluación de parámetros antropométricos (peso, IMC y %SPP) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|--------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------|
| Peso (kg) | 127,2±19,5 (90) ^a | 81,3±11,9 ^b | 80,6±11,7 ^b | 84,2±12,6 ^c | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 48,2±6,72 (90) ^a | 30,9±4,76 ^b | 30,7±4,97 ^b | 32,4±5,16 ^c | <0,001 |
| %SPP (%) | - | 75,8±16,5 ^a | 76,4±18,2 ^a | 67,8±19,7 ^b | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b,c) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante una ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales indican que no hay diferencias significativas entre las medias.

3.1 Peso e IMC. Los dos parámetros siguen un comportamiento similar. Existe un descenso significativo cuando se comparan los resultados en el seguimiento, tanto inicial como a 5 años, con los basales.

Sin embargo, existe una recuperación ponderal estadísticamente significativa a cinco años respecto a los datos obtenidos en el seguimiento

inicial. Dicha recuperación ponderal es de un 4,5% respecto al momento de peso mínimo (los 2 años postoperatorios). En términos de IMC la recuperación es de un 5,5%.

A los cinco años de la intervención encontramos una pérdida media de $41,9 \pm 18,7$ Kg. La caída de IMC en términos absolutos es de $15,8 \pm 6,7$ kg/m².

3.2 %SPP. El %SPP medio a cinco años ha sido de 67,8%. Al realizar el ANOVA de 1 vía con los resultados de este parámetro en los tres momentos de seguimiento encontramos diferencias significativas, con un descenso significativo en el resultado a 5 años. Este descenso en el resultado del %SPP es de un 11,3% respecto al momento de peso mínimo (los 2 años postoperatorios).

Un 21,1% de los pacientes (19 casos) presentó un %SPP inferior a un 50% a los cinco años, lo que se considera como fracaso en la pérdida de peso. Por tanto, un 78,9% presentó una pérdida de peso adecuada (superior al 50%) a los cinco años de la intervención.

En las siguientes figuras mostramos los resultados antes comentados.

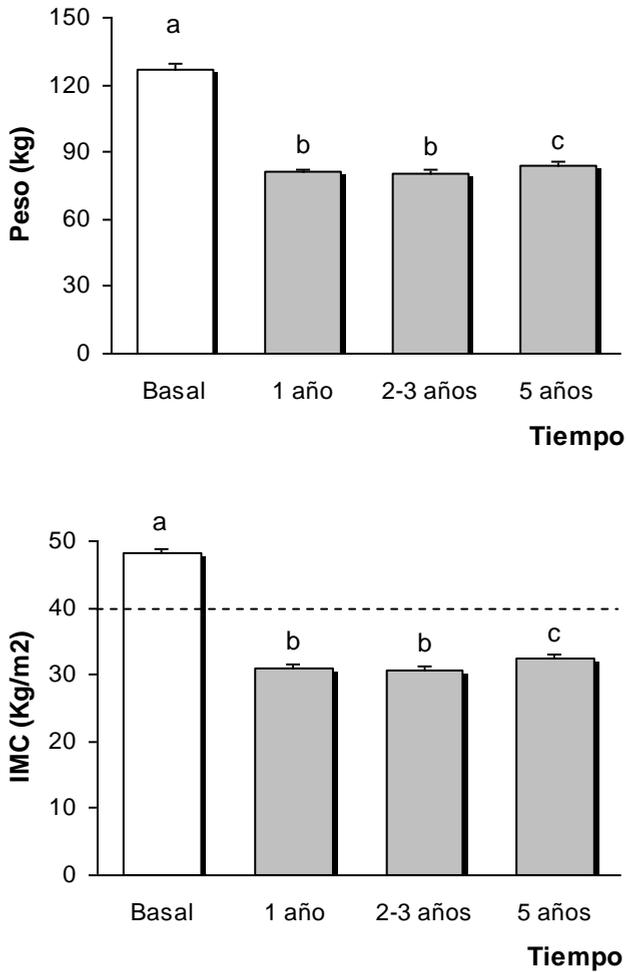


Figura 31. Modificaciones de los parámetros antropométricos con la intervención quirúrgica (I). Los datos se expresan como media \pm error típico. Los valores con superíndices diferentes (a,b,c) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no hay diferencias significativas. Las líneas discontinuas representan los valores límite: IMC superior a 40 kg/m².

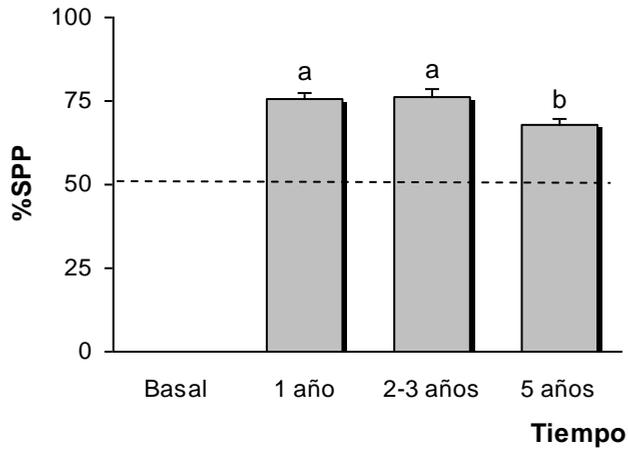


Figura 32. Modificaciones de los parámetros antropométricos con la intervención quirúrgica (II). Los datos se expresan como media \pm error típico. Los valores con superíndices diferentes (a,b) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no hay diferencias significativas. Las líneas discontinuas representan los valores límite: %SPP de un 50% (por debajo se considera indica fracaso de la cirugía).

4.- Parámetros de Metabolismo HIDROCARBONADO

4.1 Parámetros bioquímicos

Las modificaciones en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado (glucemia, HbA1c e insulinemia) y marcadores indirectos de resistencia a la insulina (HOMA, SHBG y fracción C3 del complemento (C3C)) aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 11. Evaluación de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de resistencia a la insulina a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------|
| Glucemia (mg/dl) | 112±86 (90) ^a | 91±11 ^b | 90±13 ^b | 88±12 ^b | <0,001 |
| HbA1c (%) | 5,96±0,98 (52) ^a | 5,34±0,48 ^b | 5,40±0,37 ^b | 5,40±0,42 ^b | <0,001 |
| Insulinemia (μU/ml) | 20,0±14,7 (90) ^a | 6,40±2,81 ^b | 6,46±3,01 ^b | 7,17±3,50 ^b | <0,001 |
| HOMA-IR | 5,64±4,66 (90) ^a | 1,47±0,79 ^b | 1,47±0,84 ^b | 1,60±0,94 ^b | <0,001 |
| C3c (mg/dl) | 140±20,9 (72) ^a | 104,6±19,9 ^b | 106,9±21,5 ^b | 104,9±19 ^b | <0,001 |
| SHBG (nmol/L) | 46,5±25,0 (47) ^a | 83,5±44,7 ^b | 90,2±52,1 ^b | 84,9±52,6 ^b | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. En este caso, todas las medidas al inicio (superíndice a) son diferentes de las medidas en los seguimientos (superíndices b). En los tres momentos del seguimiento no existen diferencias entre los grupos (superíndice b).

Existe una mejoría muy significativa en todos los parámetros analizados, tanto del metabolismo hidrocarbonado como de los marcadores de resistencia a la insulina respecto a la situación basal ($p < 0,001$ para todas las variables).

Además después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años) no detectaron diferencias significativas entre los periodos post cirugía, es decir, no existen modificaciones en estos parámetros a largo plazo, respecto a los resultados obtenidos en los primeros años de seguimiento.

Tanto la glucemia basal como la HbA1c parten de niveles basales medios que se encuentran por encima de los valores máximos de la normalidad. En ambos existe un descenso significativo de las cifras medias al año de la intervención. Este descenso se mantiene a medio (2-3 años) y largo plazo (5 años), no existiendo diferencias significativas entre las medidas tomadas en el seguimiento.

La insulinemia y el HOMA-IR (principal valor de medida de la resistencia a la insulina) también muestran niveles basales medios que se encuentran muy por encima de los valores máximos recomendables. En ambos encontramos un descenso significativo que se mantiene a largo plazo, sin variaciones significativas.

Respecto a SHBG, aunque sus niveles basales medios son normales, existe un ascenso significativo en sus cifras, que se mantiene a largo plazo.

La fracción C3 del complemento sigue un comportamiento similar al resto de parámetros analizados en esta sección. Presenta un descenso significativo al año de la intervención que se mantiene sin variaciones significativas a medio y largo plazo.

La glucemia descendió un 20% respecto a la situación basal, la HbA1c mejoró en un 10% aunque más llamativos fueron los cambios en la insulina y en los marcadores de resistencia a la insulina. En este caso, la insulina descendió de promedio entre los tres periodos de tiempo analizados post cirugía en un 66%, el HOMA-IR se redujo un 73%, el C3 un 24,6% y el SHBG presentó un ascenso de un 85%. En todos los parámetros los cambios ya se habían manifestado al año y se mantuvieron durante el periodo de seguimiento.

En términos absolutos, la glucemia descendió entre la situación basal y los 5 años, $23,9 \pm 29,7$ mg/dl, la insulina cayó $12,8 \pm 14,6$ μ U/ml y la HbA1c un $0,52 \pm 0,86\%$.

En la siguientes Figuras mostramos los resultados antes comentados.

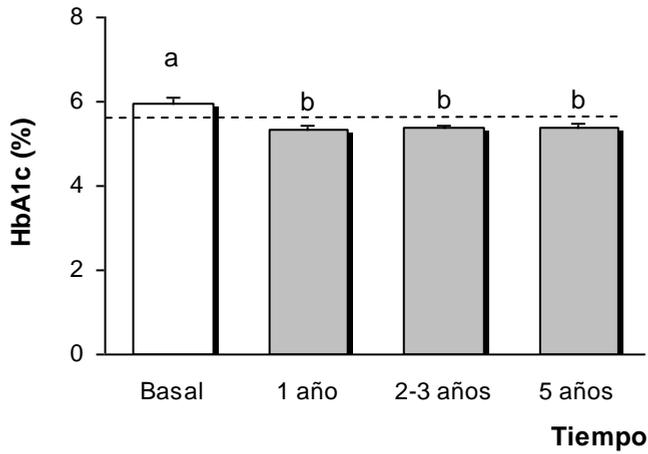
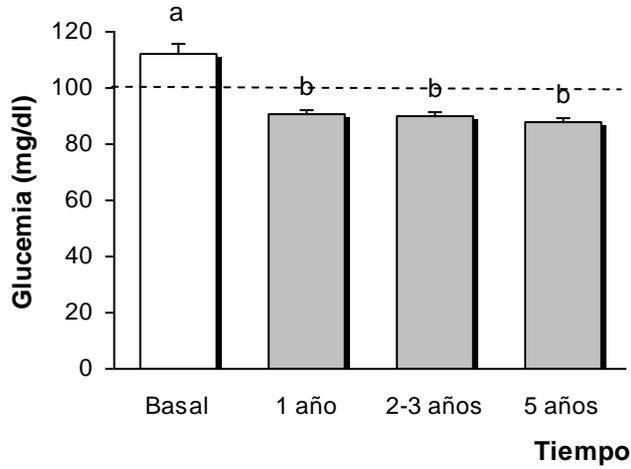


Figura 33. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (I). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver Anexo I).

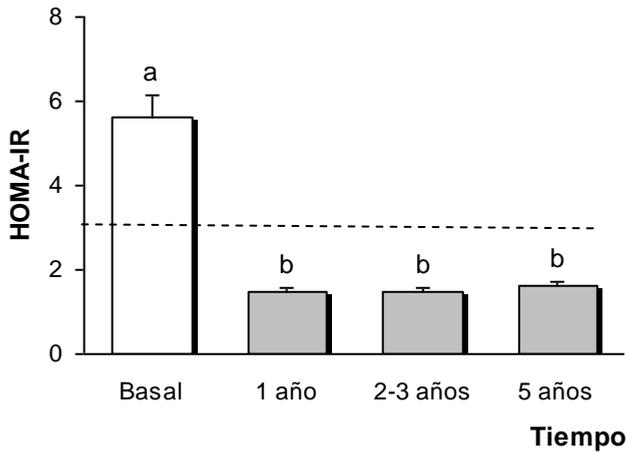
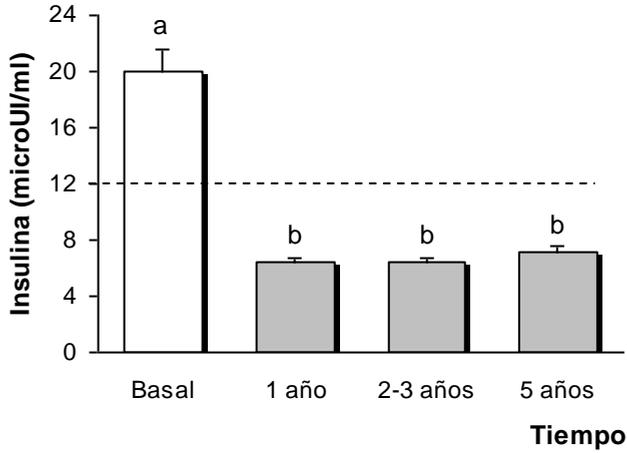


Figura 34. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (II). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver Anexo I).

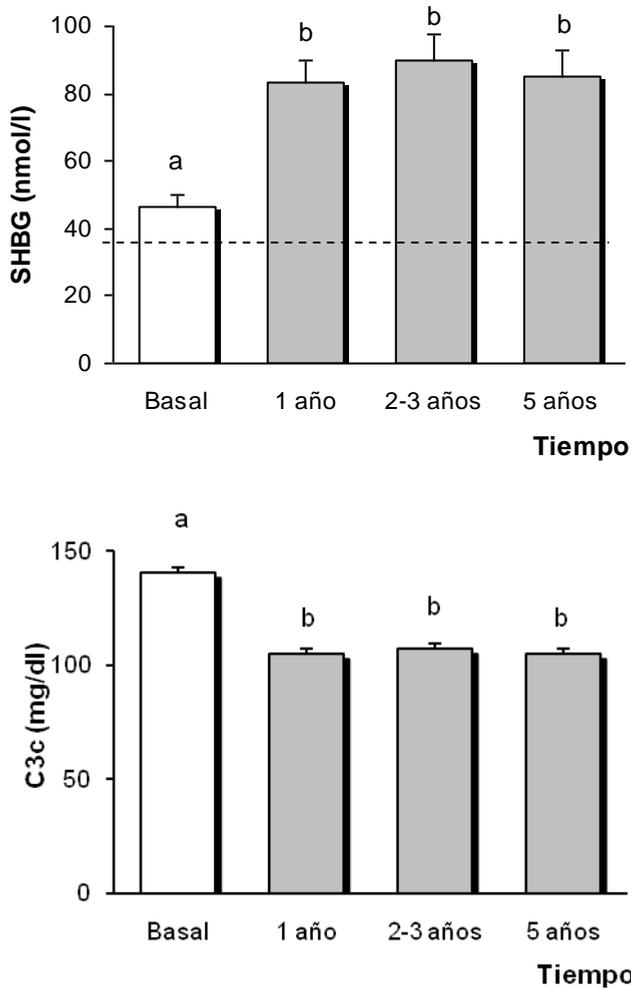


Figura 35. Modificaciones de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y marcadores indirectos de Resistencia a la Insulina con la intervención quirúrgica (III). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver Anexo I).

4.2 Influencia sobre Resistencia a la Insulina (RI)

Respecto a la resistencia a la insulina encontramos una tasa de remisión (normalización de los parámetros bioquímicos) de un 88,7% a los 5 años cuando consideramos la insulinemia como parámetro o de un 89,6% cuando consideramos el HOMA-IR.

En la siguiente tabla se detalla la presencia de resistencia a la insulina en el momento basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica. Además se aportan los niveles medios de insulinemia en los pacientes que la tienen alterada.

Tabla 12. Evaluación de la resistencia a la insulina en el momento basal y a los 5 años.

| | Basal | 5º año | Remisión |
|--|----------------------|----------------------|----------|
| % Hiperinsulinismo (>12 μ U/ml) | 68,9% (62) | 7,8% (7) | 88,7% |
| Insulinemia en pacientes con RI (μ U/ml) | 25,4 \pm 14,7 (62) | 15,61 \pm 3,02 (7) | |
| % HOMA-IR alterado (>2,96) | 74,4% (67) | 7,8% (7) | 89,6% |
| HOMA-IR en pacientes con RI | 6,9 \pm 4,7 (67) | 3,9 \pm 1,15 (7) | |

Los datos de frecuencia se expresan como porcentaje, entre paréntesis aparece el número de pacientes (n). Los parámetros bioquímicos se expresan como media \pm desviación estándar.

Se puede apreciar, además de la remisión de la resistencia a la insulina, una mejoría de las cifras de insulinemia en los pacientes que, al

finalizar el seguimiento a cinco años, todavía la tienen alterada. Aquellos pacientes que todavía presentan datos analíticos compatibles con RI a los cinco años de la intervención, tienen mejores cifras analíticas que los pacientes con RI en la situación basal, con una mejora de un 61,4% en los niveles de insulina en ayunas y de un 56% en los niveles de HOMA-IR.

4.3 Influencia sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2).

Definimos la remisión de la DM tipo 2 cuando el paciente presenta cifras de glucemia normales sin necesidad de tomar medicación.

Encontramos una tasa de remisión (normalización de la glucemia plasmática por debajo de 100) de un 64,3% (9 de los 14 pacientes). Un 21,4% mejoró las cifras plasmáticas (entre 100 y 125 mg/dl) pasando a presentar Glucemia alterada en Ayunas (GAA). Un 14,3% (2 pacientes) seguía presentando una glucemia por encima de 125 mg/dl, aunque las cifras plasmáticas habían mejorado respecto al basal.

En resumen, un 85,7% de los pacientes DM2 dejó de serlo (12 de 14 pacientes).

Respecto a los pacientes con Glucemia Alterada en Ayunas (GAA), el 100% de ellos normalizó las cifras de glucemia plasmática, pasando a estar por debajo de 100 mg/dl.

Ninguno de los 57 pacientes con cifras de glucemia normal al inicio del estudio desarrolló GAA ni DM2 a los 5 años.

En la siguiente tabla se detalla la presencia DM2 y GAA en el momento basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica. Además se aportan los niveles medios de glucemia en los pacientes que la tienen alterada.

Tabla 13. Evaluación de la DM tipo 2 y GAA en el momento basal y a los 5 años.

| | Basal | 5º año | Remisión |
|--|--------------------|------------------------------|----------|
| Glucemia normal (<100 mg/dl) | 63,3% (57) | 94,4% (85) | |
| GAA (glucemia entre 100-125 mg/dl) | 21,1% (19) | 0% (0) | |
| DM2 (glucemia > 125 mg/dl) | 15,6% (14) | DM 2,2% (2) GAA 3,33% (3) | 85,7% |
| Glucemia media en pacientes con niveles patológicos (mg/dl) | 127,9±43,8 (33) | 115,1±18,2 (5) | |

Los datos se expresan como porcentaje, entre paréntesis aparece la frecuencia (n).

5.- Parámetros de perfil LIPÍDICO

5.1 Parámetros bioquímicos

Las modificaciones en los parámetros del perfil lipídico aparecen reflejadas en la siguiente tabla. Medimos Colesterol total (CT), colesterol LDL (c-LDL) y colesterol HDL (c-HDL). Además se valoran los niveles de Triglicéridos (TG). Se evalúan Apolipoproteínas A1 (ApoA1) y B (ApoB) y el cociente ApoB/Apo A1 (ApoB/A1).

Tabla 14: Evaluación de los parámetros del perfil lipídico a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| CT (mg/dl) | 209,8±39,3 (90) ^a | 153,5±25,9 ^b | 162,6±25,5 ^c | 169,2±27,8 ^d | <0,001 |
| c-LDL (mg/dl) | 135,6±33,1 (88) ^a | 91,4±22,8 ^b | 93,3±22,1 ^b | 98,1±22,9 ^c | <0,001 |
| c-HDL (mg/dl) | 41,2±9,8 (90) ^a | 46,2±9,9 ^b | 53,5±12,4 ^c | 55,3±12,3 ^c | <0,001 |
| TG (mg/dl) | 135(98;172) (89) ^a | 75 (60;89,3) ^b | 67 (57;99) ^b | 74(62;102) ^b | <0,001 |
| ApoA1 (mg/dl) | 134,2±22,5 (78) ^a | 136,5±24,6 ^b | 159,5±31,5 ^c | 169,9±34,9 ^d | <0,001 |
| ApoB (mg/dl) | 98,3±22,1 (78) ^a | 74,4±17,7 ^b | 77,8±19,8 ^b | 83,5±22,6 ^c | <0,001 |
| ApoB/A1 | 0,75±0,19 (80) ^a | 0,56±0,18 ^b | 0,50±0,16 ^c | 0,50±0,16 ^c | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para los datos paramétricos, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (TG) se emplea la mediana (cuartil 25;75). Para normalizar los valores de TG, realizamos una transformación logarítmica. Los valores con superíndices diferentes (a,b,c,d) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no existen diferencias significativas entre las medias.

Colesterol Total (CT) y Colesterol LDL (c-LDL)

En ambos parámetros existe un descenso significativo de los valores al comparar la situación basal (antes de la intervención) con los obtenidos después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años).

En el seguimiento postoperatorio, en los valores de CT existe una diferencia significativa entre todos los grupos. Encontramos un ascenso significativo de las cifras a largo plazo cuando se comparan con los resultados del seguimiento precoz. Sin embargo, los resultados a largo plazo se encuentran dentro del rango de normalidad (por debajo de 200 mg/dl).

En el seguimiento postoperatorio, en los valores de c-LDL existe un ascenso significativo de las cifras a 5 años cuando se compara con los resultados obtenidos en el seguimiento de un año y 2-3 años. Al igual que en los valores de CT, las cifras a 5 años se encuentran en el rango de normalidad.

Encontramos un promedio de variación neta de colesterol total entre el momento basal y a los 5 años de seguimiento de $40,6 \pm 33,2$ mg/dl y de colesterol LDL de $37,2 \pm 29,9$ mg/dl. El colesterol total desciende un 19,4% a los cinco años de la intervención, y el c-LDL un 27,7%.

Dislipemia aterogénica. Colesterol HDL (c-HDL) y Triglicéridos (TG)

En ambos parámetros encontramos una diferencia significativa entre los valores obtenidos en situación basal (antes de la intervención) y los obtenidos después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años).

Encontramos un ascenso progresivo de las cifras de c-HDL en el seguimiento postoperatorio. Existe un ascenso significativo de las cifras obtenidas en el primer y el 2^o-3^{er} año. No existieron diferencias al comparar estos grupos con el de seguimiento a los 5 años.

En los valores de TG encontramos una diferencia significativa entre los valores obtenidos en situación basal y los obtenidos en los tres momentos del seguimiento. Sin embargo, no existe diferencia significativa entre los grupos de seguimiento postoperatorio. Las cifras de TG se mantienen estables y sin variaciones significativas a largo plazo.

Encontramos un promedio de variación neta de colesterol HDL entre el momento basal y a los 5 años de seguimiento de $14,1 \pm 12,3$ mg/dl, lo que supone un descenso de un 34,2%. La variación de los niveles de triglicéridos ha sido de 61 mg/dl, lo que supone un 45,4%. Los resultados de ambos parámetros a largo plazo se encuentran dentro de la normalidad.

Apolipoproteína A1 (ApoA1), Apolipoproteína B y Cociente Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1

En los tres parámetros encontramos una diferencia significativa entre los valores obtenidos en situación basal (antes de la intervención) y los obtenidos después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años).

En los valores de ApoA1 existe una diferencia significativa entre todos los grupos en el seguimiento postoperatorio con un ascenso progresivo de las cifras.

En el seguimiento postoperatorio, en los valores de ApoB existe un descenso significativo de las cifras a 5 años cuando se compara con los resultados obtenidos en el seguimiento de un año y 2-3 años.

Encontramos un descenso progresivo significativo de los valores del cociente ApoB/A1 en el seguimiento postoperatorio. Aunque no encontramos diferencias al comparar los grupos de seguimiento precoz con el de seguimiento a los 5 años.

En las siguientes Figuras mostramos los resultados antes comentados

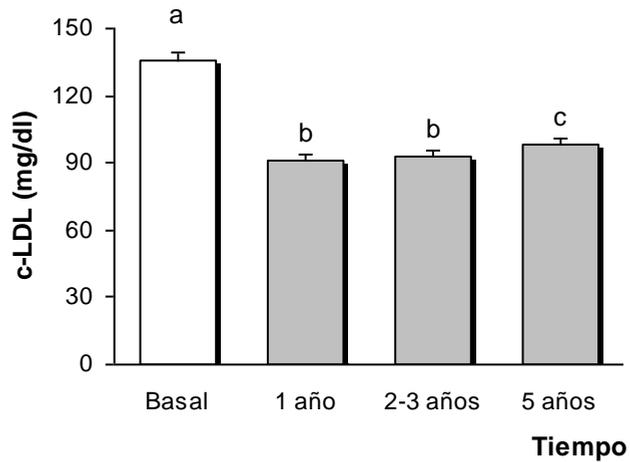
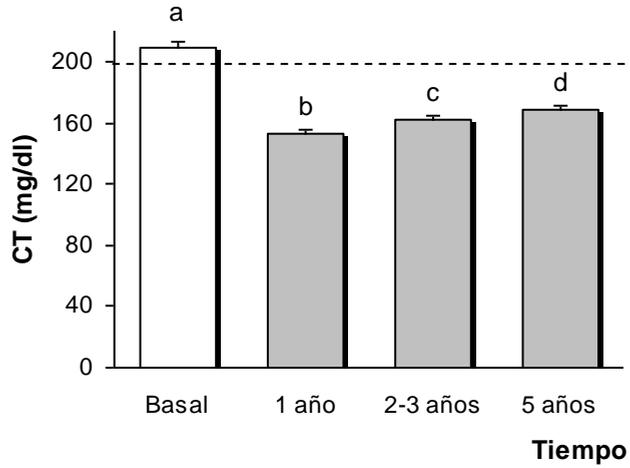


Figura 36. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (I). Todos los valores bioquímicos en mg/dl. Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver anexo I).

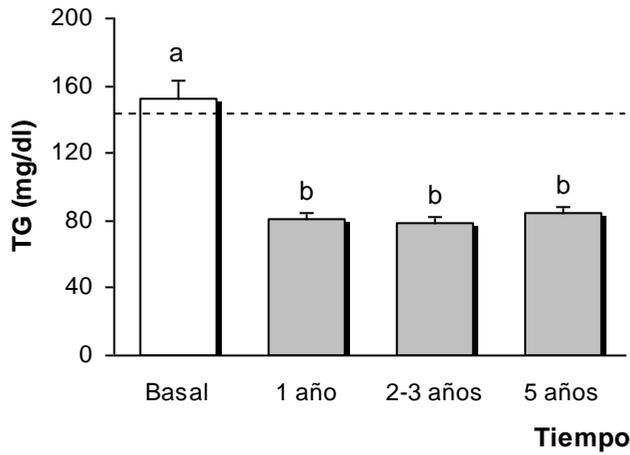
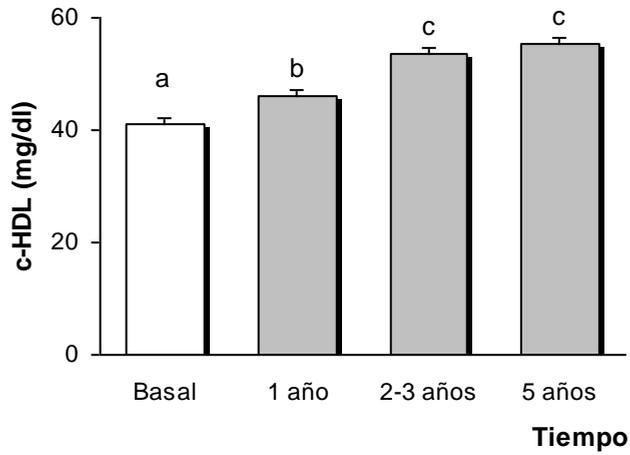


Figura 37. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (II). Todos los valores bioquímicos en mg/dl. Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver anexo I).

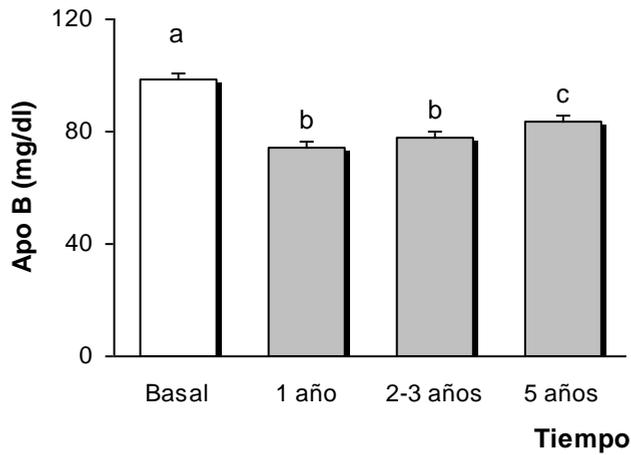
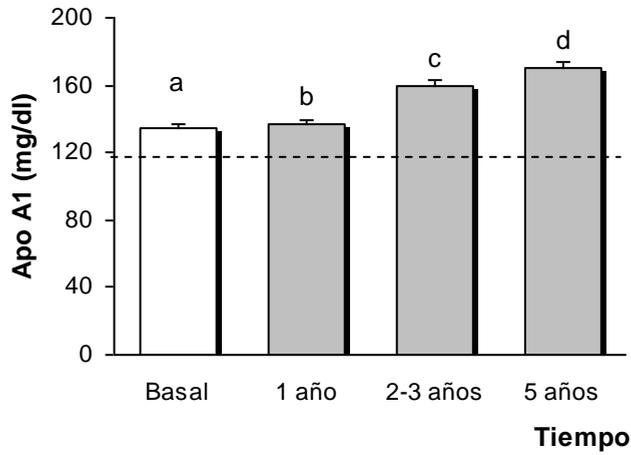


Figura 38. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (III). Todos los valores bioquímicos en mg/dl. Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver anexo I).

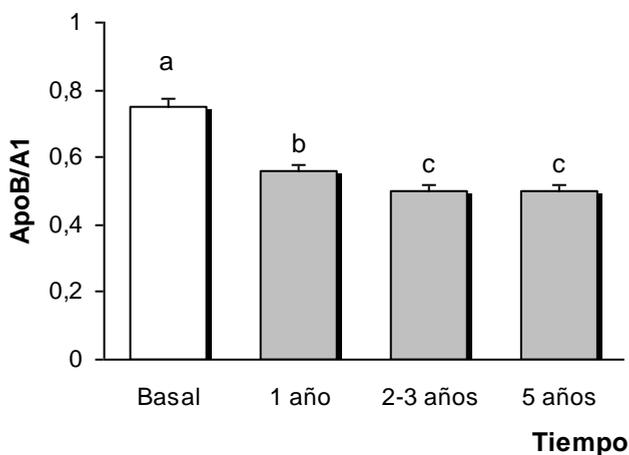


Figura 39. Modificaciones de los parámetros del perfil lipídico con la intervención quirúrgica (IV). Todos los valores bioquímicos en mg/dl. Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver anexo I).

5.2 Influencia sobre dislipemia

Respecto a la hipercolesterolemia (colesterol total por encima de 200 mg/dl) encontramos una tasa de remisión (normalización de los parámetros bioquímicos) de un 70% a los 5 años.

En la siguiente tabla se detalla la presencia de hipercolesterolemia en el momento basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica. Además

se aportan los niveles medios de colesterol total en los pacientes que tienen alterado este parámetro.

Tabla 15. Evaluación de la hipercolesterolemia en el momento basal y a los 5 años.

| | Basal | 5º año | Remisión |
|--|-----------------|----------------|----------|
| % de hipercolesterolemia (Colesterol Total > 200 mg/dl) | 55,6% (50) | 16,7% (15) | 70% |
| Colesterol Total en pacientes con hipercolesterolemia (mg/dl) | 237,4±27,5 (50) | 211,9±8,4 (15) | |

Los datos de frecuencia se expresan como porcentaje, entre paréntesis aparece el número de pacientes (n). Los parámetros bioquímicos se expresan como media ± desviación estándar.

Cuando analizamos cada fracción de colesterol, encontramos los siguientes cambios.

El 100% de los pacientes con elevación de c-LDL (>160 mg/dl) normaliza las cifras cuando se miden 5 años después de la intervención.

El 54,8% de los pacientes con descenso de c-HDL (por debajo de 40 mg/dl en hombres o de 50 en mujeres) normaliza las cifras a los cinco años.

Tabla 16. Evaluación de las fracciones de colesterol en el momento basal y a los 5 años.

| | Basal | 5º año | Remisión |
|--|---------------|---------------|----------|
| % colesterol LDL (>160 mg/dl) | 24,4% (22) | 0% (0) | 100% |
| % colesterol HDL alterado | 81,1% (70) | 36,7% (33) | 54,8% |
| Niveles c-HDL en pacientes con c-HDL bajo (mg/dl) | 37,9±5,9 (70) | 43,5±4,4 (33) | |

Se puede apreciar, en los pacientes que continúan teniendo c-HDL bajo, una mejoría de las cifras de esta fracción de colesterol a cinco años.

Respecto a las cifras de triglicéridos, el 80,6% de los pacientes que las tenía alteradas (por encima de 150 mg/dl) las normalizó.

En la siguiente tabla se detalla la presencia de hipertrigliceridemia en el momento basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica. Además se aportan los niveles medios de triglicéridos en los pacientes con alteración.

Tabla 17. Evaluación de la hipertrigliceridemia en el momento basal y a los 5 años.

| | Basal | 5º año | Remisión |
|---|--------------------|-------------------|----------|
| % hipertrigliceridemia (TG>150 mg/dl) | 40% (36) | 7,85% (7) | 80,6% |
| TG en pacientes con hipertrigliceridemia (mg/dl) | 187 (163,261) (36) | 181 (163,190) (7) | |

Los datos de frecuencia se expresan como porcentaje, entre paréntesis aparece el número de pacientes (n). Los valores de los triglicéridos no siguen una distribución normal por lo que se emplea la mediana (cuartil 25;75).

6.- Factores de RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES

En los últimos años ha surgido una serie de parámetros de Riesgo Cardiovascular (RCV) denominados emergentes. Entre ellos hemos evaluado la Lipoproteína a y la homocisteína. Las modificaciones en sus parámetros aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 18. Evaluación de factores de RCV emergentes. Lipoproteína a y homocisteína a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|----------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------|
| Lipoproteína a | 19,9 | 11,6 | 11,4 | 14,5 | <0,001 |
| (mg/dl) | (9,7; 31) (60) ^a | (4,1; 31,5) ^b | (5,3; 31,3) ^{ab} | (4,8; 30,9) ^{ab} | |
| Homocisteína | 9,70±2,48 (56) ^a | 10,7±4,48 ^a | 10,3±3,51 ^a | 10,6±3,08 ^a | 0,100 |
| (μmol/l) | | | | | |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para los datos paramétricos, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (lipoproteína a) se emplea la mediana (cuartil 25; 75). Para normalizar los valores de lipoproteína a, realizamos una transformación logarítmica. Los valores con superíndices diferentes (a,b) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no existen diferencias significativas entre las medias.

Lipoproteína a (Lp(a)). Aunque existe un descenso aparente de las cifras de lipoproteína a y al realizar una ANOVA de 1 vía encontramos diferencias significativas, al comparar entre grupos sólo existen diferencias significativas entre la situación basal y los resultados obtenidos en el primer año. A largo plazo no encontramos diferencias significativas respecto al resultado basal ni entre grupos.

Los valores basales de Lp(a) se encuentran en el límite alto de la normalidad.

Homocisteína. No existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos en situación basal y el resto de resultados en el seguimiento.

Los valores de homocisteína se encuentran por encima de los niveles de normalidad tanto en situación basal como en el seguimiento.

En la siguiente Figura mostramos los resultados antes comentados

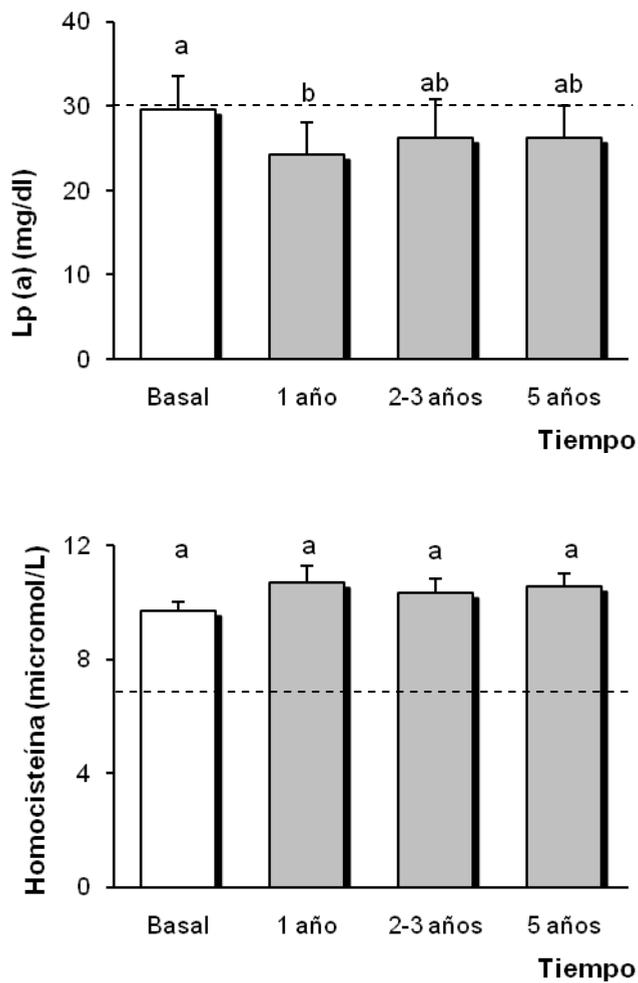


Figura 40. Modificaciones de los Factores de RCV emergentes con la intervención quirúrgica. Los datos se expresan como media \pm error típico. Las líneas discontinuas transversales indican los valores considerados como límites de la normalidad (ver anexo I).

7.- Marcador de estado INFLAMATORIO DE BAJA INTENSIDAD

La Obesidad se acompaña de un estado de inflamación crónica de baja intensidad. Para medirlo empleamos la determinación de PCR ultrasensible (PCRus). Las modificaciones en sus parámetros aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 19. Evaluación de PCR ultrasensible (PCRus) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|--------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------|
| PCRus (mg/L) | 11,2±6,55 (80) ^a | 2,46±3,59 ^b | 2,08±2,69 ^b | 1,98±2,61 ^b | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante una ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni.

Encontramos una mejoría significativa de los parámetros analizados en situación basal, cuando se comparan con los obtenidos después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años). Cuando comparamos entre los grupos después de la intervención, no existen diferencias significativas entre ellos. Es decir, no existen variaciones en este parámetro a largo plazo respecto a los resultados obtenidos en los primeros años de seguimiento.

En la siguiente Gráfica mostramos los resultados antes comentados

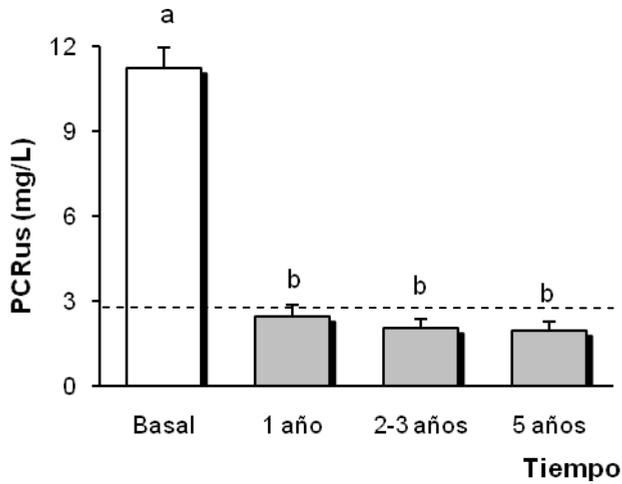


Figura 41. Modificaciones de PCR ultrasensible con la intervención quirúrgica. Los datos se expresan como media \pm error típico (datos paramétricos). La barra transversal discontinua indica el valor considerado como límite de la normalidad.

8.- Parámetros de afectación HEPÁTICA

Como método bioquímico indirecto de la afectación hepática se ha realizado la determinación de enzimas hepáticas: aspartato-aminotransferasa (GOT), alanin-aminotransferasa (GPT), gamma-glutamil-aminotransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA) y lactato deshidrogenasa (LDH). Las modificaciones en los parámetros aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 20. Evaluación de los parámetros de afectación hepática a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| GOT (UI/l) | 23,2±8,22 (90) ^a | 21,2±8,16 ^a | 23,2±12,2 ^a | 23,2±15,5 ^a | 0,477 |
| GPT (UI/l) | 30,8±20,0 (90) ^a | 23,9±17,0 ^b | 23,3±15,1 ^b | 20,7±9,9 ^b | <0,001 |
| GGT (UI/l) | 32,7±25,0 (90) ^a | 17,3±10,3 ^b | 17,3±12,4 ^b | 17,9±24,9 ^b | <0,001 |
| FA (UI/l) | 89±51,5 (90) ^a | 86,3±23,6 ^a | 86,2±22,7 ^a | 86,3±31,5 ^a | 0,866 |
| LDH (UI/l) | 323,1±123,8 (90) ^a | 176,3±37,9 ^b | 181,2±34,7 ^b | 199,2±36,7 ^c | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b,c) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante una ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni.

Cuando valoramos las enzimas hepáticas relacionadas con la afectación hepática por la obesidad (GPT, GGT y LDH) encontramos que existe una mejoría significativa de los parámetros analizados en situación

basal cuando se comparan con los obtenidos después de la intervención quirúrgica, tanto a corto plazo (primer año y a los 2-3 años) como a largo plazo (5 años).

Cuando comparamos los resultados de GPT y GGT entre los grupos después de la intervención, no existen diferencias significativas entre ellos. Es decir, no existen variaciones en estos parámetros a largo plazo respecto a los resultados obtenidos en los primeros años de seguimiento. Los resultados se mantienen estables a largo plazo.

En el caso de LDH, no existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos en el primer año y los 2-3 años postoperatorios. Sin embargo, sí existe una recuperación significativa a los 5 años respecto a los otros grupos. A pesar de esta diferencia a largo plazo, el resultado de LDH a 5 años, continúa siendo significativamente inferior a los datos basales previos a la intervención y se mantienen en la normalidad.

En las enzimas GOT y FA no hemos encontrado diferencias significativas. Es decir, no se modifican con la intervención quirúrgica.

En las siguientes Figuras mostramos los resultados antes comentados

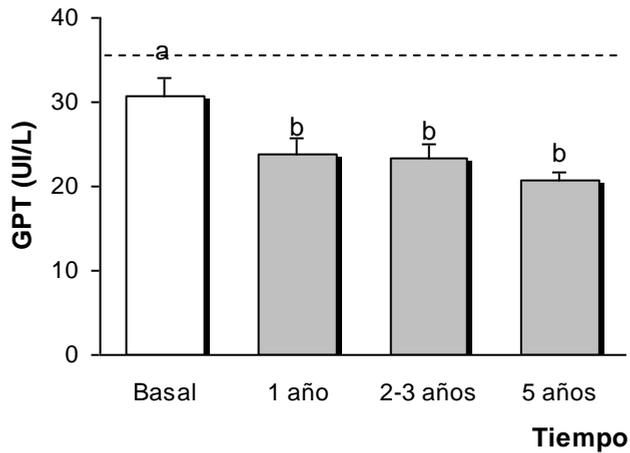
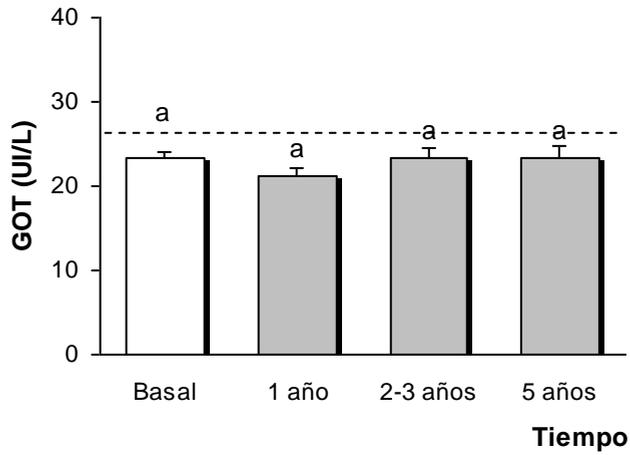


Figura 42. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (I). Todas las determinaciones en UI/l. Los datos se expresan como media \pm error típico. La barra transversal discontinua indica el valor considerado como límite de la normalidad.

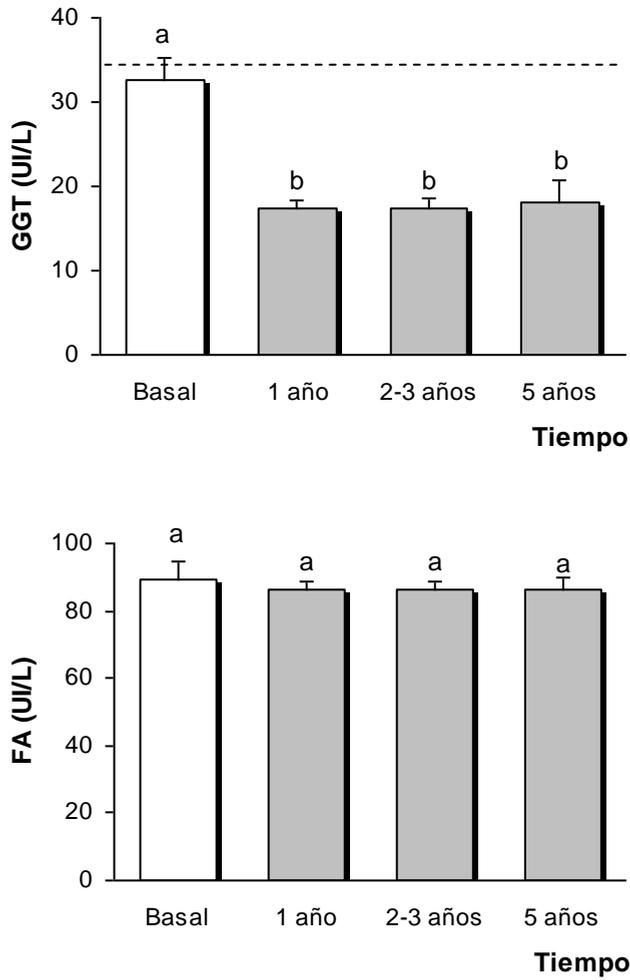


Figura 43. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (II). Todas las determinaciones en U/l. Los datos se expresan como media \pm error típico. La barra transversal discontinua indica el valor considerado como límite de la normalidad.

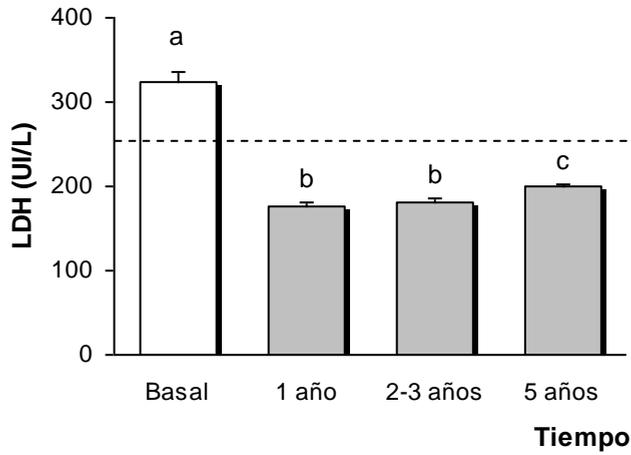


Figura 44. Modificaciones de los parámetros de afectación hepática con la intervención quirúrgica (III). Todas las determinaciones en UI/l. Los datos se expresan como media \pm error típico. La barra transversal discontinua indica el valor considerado como límite de la normalidad.

9.- Parámetros de ESTADO NUTRICIONAL

Para determinar el estado nutricional del paciente emplearemos la determinación de albúmina y transferrina como marcadores nutricionales a largo plazo y la proteína fijadora de retinol (RBP) y prealbúmina como marcadores nutricionales a corto plazo. Todos ellos son marcadores del compartimento proteico visceral y se alterarían en caso de malnutrición proteica inducida por la malabsorción provocada por el bypass gástrico.

Las modificaciones en los parámetros aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 21. Evaluación de los parámetros nutricionales a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | <i>Inicio</i> | <i>1er año</i> | <i>Año 2-3</i> | <i>5º año</i> | <i>p valor</i> |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| Albúmina (g/dl) | 3,85±0,35 ^{ab} (87) | 3,80±0,31 ^{ab} | 3,74±0,26 ^a | 3,86±0,30 ^b | 0,008 |
| Transferrina (mg/dl) | 271,9±51,5 ^a (66) | 274,7±62,3 ^a | 318,6±71 ^b | 332,1±63,9 ^b | <0,001 |
| RBP (mg/dl) | 3,69±1,06 ^a (78) | 3,39±1,02 ^a | 4,17±1,42 ^b | 4,69±3,30 ^b | <0,001 |
| prealbúmina (mg/dl) | 22,5±3,76 ^a (79) | 19,6±4,34 ^b | 21,4±4,56 ^a | 20,9±4,28 ^{ab} | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante una ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no existen diferencias significativas.

Cuando valoramos marcadores nutricionales a largo plazo (albúmina y transferrina) encontramos que a pesar de existir diferencias en la

comparación mediante una ANOVA de 1 vía, no existen diferencias a largo plazo en el caso de la albúmina o bien, existe un aumento significativo en el caso de la transferrina.

En los marcadores nutricionales de vida media corta (RBP y prealbúmina) también encontramos diferencias en la comparación mediante ANOVA de 1 vía. Sin embargo, estas diferencias son a favor de un aumento a largo plazo en el caso de la RBP. En el caso de la prealbúmina no encontramos variaciones a largo plazo respecto al basal.

En ninguno de los parámetros nutricionales estudiados, los niveles se encuentran por debajo de la normalidad, a pesar de las posibles oscilaciones. No se observa malnutrición proteica a largo plazo, a pesar del componente malabsortivo del bypass gástrico.

En la siguiente Figura mostramos los resultados antes comentados

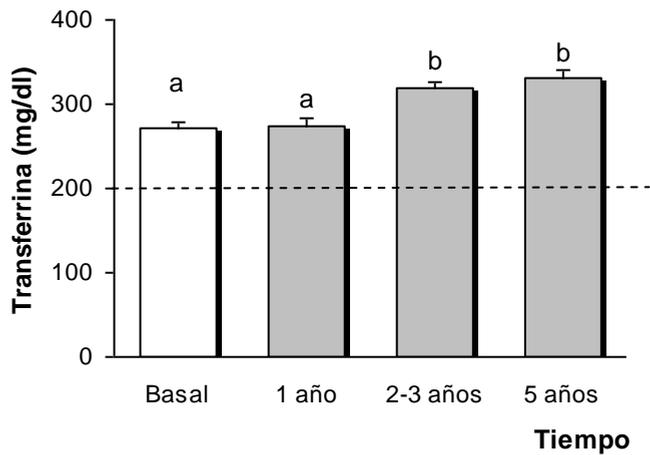
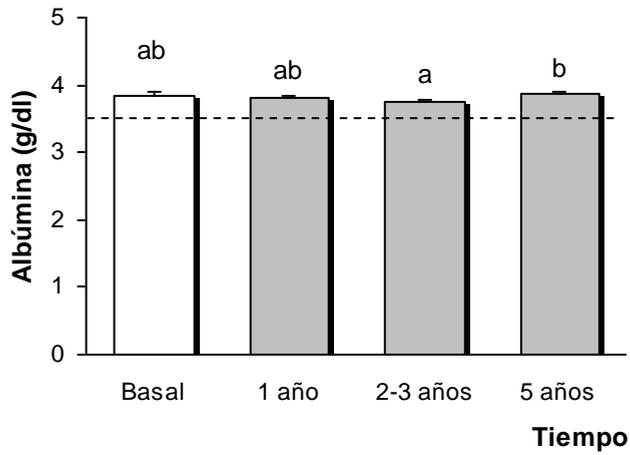


Figura 45. Modificaciones de los parámetros nutricionales con la intervención quirúrgica (I). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

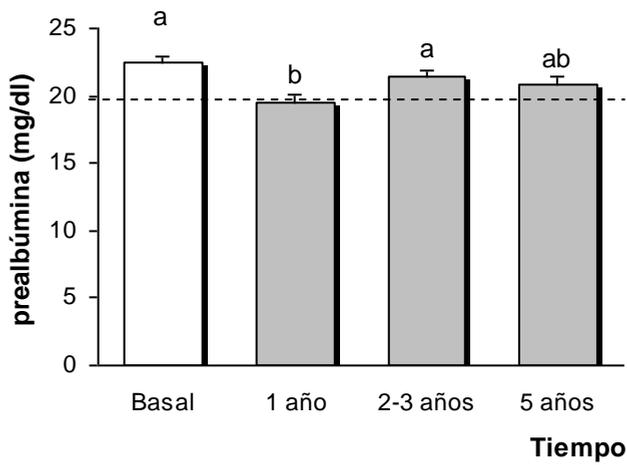
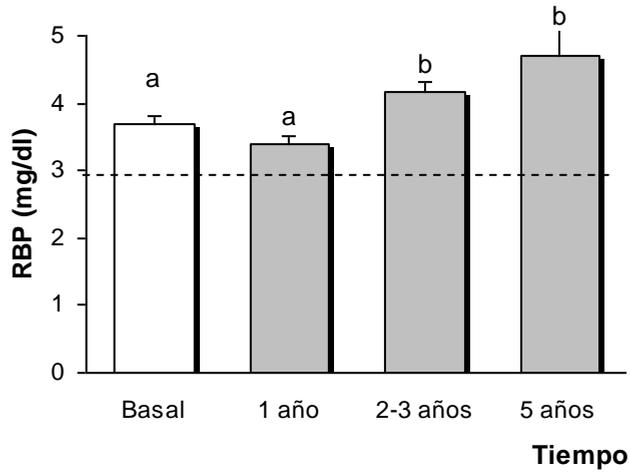


Figura 46. Modificaciones de los parámetros nutricionales con la intervención quirúrgica (II). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

10.- Parámetros de MICRONUTRIENTES

Los parámetros de los micronutrientes incluyen a los marcadores del metabolismo del hierro (Fe) y sus depósitos (ferritina e Índice de Saturación de Transferrina (ISTR), la determinación de ácido fólico (fólico) y vitamina B12 (vit B12), la determinación de Magnesio (Mg^{2+}) y la determinación de parámetros del metabolismo fosfo-cálcico como el Calcio (Ca^{2+}), Vitamina D (vit D) y parathormona (PTH).

Sus variaciones aparecen reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 22. Evaluación de los parámetros de micronutrientes a nivel basal y después de la intervención quirúrgica.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| Fe (µg/dl) | 82,4±32,2 (88) ^a | 68,3±29,6 ^b | 74,9±33,8 ^{ab} | 72,9±31,3 ^{ab} | 0,002 |
| Ferritina (ng/ml) | 70,9±61,3 (63) ^a | 53,7±43,3 ^b | 35,1±33,4 ^c | 20,7±19,8 ^d | <0,001 |
| ISTR (%) | 20,5±6,68 (24) ^a | 21,4±9,93 ^a | 19,1±8,82 ^{ab} | 17,2±6,26 ^b | 0,036 |
| Fólico (ng/ml) | 7,50±3,17 (74) ^a | 10,8±5,07 ^{bc} | 11,1±4,44 ^b | 9,79±4,04 ^c | <0,001 |
| Vit B12 (pg/ml) | 391±112,9 (74) ^a | 350±162 ^{ab} | 348±146 ^{ab} | 320±142 ^b | <0,001 |
| Mg²⁺ (mg/dl) | 2,11±0,2 (90) ^a | 2,18±0,21 ^a | 2,17±0,2 ^a | 1,99±0,19 ^b | 0,001 |
| Ca²⁺ (mg/dl) | 9,31±0,39 (88) ^a | 9,43±0,39 ^b | 9,36±0,46 ^{ab} | 9,25±0,42 ^a | 0,001 |
| 5-OH-Vit D (ng/ml) | 17,5±4,5 (70) ^a | 20,8±9,5 ^b | 22,9±11,3 ^b | 20,9±10,5 ^b | 0,002 |
| PTH (pg/ml) | 47,6±11,3 (69) ^a | 51,2±19,2 ^a | 60,6±22,9 ^b | 73,1±27,6 ^c | <0,001 |

Pie de tabla 22: Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b,c,d) indican que las diferencias entre grupos son significativas.

10.1 Metabolismo del hierro y sus depósitos. En lo referente al hierro sérico, aunque la comparación mediante el ANOVA de 1 vía resulta significativa ($p=0,002$), sólo encontramos diferencias significativas entre el hierro sérico basal y el del primer año. A partir del primer año los valores se recuperan. El resto de determinaciones no presenta diferencias significativas entre sí. Ninguno de los valores se encuentra por debajo del nivel considerado como normal.

Sin embargo, al analizar los depósitos de hierro (ferritina) sí encontramos un descenso significativo progresivo de las cifras, siendo todos los grupos diferentes entre sí. En cuanto al ISTR, también encontramos diferencias significativas entre los datos obtenidos a los 5 años respecto al basal, con un descenso significativo de las cifras.

10.2 Ácido fólico y vitamina B12. Al analizar las cifras de ácido fólico, aunque existen diferencias significativas entre grupos, los niveles en el seguimiento son siempre superiores al basal. De hecho, los niveles de ácido fólico a largo plazo son significativamente mayores que los basales. Respecto a los niveles de vitamina B12, existe un descenso significativo de las cifras a los cinco años de seguimiento cuando se comparan frente al basal. No existen diferencias entre los restantes grupos. Es decir, las cifras se mantienen en el seguimiento inicial con un descenso significativo a largo plazo.

10.3 Magnesio. Encontramos diferencias significativas en los niveles de este parámetro cuando comparamos los valores obtenidas a 5 años frente a los basales y al resto de mediciones en el seguimiento. Existe un descenso significativo a largo plazo.

10.4 Metabolismo fosfo-cálcico. Respecto al calcio, el análisis inicial mediante una ANOVA de una vía resulta estadísticamente significativo, pero al valorar los resultados entre grupos encontramos que no existen diferencias significativas entre las determinaciones basales y las obtenidas a 5 años. De hecho, los niveles de calcemia se mantienen estables a lo largo del seguimiento.

En las cifras de vitamina D encontramos unos niveles basales por debajo de la normalidad. El análisis mediante ANOVA resulta significativo y, al comparar entre grupos, existen diferencias entre los niveles basales y los obtenidos en el seguimiento a un año y a 2-3 años. Las diferencias no son significativas a largo plazo. Los niveles de vitamina D en el seguimiento están por encima de los basales.

Por último reseñar la evolución de la hormona paratiroidea (PTH) con una elevación progresiva y estadísticamente significativa de los niveles. Existe una diferencia significativa entre los niveles basales y los resultados a 2-3 años y a 5 años. De hecho, los resultados obtenidos en la medición de PTH a los cinco años se encuentran por encima del nivel máximo normal.

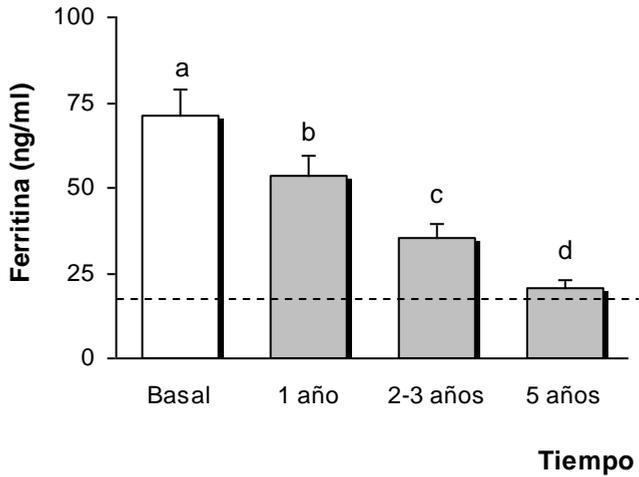
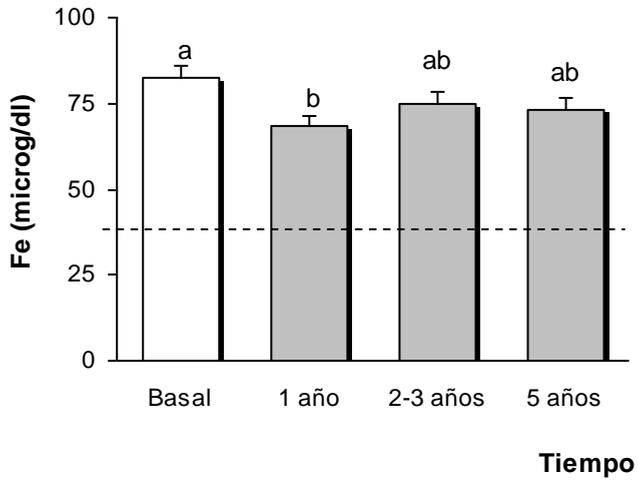


Figura 47. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (I). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

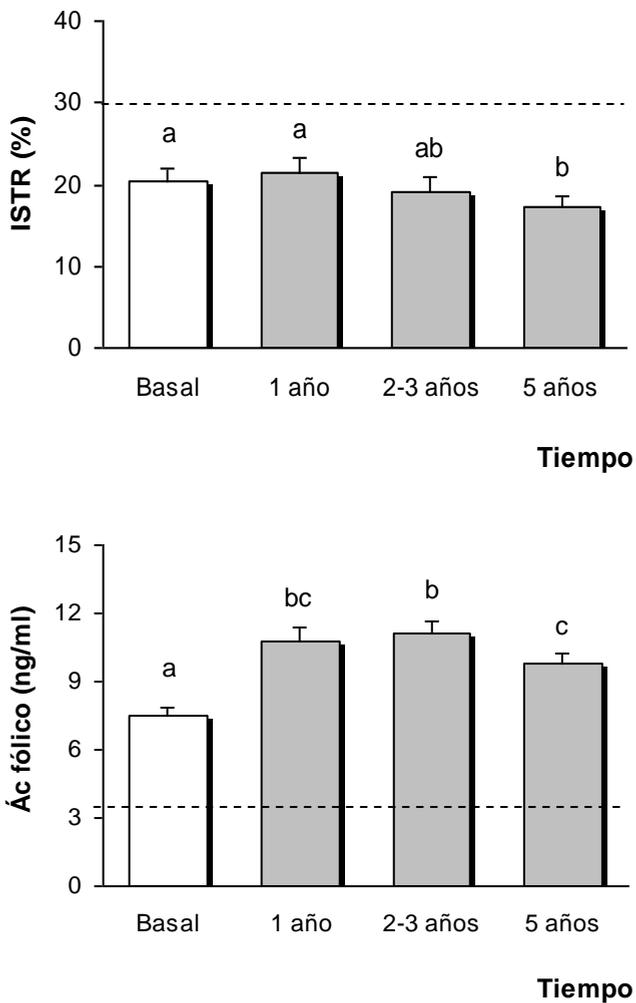


Figura 48. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (II). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

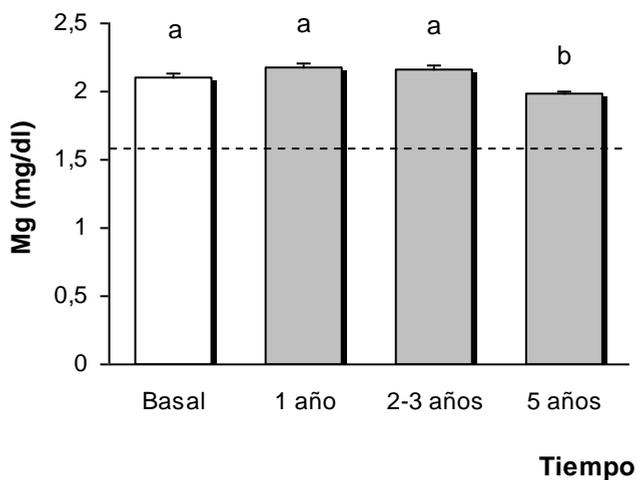
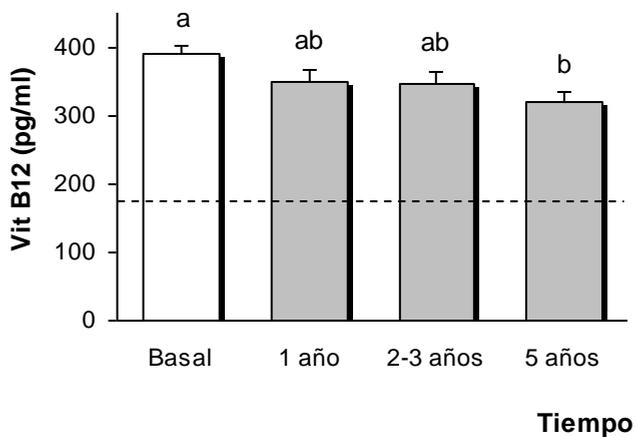


Figura 49. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (III). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

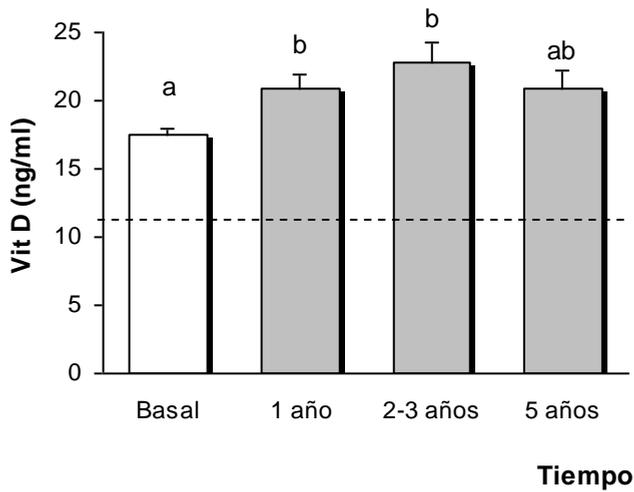
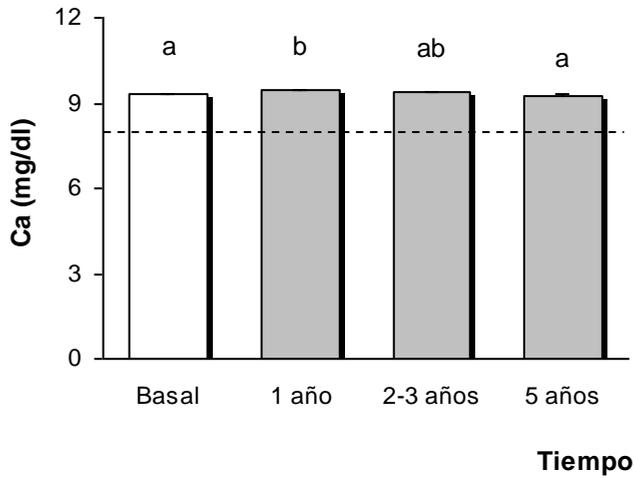


Figura 50 Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (IV). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

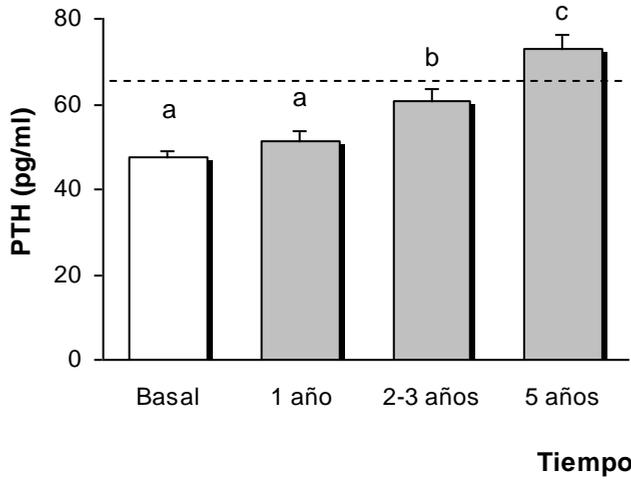


Figura 51. Modificaciones de los parámetros de micronutrientes con la intervención quirúrgica (V). Los datos se expresan como media \pm error típico. Las barras transversales discontinuas indican los valores considerados como límites de la normalidad.

11.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) y SÍNDROME DE APNEA HIPOVENTILACIÓN DEL SUEÑO (SAHS)

Respecto a la HTA encontramos una tasa de remisión (normalización de la TA cuando se consideran unas cifras de 135/80 mmHg) de un 57,6% de los pacientes (19 de 33).

De los 14 pacientes restantes, 8 mejoraron las cifras de TA y disminuyeron la necesidad de medicación para la HTA.

Por tanto, un 81,8% de los pacientes con HTA, normalizó o mejoró su situación.

Respecto a los pacientes con SAHS un 87,8% de los pacientes (29 de 33) presentó una remisión de esta comorbilidad, dejando de precisar terapia con CPAP nocturna.

12.- SÍNDROME METABÓLICO (SM)

Atendiendo a los criterios de la IDF detallados en la introducción de esta tesis, de los 90 pacientes estudiados, 66 (73,3%) presentaban SM al inicio del estudio.

El promedio de criterios de SM por paciente (incluyendo a los 90 pacientes) en el momento basal fue de 2,1 criterios por paciente, además del criterio de cintura patológica o IMC superior a 35 kg/m².

Todos los pacientes con SM al inicio del estudio presentaban un IMC superior a 35 kg/m² (con perímetro cintura \geq 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres) y asociaban dos o más de los cuatro criterios necesarios para el diagnóstico.

Al evaluar a los pacientes a los cinco años de la intervención, el perímetro de la cintura continúa siendo \geq 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.

A continuación mostraremos el análisis diferenciado de los cuatro parámetros considerados en el Síndrome Metabólico. Finalmente mostraremos el análisis de la presencia de Síndrome Metabólico (2 de los cuatro criterios).

12.1 Glucemia.

En la siguiente tabla de contingencia se incluyen los pacientes con el criterio de glucemia del SM.

Tabla 23. Tabla de contingencia del parámetro glucemia del SM.

| | glucemia al 5º año | | Total |
|----------------------------|--------------------|-------------|-------|
| | < 100 mg/dl | ≥ 100 mg/dl | |
| glucemia basal < 100 mg/dl | 42 | 0 | 42 |
| ≥ 100 mg/dl | 39 | 9 | 48 |
| Total | 81 | 9 | 90 |

Los datos se expresan como número de pacientes.

El resultado de la Chi cuadrado de Pearson es de 0,003. Obteniéndose una tasa de normalización de la glucemia de un 81,3% (39 pacientes de 48). Ningún paciente con glucemia normal al inicio presenta glucemia alterada a los cinco años de la intervención.

12.2 Colesterol HDL.

En la siguiente tabla de contingencia se incluyen los pacientes con el criterio de colesterol HDL del SM. Se ha valorado un nivel diferente por sexos.

Tabla 24. Tabla de contingencia del parámetro c-HDL del SM.

| | | HDL-c al 5º año | | Total |
|-------------|--------|-----------------|------|-------|
| | | normal | bajo | |
| HDL-c basal | normal | 15 | 2 | 17 |
| | bajo | 42 | 31 | 73 |
| Total | | 57 | 33 | 90 |

Los datos se expresan como número de pacientes.

El resultado de la Chi cuadrado de Pearson es de 0,018. Obteniéndose una tasa de normalización de los niveles de c-HDL de un 57,5% (42 de 73). Dos pacientes con c-HDL normal al inicio lo presentaron alterado a los cinco años de la intervención.

12.3 Triglicéridos.

En la siguiente tabla de contingencia se incluyen los pacientes con el criterio de triglicéridos del SM.

Tabla 25. Tabla de contingencia del parámetro TG del SM.

| | | TG al 5º año | | Total |
|----------|-------------|--------------|-------------|-------|
| | | < 150 mg/dl | > 150 mg/dl | |
| TG basal | < 150 mg/dl | 54 | 0 | 54 |
| | > 150 mg/dl | 29 | 7 | 36 |
| Total | | 83 | 7 | 90 |

Los datos se expresan como número de pacientes.

El resultado de la Chi cuadrado de Pearson es de 0,001. Obteniéndose una tasa de normalización de la trigliceridemia de un 80,6% (29 pacientes de 36). Ningún paciente con niveles normales de triglicéridos al inicio los presenta alterados a los cinco años de la intervención.

12.4. HTA.

En la siguiente tabla de contingencia se incluyen los pacientes con el criterio de HTA del SM.

Tabla 26. Tabla de contingencia del parámetro HTA del SM.

| | | HTA al 5º año | | Total |
|-----------|----|---------------|----|-------|
| | | NO | SI | |
| HTA basal | NO | 56 | 1 | 57 |
| | SI | 20 | 13 | 33 |
| Total | | 76 | 14 | 90 |

Los datos se expresan como número de pacientes.

El resultado de la Chi cuadrado de Pearson es de 0,0001. Obteniéndose una tasa de normalización de la HTA de un 60,6% (20 pacientes de 33). Un paciente sin HTA al inicio presentó HTA a los cinco años de la intervención.

12.5 Síndrome Metabólico (SM)

En la siguiente tabla de contingencia se presentan los pacientes del estudio, distribuidos según la presencia o no de SM, en la situación basal y a los 5 años de la intervención.

Tabla 27. Tabla de contingencia de SM.

| | | SM al 5º año | | Total |
|----------|----|--------------|----|-------|
| | | NO | SI | |
| SM basal | NO | 24 | 0 | 24 |
| | SI | 51 | 15 | 66 |
| Total | | 75 | 15 | 90 |

Los datos se expresan como número de pacientes. Se ha considerado que un paciente presentaba SM cuando cumplía con dos de los cuatro criterios además del perímetro cintura elevado.

El resultado de la Chi cuadrado de Pearson es de 0,011. Obteniéndose una tasa de normalización de Síndrome Metabólico a los 5 años de un 77,3% (51 pacientes de 66).

Ningún paciente sin SM al inicio lo ha desarrollado a los cinco años de la intervención. De los 66 pacientes con SM al inicio, 51 pacientes ya no lo presentaban a los 5 años (77,3%). De los que lo presentaban (15 pacientes), 13 pacientes tenían dos criterios, 1 tres criterios y 1, cuatro criterios.

Como comentario final decir que al inicio sólo 4 de los 90 pacientes del estudio (4,44%) no presentaban ningún criterio diagnóstico de SM. Al finalizar el seguimiento a cinco años, 45 pacientes ya no presentaban ningún criterio (50%) y 30 un único criterio (33%). Sólo 15 pacientes, como ya hemos reseñado continuaban cumpliendo criterios de SM (16,7%).

El promedio de criterios diagnósticos por paciente antes de la intervención fue de 2,56 en el grupo de pacientes con SM. A los 5 años, el promedio era de 0,83 criterios por paciente.

En la siguiente figura consideramos al total de la población estudiada (90 pacientes). Detallamos el porcentaje presente de cada criterio de SM por separado y de SM tanto en situación basal como a los 5 años de la intervención.

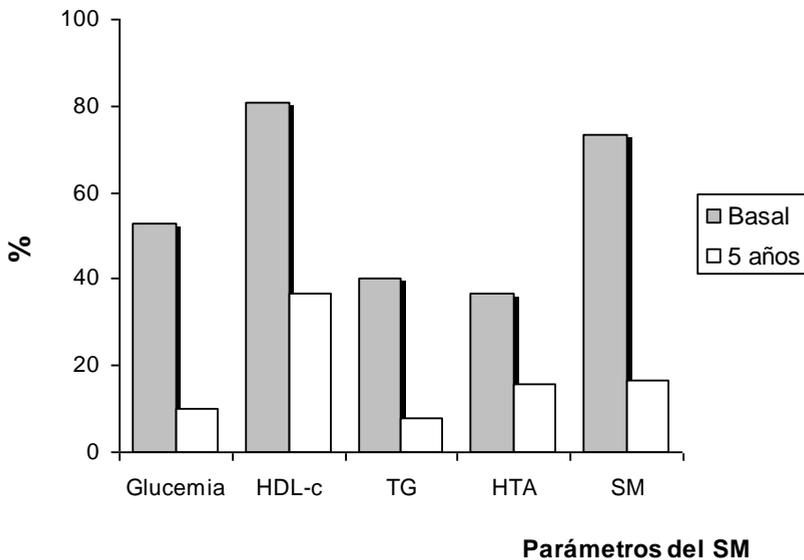


Figura 52. Presencia (%) de criterios de SM en el global de pacientes del estudio. Comparación entre el nivel basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica.

El resultado del análisis Chi-cuadrado de Pearson resulta significativo para todos los parámetros estudiados ($<0,05$).

Vamos a considerar ahora únicamente a la población de pacientes con SM en situación basal (66 pacientes). Presentamos en la siguiente figura los porcentajes de cada criterio de SM y del propio SM, al inicio y a los cinco años después de la intervención.

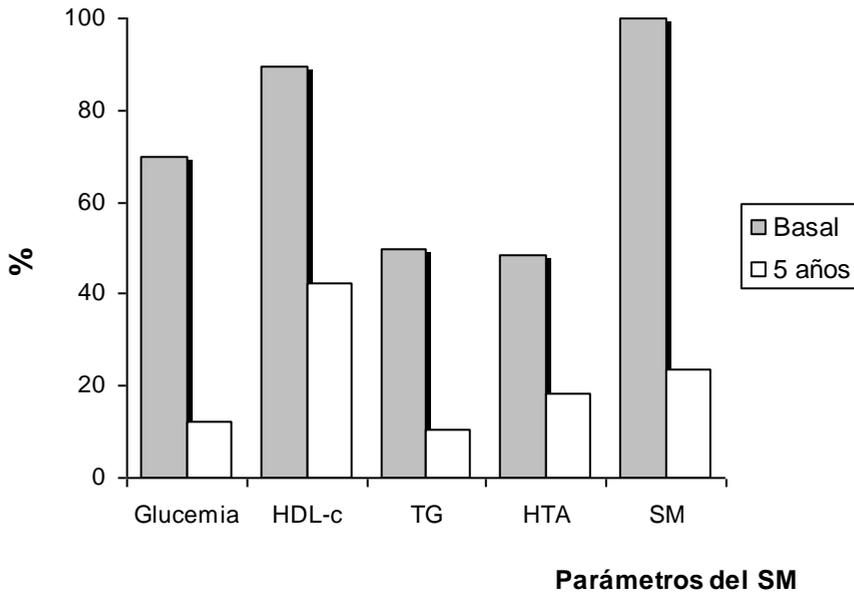


Figura 53. Presencia (%) de criterios de SM en los pacientes con SM al inicio del estudio. Comparación entre el nivel basal y a los 5 años de la intervención quirúrgica.

Finalmente analizaremos la evolución de los parámetros del SM con el tiempo. En la siguiente figura detallamos los porcentajes de cada criterio,

basales, al año, 2-3 años y a los cinco años, en el global de la serie (90 pacientes). Y la evolución por años de las tasas de SM.

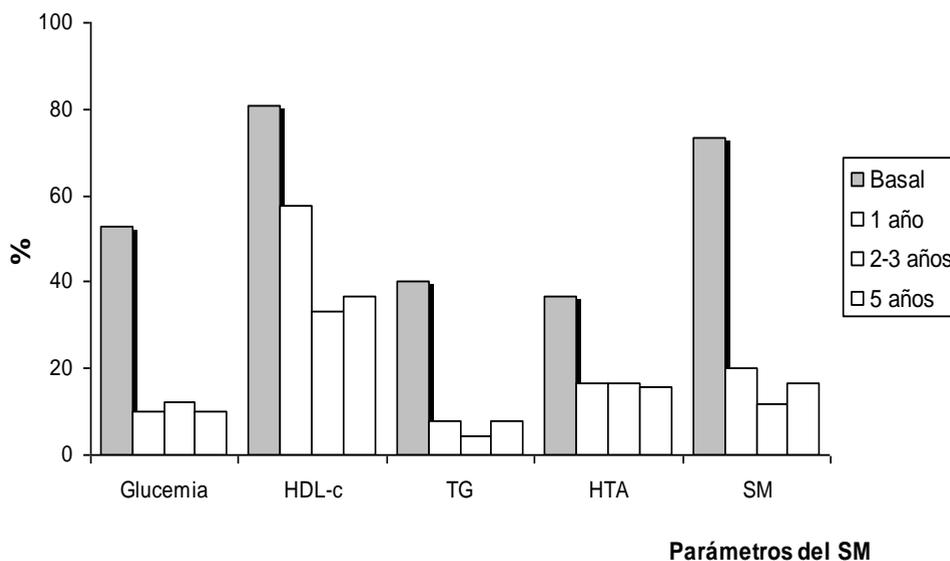


Figura 54. Presencia (%) de criterios de SM en el global de los pacientes con SM al inicio del estudio. Evolución en los diferentes momentos del seguimiento.

Como vemos, al primer año ya se ha conseguido la mejora de todos los parámetros. Parámetros como la glucemia y la HTA alcanzan su nivel óptimo en el primer año y posteriormente mantienen los resultados a largo plazo. Los lípidos alcanzan su nivel óptimo a los 2-3 años de la intervención con un ligero empeoramiento a los 5 años de la cirugía. Los resultados son estables a largo plazo.

13.- ESTUDIO DE LOS PACIENTES “OBESOS SANOS” (SIN SÍNDROME METABÓLICO). COMPARACIÓN CON PACIENTES “OBESOS PATOLÓGICOS”

Uno de los grupos de pacientes que actualmente está siendo objeto de estudio es el de “obesos sanos”. Es decir, aquellos que, a pesar de la obesidad no han desarrollado alteraciones metabólicas ni cardiovasculares.

Para definir el grupo de obesos sanos hemos tomado como referencia la presencia de Síndrome Metabólico (SM). De acuerdo a este criterio, dividiremos nuestra población de pacientes en dos grupos:

- Pacientes Obesos patológicos, que presentan criterios al inicio del estudio de SM. De acuerdo a los criterios diagnósticos ya definidos previamente, este grupo lo conforman 66 pacientes.

- Pacientes Obesos Sanos, sin criterios al inicio del estudio de SM. Son 24 pacientes. Si fuéramos estrictos con este criterio, deberíamos considerar como Obesos Sanos a los que no presentasen ningún criterio diagnóstico de SM. En este caso sólo encontraríamos a 4 pacientes. Con el objeto de conseguir poblaciones suficientes, hemos incluido en este grupo de obesos sanos a aquéllos que presenta uno o ningún criterio de SM.

13.1 ESTUDIO DE LOS PACIENTES OBESOS SANOS

Queremos evaluar el estado basal de los pacientes obesos sanos y la evolución de los principales parámetros metabólicos después de la intervención.

Hemos seleccionado para este análisis los principales parámetros metabólicos. Las modificaciones en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y de marcadores de resistencia a la insulina (glucemia, insulinemia y HOMA-IR) y las modificaciones en los parámetros del perfil lipídico relacionados con la dislipemia aterogénica (colesterol HDL y triglicéridos). También hemos evaluado la evolución de la PCR ultrasensible como marcador del estado de inflamación crónica.

Los cambios experimentados en estos parámetros metabólicos aparecen reflejados en la siguiente tabla

Tabla 28. Evaluación de los principales parámetros del metabolismo hidrocarbonado, marcadores indirectos de resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica a nivel basal y después de la intervención quirúrgica en pacientes Obesos Sanos.

| | Basal (24) | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|---------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| Glucemia (mg/dl) | 95,7±7,76 ^a | 86,6±7,01 ^b | 86,2±8,69 ^b | 83,2±5,93 ^b | <0,001 |
| Insulinemia (μU/ml) | 16,2±19,4 ^a | 5,02±1,38 ^b | 5,39±1,84 ^b | 5,95±2,46 ^b | <0,001 |
| HOMA-IR | 3,81±4,38 ^a | 1,09±0,35 ^b | 1,15±0,42 ^b | 1,24±0,59 ^b | <0,001 |
| c-HDL (mg/dl) | 45,3±13,7 ^a | 49,2±10,7 ^b | 56,2±13,1 ^c | 58,9±12,2 ^c | <0,001 |
| TG (mg/dl) | 117 (89,134) ^a | 73 (57,79) ^b | 61 (56,72) ^b | 65 (45,73) ^b | <0,001 |
| PCRus (mg/l) | 8,56±5,68 ^a | 1,18±1,08 ^b | 1,20±1,81 ^b | 0,68±0,76 ^b | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para los datos paramétricos, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (TG) se emplea la mediana (cuartil 25;75). Para normalizar los valores de TG, realizamos una transformación logarítmica.

Como se puede apreciar, al analizar los principales parámetros de riesgo metabólico en los pacientes obesos sanos, observamos que su comportamiento es similar al presentado en la población global.

Existe una mejoría muy significativa en todos los parámetros analizados, tanto del metabolismo hidrocarbonado como de los marcadores de resistencia a la insulina respecto a la situación basal ($p < 0,001$ para todas las variables). Esta mejoría se mantiene estable y sin

variaciones significativas a largo plazo. Los niveles medios de glucemia basal en estos pacientes se sitúan en niveles de normalidad. Sin embargo, la insulinemia media en ayunas se encuentra por encima del nivel normal.

En lo referente a los parámetros de dislipemia aterogénica observamos un comportamiento similar para la trigliceridemia, con una mejoría significativa respecto a la situación basal. No existen diferencias significativas al comparar los diferentes periodos del seguimiento postoperatorio.

En el colesterol HDL observamos un ascenso significativo de los niveles, encontrando diferencias significativas entre los grupos de seguimiento después de la intervención.

En cuanto a la PCRus, sus niveles basales medios se encuentran elevados, mostrando un estado latente de inflamación crónica, a pesar de ser pacientes sin criterios de Síndrome Metabólico. Existe una mejoría significativa a largo plazo frente a la situación basal. Los resultados son estables.

Por tanto, los pacientes obesos sanos presentan un estado basal de resistencia a la insulina y de inflamación crónica a pesar de no cumplir criterios de SM. En ellos vemos la misma evolución a que presentan los parámetros metabólicos a largo plazo en la población global de obesos mórbidos.

13.2 COMPARACIÓN DE PACIENTES OBESOS SANOS CON OBESOS PATOLÓGICOS

Ahora compararemos los pacientes obesos sanos con los obesos patológicos en dos momentos. El basal, antes de la intervención quirúrgica, y el final, a los cinco años de la misma. Para ello realizaremos una prueba T para igualdad de medias. Al analizar de forma comparativa los dos grupos encontramos los siguientes resultados.

13.2.1 Parámetros antropométricos. En situación basal (antes de la intervención), no existen diferencias significativas entre pacientes con SM y pacientes obesos sanos en parámetros como la edad, sexo, el peso máximo o el IMC basal.

En dicha situación basal encontramos, aunque sin significación estadística un peso e IMC mayor en el grupo de pacientes con SM al inicio.

Al comparar los dos grupos en los diferentes momentos del seguimiento, no encontramos diferencias significativas en el peso. Sin embargo sí encontramos diferencias significativas en el IMC en el seguimiento, presentando los pacientes Obesos Sanos un IMC significativamente menor que los Obesos con SM. En cuanto al %SPP, es mayor en los Obesos sanos, aunque no alcanza la significación estadística.

En la siguiente tabla se detallan estos resultados.

Tabla 29. Comparación entre pacientes Obesos con SM y pacientes “obesos sanos” (sin SM). Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal y después de la intervención.

| | SM (66) | Obesos sanos (sin SM) (24) | p valor |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------|
| Edad | 43,3±9,72 | 40,3±9,69 | 0,20 |
| Sexo (mujeres/hombres) | 56/10 | 18/6 | 0,28 |
| Peso basal (kg) | 127,7±17,3 | 125,7±24,9 | 0,68 |
| Peso al año (kg) | 82,1±10,6 | 79,2±14,8 | 0,31 |
| Peso a 2 años (kg) | 81,4±11,3 | 78,1±12,9 | 0,23 |
| Peso a 5 años (kg) | 86,1±12,8 | 82,6±11,9 | 0,24 |
| IMC basal (kg/m²) | 48,9±6,52 | 46,5±7,09 | 0,14 |
| IMC al año (kg/m ²) | 31,5±4,90 | 29,3±4 | 0,04 |
| IMC a 2 años (kg/m ²) | 31,3±5,33 | 28,9±3,29 | 0,04 |
| IMC a 5 años (kg/m ²) | 33,1±5,59 | 30,6±3,12 | 0,04 |
| %SPP al año (%) | 73,8±16,2 | 81,4±16,4 | 0,06 |
| %SPP a 2 años (%) | 74,3±18,9 | 82,2±14,8 | 0,07 |
| %SPP a 5 años (%) | 66,2±20,45 | 72,3±17,1 | 0,19 |

Los datos se expresan como media ± DE, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los datos cualitativos se expresan mediante frecuencias.

3.2.2 Parámetros metabólicos. Vamos a ir analizando cada grupo de parámetros metabólicos.

Metabolismo hidrocarbonado. Como era de esperar, en situación basal encontramos diferencias significativas entre los obesos con SM y los Obesos sanos en los niveles de glucosa y HOMA. Sin embargo, no existen diferencias en los niveles basales de HbA1c, Insulina, C3 y SHBG.

Cuando comparamos los dos grupos a los 5 años de la intervención, encontramos diferencias significativas en los niveles de glucosa, insulina y en el cálculo del HOMA. No hemos encontrados diferencias significativas a los 5 años en niveles de HbA1c, C3 y SHBG. En el grupo de obesos con SM, existe una mejora estadísticamente significativa de los niveles, que además se encuentran dentro de la normalidad.

Es decir, aunque el grupo de obesos con SM mejora de forma significativa los niveles del metabolismo hidrocarbonado (y los normaliza), tiene peores resultados a largo plazo que los obesos sanos.

Metabolismo lipídico. En situación basal, los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente de ApolipoproteínaB/A1 son significativamente peores en el grupo con SM frente a los obesos sanos.

Cuando comparamos los dos grupos a los 5 años de la intervención, encontramos diferencias significativas en los niveles de todos los

parámetros antes expuestos con la excepción del colesterol HDL, con resultados peores en el grupo de obesos con SM. Sin embargo, en este grupo existe una mejora estadísticamente significativa de los niveles, que además se encuentran dentro de la normalidad.

Como en el caso de los parámetros de metabolismo hidrocarbonado, los obesos con SM mejoran y normalizan sus niveles de parámetros lipídicos, pero son significativamente peores que aquellos obesos sanos.

Parámetros de estado inflamatorio. La PCR ultrasensible sigue un comportamiento similar. Estadísticamente más alta a nivel basal en el grupo de obesos con SM, experimenta una mejora significativa en ambos grupos a los 5 años. Pero a los 5 años, los resultados son estadísticamente peores en el grupo de pacientes obesos con SM.

Parámetros hepáticos, nutricionales y de micronutrientes. Al valorar los dos grupos no hemos encontrado diferencias significativas ni en situación basal ni en el resultado a largo plazo en los parámetros de afectación hepática, en los parámetros nutricionales o de metabolismo férrico. Tampoco hemos encontrado diferencias en el resto de parámetros bioquímicos incluidos en el estudio (homocisteína, lipoproteína a, calcio).

Al analizar los niveles de vitamina D y parathormona (PTH) no existen diferencias en los niveles basales entre ambos grupos, sin embargo, sí existen diferencias a los cinco años de la intervención, encontrando niveles significativamente inferiores de vitamina D y

superiores de PTH en el grupo de obesos con SM.

Es decir, los pacientes obesos con SM mejoran de forma significativa los niveles de los parámetros metabólicos, pero éstos son peores a largo plazo que los de los pacientes obesos sanos de base.

En la siguiente tabla se resumen los principales parámetros estudiados. No se han incluido los resultados estadísticamente no significativos que ya se han comentado.

Tabla 30. Comparación entre pacientes Obesos con SM y pacientes “obesos sanos” (sin SM). Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y después de la intervención.

| | | SM (66) | Obesos sanos (sin SM) (24) | p valor |
|---------------------|--------|------------|-------------------------------|--------------|
| glucosa (mg/dl) | basal | 117,9±40,5 | 95,7±7,76 | 0,009 |
| | 5 años | 89,9±13,3 | 83,2±5,93 | 0,02 |
| Insulina (µU/ml) | basal | 21,4±12,4 | 16,23±19,4 | 0,14 |
| | 5 años | 7,61±3,73 | 5,95±2,46 | 0,04 |
| HOMA-IR | basal | 6,31±4,62 | 3,81±4,38 | 0,02 |
| | 5 años | 1,73±1,01 | 1,24±0,60 | 0,03 |
| C3 (mg/dl) | basal | 140,9±20,4 | 137,2±22,11 | 0,5 |
| | 5 años | 106,7±19,3 | 99,2±18,4 | 0,13 |

| | | | | |
|--------------------------|--------|---------------|--------------|--------------|
| Colesterol | basal | 217,4±36,1 | 188,8±40,9 | 0,002 |
| Total (mg/dl) | 5 años | 172,8±26,6 | 159,4±29,3 | 0,04 |
| c-HDL (mg/dl) | basal | 39,7±7,50 | 45,3±13,7 | 0,017 |
| | 5 años | 53,9±12,1 | 58,9±12,2 | 0,094 |
| c-LDL (mg/dl) | basal | 141,2±31,3 | 118,5±32,4 | 0,003 |
| | 5 años | 100,9±22,4 | 89,9±22,0 | 0,04 |
| Triglicéridos (mg/dl) | basal | 149 (104,188) | 117 (89,134) | 0,01 |
| | 5 años | 81 (65,109) | 65 (45,73) | 0,002 |
| Cociente | basal | 0,8±0,2 | 0,64±0,11 | 0,001 |
| ApoB/A1 | 5 años | 0,55±0,17 | 0,42±0,1 | 0,002 |
| PCR (mg/dl) | basal | 12,6±7,9 | 8,56±5,58 | 0,024 |
| | 5 años | 2,47±2,88 | 0,68±0,76 | 0,005 |
| vitamina D (ng/ml) | basal | 17,6±4,39 | 17,3±4,66 | 0,79 |
| | 5 años | 20,6±10,5 | 26,49±14,6 | 0,04 |
| PTH (pg/ml) | basal | 47,8±11,9 | 46,8±7,82 | 0,73 |
| | 5 años | 78,8±28,9 | 64,4±22,0 | 0,029 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (triglicéridos) se emplea la mediana (cuartil 25;75). Para normalizar los valores realizamos una transformación logarítmica.

14.- PACIENTES CON FRACASO DE PÉRDIDA DE PESO

Con el objeto de profundizar en el análisis de nuestros datos, hemos querido valorar en detalle los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes que han fracasado en alcanzar una pérdida de peso adecuada. Se ha seleccionado una subpoblación de pacientes que a los cinco años de seguimiento no había alcanzado un 50% de porcentaje de sobrepeso perdido (%SPP). Se ha considerado esta cifra como fracaso ponderal de acuerdo a lo propuesto por la ASBS¹⁹⁵.

Encontramos en nuestra población de estudio 19 pacientes (21,1%) que no alcanzan un 50% de %SPP a los 5 años de la intervención. El promedio de %SPP a los 5 años de la intervención en estos pacientes fue del 40,8%.

En estos pacientes se han establecido también cuatro momentos. El basal anterior a la intervención y el seguimiento a un año, dos-tres años y cinco años.

En ellos se han valorado:

- parámetros antropométricos: IMC y %SPP
- principales parámetros metabólicos: glucemia basal, insulinemia, HOMA-IR, triglicéridos, c-HDL y PCR ultrasensible.

Con esto queremos valorar si, en esta subpoblación de pacientes en

los que se considera que la técnica ha fracasado para lograr una pérdida ponderal adecuada en el paciente, existe de todas formas un beneficio metabólico.

14.1 Parámetros antropométricos de pacientes con %SPP inferior a 50%.

En la siguiente tabla aparecen reflejadas las modificaciones obtenidas después de la intervención quirúrgica para los siguientes parámetros: Índice Masa Corporal (IMC) y Porcentaje de Sobrepeso Perdido (%SPP).

Tabla 31. Evaluación de parámetros antropométricos (IMC y %SPP) a nivel basal y después de la intervención quirúrgica en pacientes con %SPP inferior a 50%

| | Basal (19) | 1 ^{er} año | 2 ^o año | 5 ^o año | p valor |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| IMC (kg/m ²) | 46,9±7,65 ^a | 33,7±4,97 ^b | 34,7±5,52 ^b | 38,0±5,15 ^c | <0,001 |
| %SPP (%) | - | 62,1±13,2 ^a | 56,8±12,9 ^b | 40,8±7,28 ^c | <0,001 |

Los datos se expresan como media±desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Los valores con diferentes superíndices (a,b) indican que las diferencias entre grupos son significativas cuando se comparan mediante una ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni. Cuando los superíndices son iguales es que no hay diferencias significativas.

El IMC presenta un descenso significativo cuando se comparan los resultados en el seguimiento, tanto inicial como a 5 años, con los basales. El promedio final se encuentra por debajo de 40 kg/m^2 . Sin embargo, existe una recuperación ponderal estadísticamente significativa a cinco años respecto a los datos obtenidos en el seguimiento inicial. Por otro lado destacar que, a pesar de la insuficiente pérdida de peso, los pacientes dejan de ser obesos mórbidos en su mayoría.

%SPP. Al realizar el ANOVA de 1 vía con los resultados de este parámetro en los tres momentos de seguimiento encontramos diferencias significativas, con un descenso del %SPP a 2-3 años y a 5 años respecto al conseguido al año de la intervención.

14.2 Parámetros metabólicos de pacientes con %SPP inferior a 50%.

Hemos seleccionado para este análisis los principales parámetros metabólicos. Las modificaciones en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y de marcadores de resistencia a la insulina (glucemia, insulinemia y HOMA-IR), las modificaciones en los parámetros del perfil lipídico relacionados con la dislipemia aterogénica (colesterol HDL y triglicéridos) y la PCRus como marcador de estado inflamatorio crónico.

Los cambios experimentados es estos parámetros metabólicos aparecen reflejados en la siguiente tabla

Tabla 32. Evaluación de los principales parámetros del metabolismo hidrocarbonado, marcadores indirectos de resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica y estado de inflamación crónica a nivel basal y después de la intervención en pacientes con %SPP inferior a 50%.

| | Basal | 1 ^{er} año | 2 ^o -3 ^{er} año | 5 ^o año | p valor |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------|
| Glucemia (mg/dl) | 110,5±33,4 (19) ^a | 89,7±10,3 ^b | 89,2±9,8 ^b | 89,6±15,8 ^b | <0,001 |
| Insulinemia (μU/ml) | 18,7±13,1 (19) ^a | 7,5±2,9 ^b | 7,7±3,5 ^b | 9,56±3,9 ^b | <0,001 |
| HOMA-IR | 5,22±3,95 (19) ^a | 1,68±0,78 ^b | 1,69±0,79 ^b | 2,19±1,27 ^b | <0,001 |
| c-HDL (mg/dl) | 42,8±10,2 (19) ^a | 48,5±8,90 ^b | 54±12,7 ^c | 54,9±14,4 ^c | <0,001 |
| TG (mg/dl) | 136 (156,98)(19) ^a | 79 (62,111) ^b | 78 (66,101) ^b | 96(80,130) ^b | <0,001 |
| PCR us (mg/l) | 13,9±10,4 (19) ^a | 4,17±5,89 ^b | 3,10±3,73 ^b | 3,25±3,62 ^b | <0,001 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para los datos paramétricos, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (TG) se emplea la mediana (cuartil 25 y 75). Para su normalización se ha empleado la transformación logarítmica. El análisis es el mismo que en los resultados previos (ANOVA de 1 vía de medidas repetidas, seguidas de un test post hoc de Bonferroni).

Como se puede apreciar, al analizar los principales parámetros de riesgo metabólico en aquellos pacientes en los que no existe una pérdida adecuada de peso, observamos que su comportamiento es similar al presentado en la población global.

Todos los parámetros de metabolismo hidrocarbonado presentan niveles basales por encima de la normalidad. Existe una mejoría muy

significativa en todos los parámetros analizados, tanto de la glucemia basal como de los marcadores de resistencia a la insulina respecto a la situación basal ($p < 0,001$ para todas las variables). Esta mejoría se mantiene sin variaciones significativas a largo plazo.

En lo referente a los parámetros de dislipemia aterogénica observamos un comportamiento similar para la trigliceridemia, con una mejoría significativa respecto a la situación basal. No existen diferencias significativas al comparar los diferentes periodos del seguimiento postoperatorio. En el colesterol HDL observamos un ascenso significativo de los niveles, encontrando diferencias significativas entre los grupos de seguimiento después de la intervención.

Como ya hemos reseñado, al observar los resultados a 5 años encontramos una recuperación en las cifras de insulinemia y triglicéridos. Esta diferencia no es significativa. Y los niveles finales se encuentran siempre por debajo de los aceptados como normales.

Respecto a la PCR ultrasensible, encontramos un estado basal alterado, muy por encima de los niveles de normalidad. Al analizar los resultados a largo plazo, existen diferencias significativas entre la situación basal y el seguimiento postoperatorio. No encontramos diferencias significativas entre los resultados obtenidos en el seguimiento.

Podemos decir que, a pesar de la recuperación ponderal estadísticamente significativa a largo plazo, no existe un empeoramiento

significativo de los parámetros metabólicos en estos pacientes. O dicho de otro modo, el beneficio metabólico se mantiene en los pacientes con fracaso en la pérdida de peso.

15.- COMPARACIÓN DE PACIENTES CON FRACASO DE PÉRDIDA DE PESO FRENTE A PACIENTES CON PÉRDIDA DE PESO ADECUADA

Siguiendo con el objetivo de profundizar más en nuestro análisis, vamos a dividir nuestra población en dos grupos:

- pacientes con pérdida adecuada de peso (%SPP superior al 50%)
- pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%SPP inferior al 50%)

Compararemos los dos grupos en dos momentos. El basal, antes de la intervención quirúrgica, y el final, a los cinco años de la misma. Para ello realizaremos una prueba T para igualdad de medias. Al analizar de forma comparativa los dos grupos encontramos los siguientes resultados.

15.1 Parámetros antropométricos. En situación basal (antes de la intervención), no existen diferencias entre pacientes con pérdida adecuada y con fracaso de pérdida de peso al realizar la prueba T para igualdad de medias en parámetros como la edad, el peso máximo o el IMC basal.

En dicha situación basal encontramos, aunque sin significación estadística un peso e IMC mayor en el grupo de pacientes que posteriormente presentó una pérdida adecuada. Al comparar los dos grupos en los diferentes momentos del seguimiento, encontramos diferencias significativas tanto en peso, como en IMC como en %SPP.

Dichas diferencias se manifiestan ya en el primer año de seguimiento postoperatorio, en el que ya son estadísticamente significativas. En la siguiente tabla se detallan estos resultados.

Tabla 33. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%SPP>50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%SPP<50%). Evaluación de parámetros antropométricos en situación basal (peso, IMC y %SPP) y después de la intervención quirúrgica.

| | | pérdida adecuada (%SPP>50%) (71) | pérdida insuficiente (%SPP<50%) (19) | p valor |
|-----------------------------------|----------|-------------------------------------|---|------------------|
| | Edad | 42,4±10,15 | 42,9±8,17 | 0,84 |
| Peso (kg) | Basal | 128,6±18,6 | 121,7±21,4 | 0,17 |
| | Al año | 79,7±11,3 | 87,1±12,3 | 0,015 |
| | A 2 años | 78,1±10,4 | 89,7±12,2 | <0,001 |
| | A 5 años | 81,6±9,76 | 98,5±13,2 | <0,001 |
| IMC (kg/m²) | Basal | 48,6±6,46 | 46,9±7,65 | 0,34 |
| | Al año | 30,2±4,46 | 33,7±4,97 | 0,004 |
| | A 2 años | 29,6±4,23 | 34,7±5,52 | <0,001 |
| | A 5 años | 30,9±4,01 | 38,0±5,15 | <0,001 |
| %SPP | Al año | 79,5±15,5 | 62,1±13,2 | <0,001 |
| | A 2 años | 81,7±15,6 | 56,8±12,9 | <0,001 |
| | A 5 años | 75,1±15,1 | 40,8±7,28 | <0,001 |

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

15.2 Parámetros metabólicos.

En situación basal (antes de la intervención), no existen diferencias en ningún parámetro (ni metabólico ni de nutrientes o micronutrientes) al comparar pacientes con pérdida adecuada con pacientes con fracaso de pérdida de peso.

Al comparar los dos grupos al final del seguimiento, sí existen diferencias significativas en parámetros como GGT, Colesterol Total, Triglicéridos, PCR ultrasensible, Fracción C3 del complemento, Insulinemia y HOMA-IR.

En el resto de parámetros bioquímicos incluidos en el estudio no hubo diferencias significativas. Aquí se incluyen parámetros como la glucemia, HbA1c, GOT, GPT, LDH, FA, Colesterol HDL, colesterol LDL, Apolipoproteína B y A1, homocisteína, lipoproteína a, parámetros de metabolismo fosfocálcico (calcio, vitamina D, parathormona), parámetros del metabolismo férrico (hierro, ferritina, IST) o parámetros nutricionales (albúmina, transferrina, prealbúmina o RBP).

Es decir, los pacientes con fracaso en la pérdida de peso presentan resultados significativamente peores que aquellos pacientes con adecuada pérdida de peso en algunos de los parámetros metabólicos estudiados. Estas diferencias no se presentaban en la situación basal. Los parámetros que presentan resultados peores conciernen a la resistencia a la insulina (insulinemia, HOMA-IR y fracción C3), lípidos (colesterol total y triglicéridos) y marcador de estado inflamatorio crónico (PCR

ultrasensible), así como un marcador de Hígado Graso No Alcohólico como es el GGT.

En otros parámetros metabólicos no encontramos diferencias, como la glucemia, HbA1c, colesterol HDL o Apolipoproteínas.

Debemos recordar que, a pesar de estas diferencias, los resultados metabólicos a largo plazo de los pacientes con fracaso en la pérdida de peso, son significativamente mejores que los basales y se encuentran dentro de la normalidad, como se vio en el epígrafe anterior de los resultados de esta tesis.

En la siguiente tabla se resumen los principales parámetros estudiados

Tabla 34. Comparación entre pacientes con adecuada pérdida de peso (%SPP>50%) y pacientes con fracaso en la pérdida de peso (%SPP<50%). Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal y después de la intervención quirúrgica.

| | | pérdida adecuada (%SPP>50%) (71) | pérdida insuficiente (%SPP<50%) (19) | p valor |
|-----------------------------|--------|-------------------------------------|---|--------------|
| glucemia (mg/dl) | basal | 112,4±37,2 | 110,5±33,4 | 0,84 |
| | 5 años | 87,7±11 | 89,6±15,82 | 0,53 |
| Insulina (μU/ml) | basal | 20,36±15,15 | 18,65±13,1 | 0,65 |
| | 5 años | 6,52±3,11 | 9,56±3,92 | 0,001 |
| HOMA-IR | basal | 5,75±4,85 | 5,22±3,95 | 0,66 |
| | 5 años | 1,44±0,77 | 2,19±1,27 | 0,002 |
| C3 | basal | 140,7±21,9 | 136,5±15,7 | 0,48 |
| | 5 años | 101,1±17,4 | 117,8±20,7 | 0,001 |
| GGT (UI/l) | basal | 33,0±26,3 | 31,3±19,9 | 0,79 |
| | 5 años | 14,4±6,8 | 31,4±51,6 | 0,007 |
| FA (UI/l) | basal | 94,5±55,8 | 68,5±21,4 | 0,05 |
| | 5 años | 87±34 | 83,5±19,9 | 0,66 |
| Colesterol Total (mg/dl) | basal | 209,8±42,7 | 209,7±23,4 | 0,99 |
| | 5 años | 166,1±27,3 | 180,6±27,5 | 0,043 |

| | | | | |
|------------------------|--------|--------------|--------------|--------------|
| Colesterol | basal | 40,8±9,71 | 42,9±10,2 | 0,40 |
| HDL (mg/dl) | 5 años | 55,4±11,7 | 54,9±14,4 | 0,87 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | basal | 135,3±35,1 | 134,6±24,6 | 0,93 |
| | 5 años | 96,3±22,7 | 104,5±22,5 | 0,164 |
| Triglicéridos (mg/dl) | basal | 134 (99,172) | 136 (98,156) | 0,38 |
| | 5 años | 70 (54,89) | 96 (80, 130) | 0,001 |
| PCR us (mg/dl) | basal | 10,9±6,53 | 13,91±10,4 | 0,12 |
| | 5 años | 1,64±2,17 | 3,25±3,62 | 0,02 |

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, entre paréntesis aparece el tamaño muestral. Para los valores que no siguen una distribución normal (triglicéridos) se emplea la mediana (cuartil 25;75). Para normalizar los valores realizamos una transformación logarítmica.

16.- CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS Y PÉRDIDA DE PESO

Finalmente hemos analizado correlaciones entre los parámetros estudiados en nuestra población.

Buscamos una correlación entre la pérdida de peso por un lado (como variable dependiente a explicar) y las variaciones en los parámetros metabólicos estudiados (las variables independientes).

En un primer paso hemos calculado el porcentaje de variación entre la situación basal y transcurridos 5 años de los parámetros metabólicos bioquímicos más importantes: glucosa, insulina, HOMA-IR, fracción C3 del complemento, SHBG, colesterol HDL, Triglicéridos, Lipoproteína a, ferritina y PCR ultrasensible. Hemos empleado la siguiente fórmula para el cálculo de cada parámetro:

$$\frac{\text{Parámetro basal} - \text{Parámetro final}}{\text{Parámetro basal}} \times 100$$

Una vez calculado el valor de variación de cada parámetro, hemos buscado la correlación bivariada entre ellos y el porcentaje de pérdida de sobrepeso.

En la siguiente figura se muestra la correlación existente entre el %SPP a 5 años y las variaciones de los tres parámetros metabólicos correlacionados que tendrán significación en el análisis multivariante.

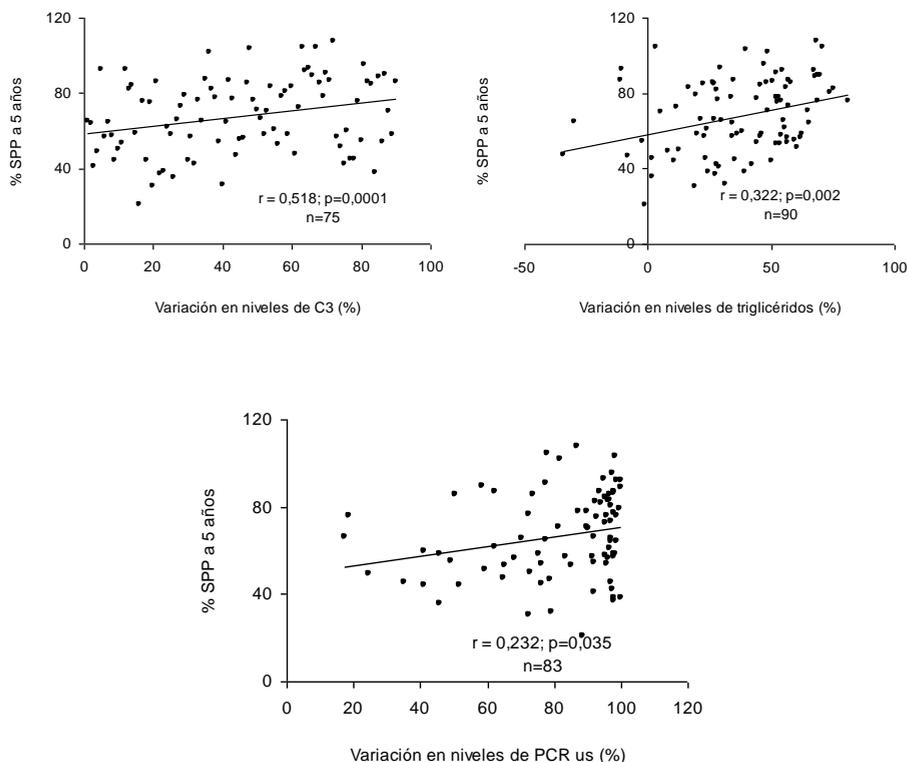


Figura 55. Correlación bivalente entre el %SPP a 5 años y el % de variación entre los niveles basales y los niveles a 5 años de C3, triglicéridos y PCR ultrasensible. En cada una de las gráficas se muestra r: coeficiente de correlación de Pearson; p: significación y n: casos considerados.

Posteriormente, las correlaciones que fueron significativas se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante. Seleccionamos como variable dependiente la pérdida de peso ponderal a los 5 años y como independientes todas las que mostraron una correlación significativa.

Se seleccionó el modelo de pasos sucesivos, en el que el propio programa selecciona las variables que son realmente independientes y las que quedan excluidas del estudio. El análisis selecciona varios modelos según va incorporando variables.

En la siguiente tabla se muestra el modelo seleccionado (el que muestra una R cuadrado corregida superior) y que incluye el porcentaje de cambio en C3, triglicéridos y PCR ultrasensible.

Tabla 35: Resumen de los modelos resultantes de la regresión lineal multivariante.

| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado corregida | Error típ. de la estimación |
|--------|---------|------------|----------------------|-----------------------------|
| 1 | ,685(a) | ,469 | ,432 | 12,37980 |

a Variables predictoras: (Constante), porcentaje de descenso de C3, porcentaje de descenso de triglicéridos y porcentaje de descenso de PCR ultrasensible. Las variables con correlación significativa pero excluidas del modelo son: porcentaje de descenso de insulina, c-HDL, lipoproteína a, SHBG y glucosa.

En la siguiente tabla vemos los coeficientes de cada una de las variables seleccionadas.

Tabla 36. Coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante.

| Modelo | | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes estandarizados | | t | Sig. Error |
|--------|------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|---|-------|------------|
| | | B | Error típ. | Beta | B | B | típ. |
| 1 | (Constante) | 28,3 | 7,740 | | | 3,659 | ,001 |
| | porc_descenso_C3 _basal_5_años | ,621 | ,159 | ,439 | | 3,913 | ,000 |
| | porc_descenso_TG _basal_5_años | ,211 | ,077 | ,321 | | 2,740 | ,009 |
| | porc_descenso_pcr _basal_5_años | ,202 | ,091 | ,261 | | 2,220 | ,032 |

a Variable dependiente: porc_SPP_5A

Por tanto, hemos encontrado un modelo que nos correlacionaría el %SPP a los 5 años de la intervención con las variaciones de la fracción C3 del complemento, de triglicéridos y de la PCR ultrasensible.

17.- CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS BASALES Y EL PESO A LOS 5 AÑOS DE LA INTERVENCIÓN

Hemos querido estudiar si existe una correlación entre el peso final alcanzado por los pacientes a los 5 años de la intervención (variable dependiente) y los parámetros bioquímicos en situación basal (variables independientes). En el peso a largo plazo influyen muchos factores y probablemente, no se puede tratar de explicar en base a los datos metabólicos basales. Sin embargo, hemos realizado este análisis para profundizar en nuestros resultados.

Hemos analizado la correlación bivariada entre los parámetros bioquímicos basales y el peso a los 5 años de la intervención. Posteriormente, las variables significativas se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante, según se ha detallado en el epígrafe anterior y el capítulo de método.

En la siguiente figura se muestra la correlación existente entre el peso alcanzado a los 5 años y los valores de los dos parámetros bioquímicos en situación basal que finalmente se incluyeron en el modelo.

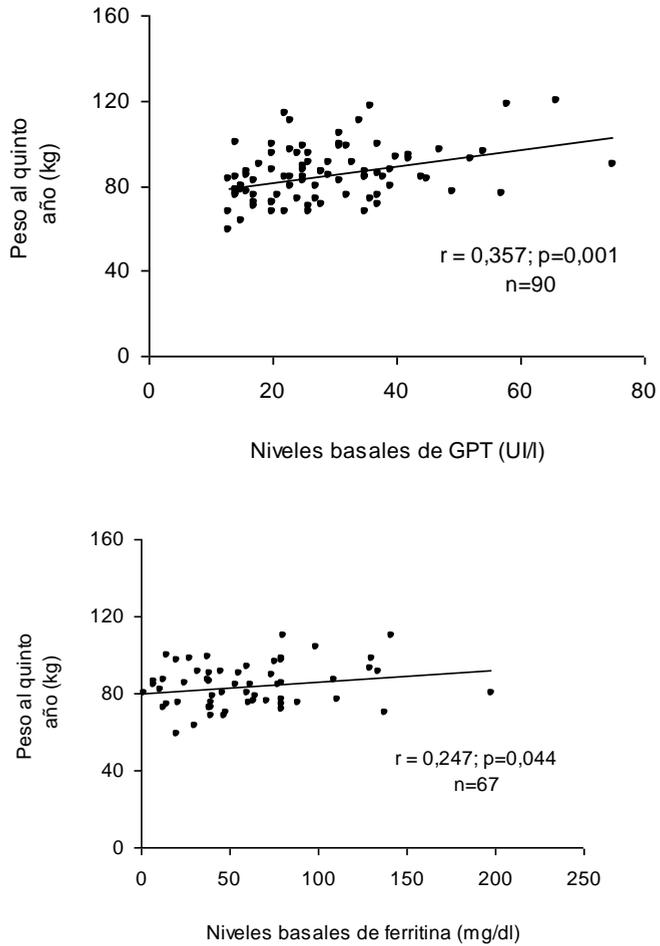


Figura 56. Correlación bivalente entre el Peso a 5 años y los niveles basales de ferritina y GPT.

En cada una de las gráficas se muestra r: coeficiente de correlación de Pearson; p: significación y n: casos considerados.

En la siguiente tabla se muestra el modelo propuesto, que incluye los dos parámetros: ferritina basal y GPT basal.

Tabla 37. Resumen del modelo resultante de la regresión lineal multivariante.

| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado corregida | Error típ. de la estimación |
|--------|---------|------------|----------------------|-----------------------------|
| 1 | ,431(a) | ,186 | ,160 | 10,99285 |

a Variables predictoras: (Constante), ferritina basal, GPT basal

En la siguiente tabla vemos los coeficientes de cada una de las variables seleccionadas.

Tabla 38: Coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante.

| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes estandarizados | t | Sig. |
|-----------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|------|------------|
| | B | Error típ. | Beta | B | Error típ. |
| 1 (Constante) | 76,580 | 2,596 | | 29,4 | ,000 |
| ferritina basal | ,055 | ,025 | ,273 | 2,23 | ,029 |
| GPT basal | ,144 | ,072 | ,245 | 2,00 | ,049 |

a Variable dependiente: Peso a los 5 años de la intervención

Por tanto, hemos encontrado un modelo que nos correlacionaría el Peso alcanzado a los 5 años de la intervención con los valores basales de ferritina y de GPT.

18.- CORRELACIÓN ENTRE LA VARIACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Como paradigma de la afectación metabólica asociada a la obesidad hemos seleccionado la resistencia a la insulina y, como representante de la misma, el parámetro HOMA-IR. Buscamos una correlación entre la variación de HOMA-IR (como variable a explicar) y las variaciones en los parámetros metabólicos estudiados (las variables independientes).

En un primer paso hemos calculado el porcentaje de variación entre la situación basal y transcurridos 5 años de los parámetros metabólicos bioquímicos más importantes: HOMA-IR, fracción C3 del complemento, SHBG, colesterol HDL, Triglicéridos, Lipoproteína a, ferritina y PCR ultrasensible según la fórmula expuesta anteriormente.

Una vez calculado el valor de variación de cada parámetro, hemos buscado la correlación bivariada entre ellos y la variación de HOMA-IR. Las correlaciones significativas se introdujeron en un modelo de regresión lineal multivariante.

En la siguiente tabla se muestra el modelo propuesto, que incluye tres parámetros: la variación de triglicéridos, de la fracción C3 del complemento y de la ferritina.

Tabla 39. Resumen del modelo resultante de la regresión lineal multivariante.

| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado corregida | Error típ. de la estimación |
|--------|---------|------------|----------------------|-----------------------------|
| 1 | ,581(a) | ,338 | ,299 | 16,18733 |

a Variables predictoras: (Constante), variación de TG, variación de C3, variación de ferritina

En la siguiente tabla vemos los coeficientes de cada una de las variables seleccionadas.

Tabla 40. coeficientes de las variables asociadas al modelo de regresión lineal multivariante.

| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes estandarizados | t | Sig. | |
|--------|--------------------------------|------------|-----------------------------|------|------------|------|
| | B | Error típ. | Beta | B | Error típ. | |
| 1 | (Constante) | 45,191 | 6,557 | | 6,89 | ,000 |
| | variación de triglicéridos | ,271 | ,091 | ,356 | 2,99 | ,004 |
| | variación de C3 | ,526 | ,211 | ,286 | 2,49 | ,016 |
| | variación de ferritina | ,031 | ,015 | ,242 | 2,05 | ,045 |

a Variable dependiente: porcentaje variación HOMA-IR (basal-5 años)

Por tanto, hemos encontrado un modelo que nos correlacionaría la variación de HOMA-IR como representante de la resistencia a la insulina con las variaciones de los triglicéridos, la variación de la fracción C3 del complemento y de la ferritina. O dicho de otro modo, la modificación de la resistencia a la insulina tiene relación con la variación de estos tres parámetros metabólicos.

19.- ESTUDIO DE LOS VALORES BASALES DE FERRITINA Y DE LA FRACCIÓN C3 DEL COMPLEMENTO

Dada la participación del parámetro ferritina en varios de los análisis previos, hemos querido profundizar en su estudio.

Hemos dividido la población estudiada en dos grupos de acuerdo a si los niveles de ferritina al inicio del estudio están por debajo o encima de la media. Hemos comparado los valores de los parámetros bioquímicos basales en ambos grupos.

Encontramos diferencias significativas con niveles mayores de GPT así como de colesterol total, LDL, apolipoproteína B y de cociente Apolipoproteína B/A1 en el grupo con valores de ferritina por encima de la media. Sin embargo, no encontramos una mayor presencia de SM ni mayor alteración de parámetros de metabolismo hidrocarbonado ni de RI ni tampoco de triglicéridos o de colesterol HDL. Sí había diferencias, como es de esperar, en la sideremia y en el IST, con mayores valores en el grupo de mayor ferritina.

En la siguiente tabla mostramos los resultados obtenidos en los principales parámetros.

Tabla 41. Comparación entre pacientes con valores basales de ferritina superior a la media (70,9 ng/ml) y pacientes con valores inferiores a la media. Evaluación de parámetros metabólicos en situación basal.

| | ferritina < 70,9 ng/ml (31) | ferritina > 70,9 ng/ml (31) | p valor |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| ferritina (ng/ml) | 35,6±18,3 | 131,4±73,5 | p<0,001 |
| glucemia (mg/dl) | 119,4±50,7 | 108,7±25,9 | 0,44 |
| HOMA-IR | 7,4±6,1 | 5,8±3,3 | 0,09 |
| GPT (UI/l) | 24,9±12,3 | 40,4±30,7 | 0,04 |
| Colesterol total (mg/dl) | 200,2±36,5 | 219±36,3 | 0,002 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 41,6±8,1 | 41,8±10,1 | 0,42 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 129±34,5 | 143,8±29,3 | 0,004 |
| Cociente Apo B/A1 | 0,72±0,21 | 0,89±0,26 | 0,002 |
| Apo B (mg/dl) | 95,9±26,6 | 109,2±23,5 | 0,002 |
| PCR us (mg/dl) | 12,9±9,2 | 8,9±6,2 | 0,89 |
| C3 (mg/dl) | 141,6±21,8 | 143,5±23,6 | 0,97 |
| Fe (µg/dl) | 66,6±27,7 | 90±22,4 | 0,03 |
| ISTR (%) | 17,9±7,1 | 26,9±7,4 | p<0,001 |

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

Respecto a la fracción C3 del complemento, hemos buscado correlaciones bivariantes entre sus niveles basales y los de otros parámetros metabólicos. Hemos encontrado una correlación bivalente significativa entre los niveles basales de C3 y los niveles de HbA1c, glucemia basal, Insulina basal y HOMA-IR. También con el Peso máximo y el IMC basal. Por último hemos encontrado una correlación con los niveles de GOT y GPT. Al hacer la regresión lineal multivariante, hemos encontrado una correlación entre los niveles basales de C3 y el HOMA-IR y los niveles de GPT.

V. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis es estudiar si una intervención de cirugía bariátrica como el bypass gástrico consigue una reducción significativa de los parámetros metabólicos que se asocian a la Obesidad y que llevan consigo un aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes. Esta intervención debe mantener los niveles de estos parámetros dentro de la normalidad y debe ser sostenida a largo plazo. Siguiendo las recomendaciones de la ASBS¹⁹⁵ hemos establecido que los resultados son a largo plazo a los 5 años de la intervención.

El análisis que valida cualquier cirugía bariátrica se debe realizar con un seguimiento mínimo de 5 años. Es a partir de este momento en el que se aprecia si los efectos que la cirugía consigue se mantienen en el tiempo. Nuestro estudio se ha hecho a 5 años con este objetivo. Poder validar los resultados metabólicos a largo plazo.

1.- Parámetros de Metabolismo Hidrocarbonado

El primer grupo de parámetros metabólicos considerados han sido los relacionados con el metabolismo hidrocarbonado.

Los parámetros bioquímicos que permiten estudiar la glucosa en sangre son la glucemia en ayunas y la HbA1c.

En ambas se aprecia un nivel basal medio por encima de los niveles considerados como normales (hiperglucemia en ayunas y prediabetes). La glucemia basal media en nuestra población era 112 mg/dl. En el

seguimiento se aprecia una reducción significativa de los niveles de glucemia, que se mantienen sin alteraciones a los cinco años y dentro de la normalidad. Los resultados obtenidos al año de la intervención, a los dos-tres años y a los cinco años son significativamente inferiores a los basales, no encontrando diferencias entre los diferentes momentos del seguimiento. El mismo comportamiento experimentan los niveles de HbA1c, con un nivel basal medio de 5,96%, por encima de la normalidad y con unos valores en el seguimiento significativamente inferiores al basal y dentro de la normalidad. La media de nuestra población pasa de una situación de hiperglucemia en ayunas y prediabetes a la normalidad del metabolismo hidrocarbonado a los 5 años.

Para evaluar la Resistencia a la Insulina (RI) hemos medido los niveles de insulina en sangre y el parámetro HOMA-IR. Los fundamentos de su determinación se han detallado en la introducción y método de esta tesis.

La insulinemia basal también se encuentra alterada en nuestra población. Los niveles basales medios se sitúan en 20,0 μ U/ml, muy por encima de los 12 μ U/ml considerados como normales. En el seguimiento precoz encontramos una reducción significativa de estos niveles, que descienden un promedio de un 66%. A largo plazo los niveles se mantienen dentro de la normalidad y no experimentan variaciones significativas.

El HOMA-IR es un índice útil para valorar el estado de resistencia a la insulina⁶¹. Al igual que ocurre con el resto de parámetros, sus niveles basales se encuentran elevados, con una media de 5,64. En el seguimiento, este índice experimenta una mejora significativa y que se mantiene a largo plazo sin variaciones. El HOMA-IR presenta un descenso promedio de un 73% a los cinco años de la intervención. Se aprecia un descenso significativo al año de la cirugía, que se mantiene estable a largo plazo.

Incluso aquellos pacientes que al finalizar nuestro estudio continuaban presentando Resistencia a la Insulina, tienen mejores cifras analíticas que los pacientes con RI en situación basal, con una mejora de un 61,4% en los niveles de insulina en ayunas y de un 56% en los niveles de HOMA-IR.

Los hallazgos en estos cuatro parámetros (glucemia, HbA1c, insulinemia, HOMA-IR) de nuestro estudio son de gran relevancia. Encontramos una mejora significativa y muy importante después de la intervención, que además es estable a largo plazo, sin recuperaciones significativas. A pesar de que, como veremos más adelante, sí existe una recuperación ponderal a largo plazo. Es decir, la recuperación ponderal no ha afectado en nuestro estudio a la efectividad metabólica de la intervención.

En nuestro estudio hemos incorporado dos parámetros adicionales relacionados con la sensibilidad a la insulina. La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y el complemento C3.

La SHBG se correlaciona con la Resistencia a la Insulina^{199,200}, pero con una relación inversa. Es decir, estará baja en estados de RI. En nuestro estudio, los niveles basales de SHBG se encuentran en el límite inferior de la normalidad y experimentan un ascenso significativo después de la cirugía, que se mantiene en el seguimiento a largo plazo. Sus cifras ascienden un 85% a los 5 años respecto al basal. Esto es indicativo de una mejora de la sensibilidad a la insulina.

En un estudio²³⁶ publicado en 2013 que analizaba los efectos del bypass sobre hormonas sexuales masculinas en mujeres obesas se encontró un ascenso significativo en las cifras de SHBG. Este estudio se realizó a 12 meses. Encontraron una correlación entre las variaciones de testosterona y SHBG y los de la insulina.

Previamente, en 2006, otro estudio²³⁷ había analizado la variación de SHBG en mujeres premenopáusicas después de la colocación de una banda gástrica. El estudio se realizó a 12 meses y encontró un ascenso significativo de las cifras de SHBG.

Otro estudio²³⁸ publicado en 2014 estudia la variación de testosterona y SHBG en varones. Compara el bypass gástrico con técnicas restrictivas (banda gástrica y gastrectomía tubular). Encuentra que no existen

diferencias significativas entre las técnicas en la pérdida de peso, la variación de glucemia, insulina, HOMA-IR o en las variaciones de testosterona o SHBG. Posteriormente encuentran una correlación entre la variación de hormonas sexuales y los parámetros de RI. Este estudio está realizado sobre una población de 35 pacientes y a 6 meses. Por tanto, sería interesante poder comparar los resultados de estas técnicas con poblaciones mayores y a largo plazo.

Un reciente metaanálisis²³⁹ valoró 13 estudios que estudian el hipogonadismo hipogonadotrópo en varones con obesidad mórbida y las variaciones de hormonas sexuales después de la cirugía. Encuentra un ascenso significativo de las cifras de SHBG y de testosterona después de la cirugía. La mediana de seguimiento de los pacientes en el metanálisis es de 38 semanas. Los estudios con mayor seguimiento son a 24 meses.

Un interesante estudio²⁴⁰ comparó los efectos de la cirugía (diversión biliopancreática) frente al tratamiento mediante dieta sobre parámetros de resistencia a la insulina, lípidos, leptina, hormonas sexuales y SHBG. El estudio se realizó a un año. Encontraron una mayor pérdida de peso en los pacientes sometidos a cirugía y que los niveles de SHBG se correlacionaron negativamente con los de la insulina y positivamente con los de c-HDL tanto en hombres como en mujeres. Los niveles de leptina eran significativamente menores en los pacientes tratados con cirugía frente a la dieta. Los niveles de SHBG eran significativamente mayores.

Nuestro estudio tiene dos particularidades. La primera es la valoración de la variación de los niveles de SHBG en una población global de hombres y mujeres, con la intención de considerarlo como marcador de resistencia a la insulina. No hemos incluido en nuestro estudio el análisis de parámetros hormonales. La segunda es que aportamos el estudio de los niveles de SHBG a largo plazo después de cirugía bariátrica. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que muestre la estabilidad de esta variación a largo plazo después de la cirugía, independientemente de una eventual reganancia ponderal. De hecho ninguno de estos estudios presenta resultados más allá de los 24 meses.

Respecto al estudio de la fracción C3 del complemento, hemos observado que los niveles basales medios de C3 se encuentran en el límite alto de la normalidad, con 140 mg/dl. Su comportamiento después de la cirugía es idéntico al del resto de los parámetros relacionados con la resistencia a la insulina ya estudiados. Encontramos una mejora significativa de sus niveles, que se mantiene estable a largo plazo y sin variaciones significativas.

Actualmente existen publicaciones recientes que relacionan la fracción C3 del complemento con los estados de Resistencia a la Insulina^{232,233}. El complemento es una red compleja de proteínas inicialmente identificado como parte del sistema inmune innato y actualmente se reconoce como un regulador esencial de la homeostasis celular y tisular. La fracción C3 del complemento es el componente central del sistema del complemento, ya que participa en las tres vías principales

de activación del mismo²³³. La activación de la fracción C3 da lugar al inicio de la vía final del complemento, formando complejos moleculares y a la liberación de la anafilatoxina C3a. Esto da lugar a una respuesta proinflamatoria, inmunomoduladora y metabólica.

Los niveles en plasma de la fracción C3 del complemento reflejan la activación del complemento²³³. Por tanto, podemos estudiar su activación midiendo los niveles en plasma de C3.

La fracción C3 es una proteína de fase aguda sintetizada mediante la estimulación de citoquinas proinflamatorias. Es producida, como otras proteínas de fase aguda, en el hígado²⁴¹, pero también por macrófagos²⁴² y adipocitos²⁴³, comportándose como una citoquina y adipoquina. Su producción hepática es inducida por citoquinas de “primera ola” como Interleuquina 1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa)²⁴⁴, que podrían interferir con el receptor de la insulina, causando resistencia a la insulina²⁴⁵. El tejido adiposo produce todos los factores de la vía alternativa del complemento, de la que forma parte específica C3. Es decir, la obesidad da lugar a una sobreproducción de citoquinas en el tejido adiposo, lo que daría lugar a una respuesta inflamatoria de bajo grado, responsable de la activación del complemento²⁴⁶.

La fracción C3 se ha implicado en múltiples alteraciones metabólicas. Por ejemplo, una concentración elevada de C3 se ha asociado de forma independiente con el desarrollo a largo plazo de diabetes tipo 2²⁰² y con varios factores de riesgo de la diabetes, como la obesidad, los niveles

séricos de triglicéridos, la resistencia a la insulina²⁰³ y el desarrollo de Síndrome Metabólico, especialmente en mujeres²⁰⁴.

Existe evidencia²⁰⁴ de que el C3 circulante podría servir como señal para un proceso inmune que daría lugar al desarrollo de partículas de apolipoproteína A1 disfuncionales, convirtiéndolas en diabetógenas y aterogénicas en grupos de población susceptibles de desarrollar un síndrome Metabólico o que ya presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Por otro lado, se ha encontrado relación entre los niveles de C3 y la afectación hepática²⁴⁷. Se encuentran niveles elevados de C3 en pacientes con Hígado Graso No Alcohólico y una correlación entre los niveles de C3 y los de GPT.

Una demostración del vínculo entre adiposidad y C3 es que el tejido adiposo secreta C3 y que la ganancia de peso se acompaña de un incremento de C3²⁰⁴.

Otra evidencia del papel que puede jugar el C3 en el proceso que da lugar al síndrome metabólico es la fuerte asociación entre C3 y determinados marcadores inflamatorios²⁰³. Además, la activación del complemento puede provocar estados de inflamación sistémicos²⁴⁸.

Actualmente la fracción C3 del complemento se considera un factor emergente de riesgo cardiovascular y podría jugar un papel en las

complicaciones macro y microvasculares de la diabetes^{249,250}. De hecho se ha asociado en diversos estudios con la incidencia y prevalencia de diferentes enfermedades cardiovasculares²⁰⁴. Es decir, a pesar de que la fracción C3 se asocia a varios factores de Riesgo Cardiovascular (RCV), ella sola presenta un alto valor predictivo de la presentación de infarto agudo de miocardio²⁵¹, independientemente del resto de factores.

Otros autores como Hernández-Mijares et al²⁵² han estudiado específicamente el comportamiento de C3 en pacientes con obesidad mórbida, encontrando una correlación de los niveles de C3 con los del IMC, insulina y HOMA-IR.

Además, se ha estudiado su papel interactuando con el sistema de coagulación, actuando como procoagulante, y promoviendo un estado protrombótico. Por ejemplo, se ha demostrado la presencia de C3 en las placas de aterosclerosis. De hecho, estudios recientes sugieren su incorporación en diabéticos a la formación de aterotrombosis, consiguiendo reforzar la consistencia del trombo²⁵³. De ahí resultaría un efecto no sólo metabólico, sino aterotrombótico y microangiopático.

Por tanto, existen indicios importantes de evidencia de un papel activo de C3 en las alteraciones metabólicas relacionadas con la diabetes. Sin embargo, las relaciones causales y el orden de los eventos que ocurren en los círculos viciosos de obesidad y adiposidad, resistencia a la insulina e inflamación todavía no se conocen.

Por otro lado, recientemente han aparecido publicaciones que muestran un descenso de C3 en casos de pérdida de peso⁶². En este estudio, realizado por los endocrinólogos de nuestro grupo de trabajo sobre una población de 131 pacientes, se encuentra un descenso significativo de la fracción C3 después de una dieta VLCD idéntica a la empleada en nuestro estudio. Además se encuentra una correlación positiva entre los niveles basales de C3 y el IMC basal. Sin embargo, no hubo variaciones en la fracción C4. Esto se explica porque la fracción C3 forma parte de la vía alternativa de activación del complemento, que es la alterada en estados de obesidad, no formando parte de esta vía la fracción C4, que por tanto, permanece inalterada. Esta mejora se acompañó de una mejoría de todos los parámetros de perfil lipídico e hidrocarbonado, con excepción del c-HDL. La literatura disponible es relativa al efecto de pérdida de peso inducido por dietas de bajo contenido calórico.

Respecto a los efectos de la cirugía bariátrica sobre los niveles de C3 sólo hemos encontrado dos trabajos en la literatura. Ambos referentes a la banda gástrica. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que estudie su comportamiento después de bypass gástrico ni los efectos de la cirugía bariátrica a largo plazo. Como veremos más adelante en esta discusión, no hemos encontrado ningún trabajo que estudie la correlación de la variación de los niveles de C3 después de cirugía bariátrica con otros parámetros metabólicos.

En un trabajo de 2003²⁵⁴ se estudió el efecto de la banda gástrica sobre los niveles de C3 y C4 y otros parámetros metabólicos y de

inflamación crónica. Se encontró un descenso significativo de los niveles de C3 después de la intervención frente a pacientes obesos no intervenidos. Como dato interesante, se compararon niveles de C3 entre pacientes sanos y obesos, encontrando niveles significativamente mayores en los obesos. Otro trabajo²⁵⁵ similar evaluó en 72 pacientes los niveles de C3 después de la colocación de la banda gástrica laparoscópica. Encuentra un descenso significativo de sus niveles a los 12 meses de la cirugía, al igual que los de otros marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno. Estos estudios se realizaron a 6 y 12 meses, por lo que faltaría conocer los efectos a largo plazo, especialmente en una técnica como la banda gástrica, con una alta tasa de fracasos.

El descenso en los niveles de C3 que sigue a una pérdida de peso podría ser explicable ya que esta proteína se produce en los adipocitos.

Podemos concluir que nuestro estudio es novedoso ya que no existen trabajos en la literatura que evalúen la evolución a largo plazo de C3 después de la realización de un bypass gástrico. Tampoco hemos encontrado trabajos que estudien la correlación de sus variaciones con las del resto de parámetros metabólicos después de cirugía.

Por tanto, respecto a los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, nuestro estudio no sólo muestra los resultados a largo plazo después de la intervención quirúrgica. Nos permite valorar la evolución de los parámetros bioquímicos en diferentes momentos del seguimiento postquirúrgico y ver si existen variaciones de los valores. No

hemos encontrado estudios de este tipo en la literatura. En el caso del metabolismo hidrocarbonado es muy importante ver que existe una mejoría temprana y que ésta se mantiene sin variaciones significativas a largo plazo. Sin recuperaciones.

Es decir, todos los parámetros del metabolismo hidrocarbonado y relacionados con la resistencia a la insulina experimentan una mejora muy significativa y se mantienen en el tiempo.

Esto tiene una relevancia primordial.

El estado de resistencia a la insulina es muy frecuente en los pacientes obesos y, concretamente, en nuestro estudio se sitúa en el 68,9% de los pacientes si consideramos el nivel de insulinemia basal en ayunas. Si valoramos el HOMA-IR, entonces encontramos un 74,4% de pacientes con RI. La presencia de RI anticipa el desarrollo a largo plazo de una Diabetes Mellitus tipo 2⁵⁴. Es decir, con la intervención quirúrgica conseguimos remitir el estado de Resistencia a la Insulina y, además, probablemente prevenir de algún modo el desarrollo futuro de DM tipo 2.

La prevención y el retraso en la aparición de la DM tipo 2 son de una importancia fundamental ya que la hiperglucemia crónica que acarrea la diabetes se asocia a un daño de determinados órganos diana, con la aparición de síntomas de afectación cardiovascular, renal y de retina.

De hecho, actualmente existe evidencia de que el riesgo cardiovascular se incrementa incluso antes de la aparición clínica de la diabetes. Hay estudios⁶⁷ que muestran que el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa mucho tiempo antes del desarrollo clínico de la Diabetes. En el estudio británico UKPDS encontraron una correlación entre los niveles de HbA1c con el daño microvascular y con la aparición de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), con un incremento del daño desde niveles de HbA1c de 5,5%. En otras palabras, el riesgo elevado de IAM y de daño microvascular asociados a la hiperglucemia ya está presente antes del desarrollo de la diabetes. Debemos recordar que la HbA1c media de nuestra población es de un 5,96%, por encima del nivel de 5,5% marcado por el estudio UKPDS. Esto nos da muestra del elevado riesgo de daño macro y microvascular que afecta probablemente a una gran mayoría de los pacientes con obesidad.

Por tanto, es preciso un tratamiento que actúe sobre los factores de riesgo cardiovascular, antes de que la enfermedad aparezca. Y, de acuerdo a nuestros resultados, la cirugía bariátrica podría lograr detener o, al menos retrasar, el desarrollo de estos factores de riesgo, y de la Diabetes en particular.

En 2003, Polyzogopoulou²⁵⁶ publicó un trabajo en el que mostraba una normalización de las cifras de glucemia, insulinemia y de respuesta de insulina a sobrecarga de glucosa después de cirugía bariátrica. La evaluación se realizaba a 12 meses de la intervención. En nuestro caso mostramos la mejoría significativa de los parámetros bioquímicos a 1 año y

cómo se mantienen sin variaciones hasta los cinco años. Además aportamos el estudio de varios parámetros relacionados con la resistencia a la insulina, como son el SHBG o la fracción C3 del complemento.

Kopp et al²⁵⁷ también encontraron un descenso significativo de glucemia basal, insulinemia y el resto de parámetros bioquímicos (péptido C, HbA1c, HOMA-IR) después de la intervención. La medida se realizaba a los 14 meses, aunque la técnica estudiada era restrictiva.

En otro trabajo¹⁵⁷ se estudiaba la evolución bioquímica de diferentes parámetros como glucemia y HbA1c, a la vez que otros lipídicos en pacientes con DM tipo 2 intervenidos mediante bypass gástrico. Encontraron un descenso significativo en todos los parámetros al año, con ascenso en las cifras de colesterol HDL. Encontraron que las mejoras se mantenían de 2 a 4 años después de la cirugía, con un seguimiento medio de 24 meses. A diferencia de nuestro estudio, éste se realizó sólo sobre población diabética y el seguimiento medio fue inferior.

Un trabajo²⁵⁸ publicado en 2007 recoge la evolución a más de 5 años de los parámetros metabólicos en una cohorte de 190 pacientes sometidos a bypass gástrico anillado. Encuentran una mejoría estable a largo plazo de los principales parámetros metabólicos, especialmente de HOMA-IR que se mantiene estable a 84 meses de la cirugía.

Respecto al momento en el que se produce la mejoría en el metabolismo de la insulina, ya se ha comentado en la introducción que la

mejoría de los parámetros glucémicos es la primera que se produce, antes de la pérdida de peso. En un trabajo reciente¹³⁹, evaluaron los resultados de resistencia a la insulina mediante la medición del HOMA-IR al día, tres y cinco días de la intervención. Encuentran un ascenso inicial al primer día y tras él, un descenso significativo al tercer y quinto día. No hubo diferencias significativas entre los resultados a los cinco días y a los seis meses. Por lo tanto, concluyen que existe un efecto metabólico agudo del bypass gástrico.

Con respecto a la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), encontramos en nuestra población un 15,6% de pacientes diagnosticados de esta patología. Adicionalmente, un 21,1% presentaba un estado de Glucemia Alterada en Ayunas (GAA). En total, un 36,7% de los pacientes presentaba estas alteraciones. En otras series se recogen tasas similares o incluso superiores⁴³.

Hemos encontrado una tasa de remisión de DM tipo 2 de un 85,7%. Pasando un 64,3% de los diabéticos a tener cifras euglucémicas y sin necesidad de medicación (remisión completa) y un 21,4% adicional pasó a un estado de GAA, controlado sin necesidad de medicación (remisión parcial).

De los pacientes diagnosticados inicialmente de GAA, todos normalizaron las cifras de glucosa en sangre. Esto es de gran relevancia, ya que se estima que una población similar con GAA sin tratamiento progresará a DM tipo 2 en un rango de 43 a 75% (intervalo de confianza de

un 95%)²⁵⁹. Es importante reseñar que ningún paciente que no fuera diabético al inicio desarrolló una DM tipo 2 a los cinco años de la intervención quirúrgica.

Por tanto, no sólo conseguimos la remisión del estado de resistencia a la insulina, sino que además conseguimos una tasa de remisión de DM tipo 2 muy alta y que se mantiene a largo plazo.

En 1995 Pories et al⁴³ publicaron un trabajo con el provocador título: “¿Quién podría haberlo imaginado? Una operación demuestra ser el tratamiento más efectivo para la diabetes de inicio en edad adulta”. Se trata de un trabajo con gran repercusión posterior y fue el primero en mostrar la efectividad de la cirugía bariátrica para mejorar la Diabetes tipo 2. Estudió una población de 608 pacientes con obesidad mórbida e intervenidos mediante bypass gástrico. Se encontró que esta resolución se producía en los primeros días después de la cirugía, mucho antes de la pérdida de peso. Recogieron una tasa de remisión de diabetes tipo 2 de un 82,9% para el bypass. De los pacientes con GAA, un 98,7% normalizó las cifras de glucemia y sólo un 1,2% pasó a ser diabético. Ya se ha comentado la importancia de este hallazgo, idéntico a nuestra experiencia. Los pacientes en los que no se logró una remisión de la DM tipo 2 eran de mayor edad y con la diabetes de mayor tiempo de evolución. Pories concluye que “lo importante de nuestros hallazgos no es que el bypass pueda controlar la diabetes en los pacientes obesos, sino que la DM tipo 2, previamente considerada una enfermedad progresiva e inexorable, puede ser controlada durante al menos 14 años”. Como fundamento

fisiopatológico propone que el bypass controla la DM tipo 2 a través de la reducción de la ingesta calórica. Y deja un lugar al papel de las hormonas intestinales.

Buchwald et al¹⁴⁴ publicaron en 2004 un metanálisis de gran impacto realizado sobre 136 estudios que incluían 22094 pacientes intervenidos mediante cirugía bariátrica, con el objeto de analizar los resultados obtenidos sobre el peso y cuatro comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad: diabetes mellitus, dislipemia, HTA y SAHS. Respecto a la tasa observada en este estudio para cada una de estas alteraciones, son superponibles a las observadas en nuestro trabajo. En cuanto al tiempo de seguimiento, sólo diferencia entre precoz (antes de 2 años) y posterior (más de 2 años), pero no detalla el tiempo medio de seguimiento cuando presenta los resultados metabólicos. En nuestro caso sí hemos recogido con detalle el valor de cada parámetro en cada momento de seguimiento.

Respecto a la DM tipo 2, recoge una tasa global de remisión para todos los tipos de cirugías bariátricas de un 76,8%, con un 85,4% de remisión o mejoría. Respecto al bypass las cifras son de un 83,8% de remisión y un 90,6% de mejoría o remisión. Resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo. En lo referente a los parámetros bioquímicos recoge un descenso promedio de glucemia de 18,2 mg/dl (en nuestro caso 23,9 mg/dl), de 17,5 μ U/ml en la insulina en ayunas (12,8 en nuestro caso) y de un 0,59% en la HbA1c (por 0,52% en nuestro caso).

El mismo Buchwald publicó una actualización del metanálisis¹³⁶, esta vez focalizado en el impacto de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la diabetes. Se revisaron 621 estudios que contaban con más de 4000 pacientes diabéticos. Mantienen los resultados del estudio previo, con un 78,1% de resolución completa en pacientes diabéticos y un descenso en los niveles de glucemia basal, insulina y HbA1c.

Recientemente ha sido publicado un nuevo metanálisis²⁶⁰ sobre los efectos de la cirugía bariátrica sobre las tres enfermedades asociadas al riesgo cardiovascular, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la HTA. Se analizan resultados de bypass gástrico y derivación biliopancreática por un lado y de banda gástrica por el otro. Encuentran 18 estudios adecuados para el análisis y un efecto beneficioso significativo sobre las tres patologías. Los resultados medidos como descenso de IMC fueron significativamente superiores para las técnicas malabsortivas (17,7 puntos de media para bypass y derivación frente a 10,3 para la banda gástrica). La reducción del riesgo fue de 0,33 para la diabetes, 0,52 para HTA y 0,39 para la dislipemia, siendo todos ellos altamente significativos. Al comparar la reducción del riesgo según las técnicas, ésta era mayor en las técnicas malabsortivas, aunque las diferencias no llegaban a ser significativas.

Además, aportan un análisis interesante, estudiando la correlación entre la pérdida de peso (medida con la reducción del IMC) y la reducción de cada patología cardiovascular. Encuentran que por 5 puntos de descenso del IMC, se logra una reducción de Diabetes de un 33%. Por ello establecen una posible correlación entre la pérdida de peso y la mejora de

las enfermedades asociadas al riesgo cardiovascular. En nuestro estudio hemos encontrado que, con un descenso de IMC de 15,8 puntos hemos logrado una remisión de un 85,7% de Diabetes, un 70% de dislipemia y un 81,9% de HTA. Sin embargo, los resultados de este estudio son evaluados a los 12-24 meses de la cirugía, por lo que no se pueden sacar conclusiones a largo plazo. Lo relevante de nuestro estudio es que aporta resultados similares y concordantes con la literatura publicada y además a largo plazo.

Uno de los primeros trabajos que evaluó específicamente la evolución de los pacientes diabéticos con Obesidad tipo I e intervenidos mediante bypass gástrico fue el de Cohen et al²⁶¹. Evaluaron a 66 pacientes con una mediana de seguimiento de 5 años. Incluyeron el criterio de remisión cuando la HbA1c estaba por debajo de 6,5%. La tasa de remisión fue del 88% (similar a nuestros resultados). No encontraron correlación entre la pérdida de peso y los parámetros bioquímicos del metabolismo de la glucosa, sugiriendo un mecanismo “antidiabético” de la intervención independiente de la pérdida de peso. Encontraron también un aumento de los niveles de péptido C en respuesta a glucosa, sugiriendo una mejora en la función de las células beta del páncreas. Es el nacimiento del concepto de Cirugía Metabólica, dirigida, no ya a los Obesos Mórbidos, sino a los diabéticos tipo 2 con IMC por debajo de 35 kg/m². No profundizaremos en este tema, al no ser el objeto de estudio de esta tesis.

Otros trabajos han recogido tasas similares de remisión de DM tipo 2 después de bypass gástrico^{154,262}, situadas en torno al 85%. En el trabajo

de Schauer et al²⁶³, se estudia a 240 pacientes con DM tipo 2 o GAA. Encontraron un %SPP a 5 años de un 60% y una tasa de resolución de un 83%. Los factores asociados con la remisión de la DM tipo 2 fueron una evolución inferior a 5 años y una mayor pérdida de peso después del bypass gástrico.

Recientemente Dogan et al²⁶⁴ han publicado un estudio evaluando los efectos a largo plazo del bypass gástrico sobre la Diabetes tipo2. El estudio incluye a 52 pacientes con DM tipo 2 y Obesidad Mórbida, con un seguimiento medio de 6,9 años. Encuentran una mejoría de los parámetros bioquímicos (glucemia y HbA1c) y de la necesidad de medicación. La tasa final de remisión fue de un 52%, ya que un 19% de los pacientes presentaron una reaparición de la DM tipo 2. La recaída se relacionó con los niveles preoperatorios de HbA1c y con la duración previa de la enfermedad. Sin embargo, y a pesar de las recaídas, el uso de insulina se redujo de un 40% a un 6% de los pacientes. Dicho estudio tiene el interés de que evalúa la evolución a largo plazo de los pacientes diabéticos. En nuestro estudio el enfoque ha sido diferente, ya que nuestro objetivo no era evaluar a los diabéticos o la evolución de la DM tipo 2, sino valorar la evolución a largo plazo de los parámetros bioquímicos en una población global de pacientes obesos.

Brethauer et al¹⁵⁶ publicaron en 2013 un interesante trabajo sobre una cohorte de pacientes con DM tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica. El tamaño de la población estudiada era de 217 pacientes, una de las mayores publicadas específicamente sobre pacientes diabéticos. El

seguimiento medio era de 6 años. Tiene el inconveniente de mezclar diferentes técnicas (banda gástrica, bypass y gastrectomía), aunque la más frecuente fue el bypass. Encuentran tasas de remisión de DM tipo 2 de un 50% y de mejoría de un 34%. Un 16% no mejoró. Las cifras de glucemia basal y HbA1c fueron significativamente inferiores. Los fracasos se correlacionaron con el tiempo de evolución de la Diabetes y con el % de sobrepeso perdido. Un 19% de los pacientes presentó recaída de la Diabetes tipo2, tasa similar a la publicada en el estudio anteriormente comentado. La recaída se correlacionó con la duración de la DM tipo 2, el %SPP y la reganancia ponderal.

Otro estudio²⁶⁵ que evalúa los resultados a cinco años después de bypass encuentra unas tasas de remisión de DM tipo 2 ligeramente inferiores a las previas, un 67%. También encuentran un descenso significativo en las tasas del resto de parámetros metabólicos y del propio SM.

Como ya hemos visto en dos de los trabajos comentados, existe una preocupación creciente sobre la recidiva de la DM tipo 2 tras la remisión. DiGiorgi et al²⁶⁶ publicaron un trabajo sobre 42 pacientes sometidos a bypass gástrico y que presentaban DM tipo 2. Con un seguimiento superior a 3 años, el 100% de los pacientes presentó remisión o mejoría. Pero un 24% recurrió o empeoró. Los que presentaron recurrencia presentaban de forma significativa un IMC basal inferior a aquellos que no recidivaron, reganaron un % del peso perdido mayor, presentaron una tasa mayor de fracaso de pérdida de peso y presentaban unas cifras de glucosa

postoperatoria mayores. Por lo tanto, encuentran indicios y relación entre la reganancia de peso o el fracaso en la pérdida del mismo y la recaída de la Diabetes.

Nuestra experiencia en términos bioquímicos no ha sido esa. Hemos encontrado una gran estabilidad a largo plazo (5 años) de todos los parámetros del metabolismo hidrocarbonado estudiados. De hecho, al comparar los tres grupos de seguimiento postoperatorio no hubo diferencias significativas en ninguno de los valores. Ni en glucemia basal, HbA1c, ni en insulinemia, HOMA-IR, ni tampoco en el estudio de SHBG o de la fracción C3 del complemento.

Como vemos son múltiples los estudios que evalúan la respuesta a largo plazo de los pacientes obesos mórbidos con DM tipo 2 y sometidos a cirugía bariátrica. Nuestro estudio se diferencia en que no se estudia solamente la población de pacientes con diabetes, sino que se evalúa el comportamiento de todos los parámetros metabólicos en el global de la serie, considerando a todos los pacientes como un grupo de riesgo cardiometabólico alto. También hemos aportado los resultados en el grupo de pacientes diabéticos, pero no es el objetivo principal de esta tesis.

Uno de los estudios de mayor impacto en los últimos años ha sido el del grupo sueco de Sjöström. En su estudio SOS³⁵ se comparan los resultados del tratamiento quirúrgico en la obesidad con los del tratamiento médico. Incluye una población total de 4047 pacientes seguidos a 2 años y 1703 seguidos a 10 años. Es uno de los estudios publicados con mayor

seguimiento a largo plazo, y encuentra una superioridad significativa de la cirugía frente al tratamiento médico para la pérdida de peso y la resolución de diabetes, HTA, hipertrigliceridemia o el descenso de c-HDL. No encontraron diferencias en las tasas de hipercolesterolemia. Respecto a los parámetros hidrocarbonados encuentran un descenso de las cifras de insulina basal de un 54% y de la glucosa de un 10% a los 10 años del bypass gástrico, resultados similares a los nuestros aunque algo inferiores. Respecto a los pacientes seguidos a largo plazo (10 años), tienen una tasa de seguimiento aceptable ya que es sabido que resulta difícil conseguir realizarlo en todos los pacientes operados. Su gran limitación es no ser aleatorizado, aunque las poblaciones fueron pareadas. El estudio SOS aporta otros datos relevantes. La cirugía fue superior al tratamiento médico en las tasas de incidencia de novo de diabetes o hipertrigliceridemia a 10 años o en la resolución de las mismas. De hecho, un 7% del grupo estudiado intervenido desarrolló una DM tipo 2 frente al 24% de los no intervenidos.

Una de las conclusiones más relevantes de este estudio es que los efectos de la pérdida de peso después de la cirugía a largo plazo, no se pueden estimar en base a estudios a corto plazo (2 años). Por ello, sugieren la importancia de contar con estudios a largo plazo.

Sin embargo, no todo son luces en la resolución de la diabetes por la cirugía. Es recomendable la lectura del editorial publicado en 2009 por Chipkin y Goldberg⁷⁷. En él se evalúan aspectos metodológicos de los estudios realizados sobre cirugía en pacientes diabéticos. Muchos de los

trabajos son sobre poblaciones de pacientes relativamente jóvenes (una media aproximada de 40 años de edad), mujeres en gran proporción y con diseños de baja evidencia. De hecho, en el metanálisis de Buchwald¹⁴⁴, de los 621 estudios, sólo 10 proporcionaban evidencia de clase I. Por tanto, es difícil saber si se pueden extrapolar los resultados a la población de pacientes diabéticos de tipo2 en general. Otra crítica con la que estamos de acuerdo es que muchos de los estudios no presentan resultados a largo plazo o bien, el porcentaje de pacientes seguidos no llega a un 50%. Es necesario contar con estudios bien diseñados y con un seguimiento mínimo de 5 años con un elevado porcentaje de pacientes seguidos.

Muchos son los mecanismos fisiopatológicos que se han implicado en la resolución de la Diabetes producida por el bypass gástrico. En concreto se postulan cinco puntos fundamentales²⁶⁷: modulación de las hormonas intestinales (incretinas y antiincretinas o “decretinas”); reducción del tamaño gástrico con una limitación de la ingesta calórica; nuevo circuito para los nutrientes, excluyendo el paso de los alimentos por duodeno y yeyuno proximal y llegando éstos de forma precoz a yeyuno distal o ileon proximal; manipulación vagal y alteración del círculo de sales biliares. Se consigue finalmente un descenso de la resistencia a la insulina y un aumento de la eficiencia de su secreción. Estos efectos metabólicos ocurren a través de mecanismos independientes de la pérdida de peso y otros dependientes de la misma. Los mecanismos implicados incluyen cambios en el intestino proximal y distal, descenso del estado de inflamación crónica, cambios en el metabolismo del tejido adiposo,

liberación de adipoquinas, metabolismo de las sales biliares, cambios en la composición de la flora intestinal y la gluconeogénesis intestinal.

Respecto a la implicación de los mediadores hormonales intestinales que expliquen estos cambios después del bypass gástrico, se ha implicado a las incretinas²⁶⁸, hormonas intestinales con un papel crucial en el metabolismo de la glucosa, cuyo efecto sería independiente de la pérdida de peso. Después del bypass las cifras del Péptido Glucagon-like 1 (GLP-1) suben de 3 a 5 veces y se produce una mejoría del efecto incretínico postprandial sobre la insulina. El hecho de que estas mejoras se bloqueen al administrar antagonistas del GLP-1 podría indicar que los efectos del bypass son, en parte, dependientes del GLP-1. Estos efectos se mantienen en el tiempo, pero los mecanismos finales que explican todos estos cambios no se conocen en profundidad.

Estudios¹⁴⁰ realizados en pacientes intervenidos mediante bypass gástrico observaron un descenso en las cifras de insulina basal y de leptina a los seis meses de la intervención. En paralelo se apreció un ascenso en las cifras de péptido YY, enteroglucagon y de GLP-1, hormonas que aumentan la sensación de saciedad. No encontraron cambios en los niveles de grelina.

Otro mediador bioquímico estudiado es la adiponectina, que es una adipoquina antiinflamatoria. Niveles bajos de esta hormona se correlacionan con la obesidad y con la diabetes tipo 2, ya que ésta disminuye la resistencia a la insulina. En una reciente revisión de la

literatura²⁶⁹ se encontró que el bypass llevó a una mejora en los niveles de adiponectina y a una mejora de la sensibilidad a la insulina. A pesar de la pérdida de peso significativa, muchos pacientes no alcanzaban IMC considerados como saludables o una normalización completa de los parámetros inflamatorios.

2.- Parámetros de perfil lipídico

El siguiente grupo de parámetros bioquímicos estudiados son los lipídicos.

Respecto a las cifras de colesterol total encontramos una media basal por encima de la normalidad (209,8 mg/dl). Al valorar la evolución postoperatoria existe un descenso significativo en todos los momentos del seguimiento. A los cinco años de la intervención las cifras medias de colesterol total de nuestra población son de 169,2 mg/dl, muy por debajo de los valores normales.

Sin embargo, encontramos que existe un descenso máximo al año de la intervención (de un 26,8%) y que progresivamente se presenta una recuperación en las cifras, que es estadísticamente significativa a los 2-3 años y a los 5 años. De esta forma, el descenso medio a cinco años respecto al basal es de un 19,4%. Esta recuperación significativa de las cifras de colesterol total se puede explicar por el ascenso progresivo a largo plazo, tanto de las cifras de colesterol HDL (lo cual sería beneficioso), como de las de colesterol LDL.

Respecto al colesterol LDL también existe un descenso significativo al comparar las cifras en el seguimiento con las basales. Pero encontramos una recuperación significativa de las cifras entre el segundo-tercer año y el quinto año del seguimiento. Lejos de ser una circunstancia adversa, esto puede ser explicado por un cambio cualitativo en la molécula

de colesterol, con un aumento de lipoproteína de mayor tamaño (fenotipo a), que sería beneficioso. Al no ser objeto de nuestro estudio el análisis cualitativo de las fracciones del colesterol LDL, no podemos sacar conclusiones de este tipo, pero existen publicaciones en la literatura que avalan este cambio cualitativo. De hecho existe evidencia en la literatura de que, después del bypass, no sólo existe un cambio cuantitativo en la molécula de colesterol LDL, sino también un cambio bioquímico y cualitativo. Barakat et al²⁷⁰ publicaron un estudio en pacientes diabéticos en el que, en situación basal las moléculas de colesterol LDL eran más pequeñas y más densas, lo que favorece la aterogenicidad. Después del bypass, el tamaño de las moléculas LDL aumentó, descendiendo su densidad. El tamaño del colesterol LDL se relacionó negativamente con los niveles de insulina en plasma. Es decir, la diabetes tipo 2 se asocia a una conversión del colesterol LDL hacia un “colesterol pequeño y denso”, más aterogénico, que ya aparece en pacientes con resistencia a la insulina²⁷¹. De hecho hay estudios²⁷² que encuentran que la adiposidad abdominal, que se asocia a un riesgo cardiovascular elevado, se asocia a moléculas de colesterol LDL diferentes: de menor peso molecular, de mayor densidad, con una proporción menor colesterol/proteína en la molécula y con un tamaño molecular menor. De hecho, estas características bioquímicas del colesterol LDL recuerdan a las del LDL de pacientes con enfermedad cardiovascular presente.

Dentro de los parámetros lipídicos, son de especial importancia los que se engloban en la dislipemia aterogénica, colesterol HDL y triglicéridos. Estudios recientes sugieren que estos dos parámetros dan

información acerca de las lipoproteínas asociadas al riesgo cardiovascular elevado^{24,25,26,34}. Por tanto, son los parámetros lipídicos más importantes al considerar el riesgo metabólico de los pacientes obesos.

En nuestro estudio, el colesterol HDL parte de unas cifras medias bajas (41,2 mg/dl) y encontramos un ascenso significativo de las cifras, que aumentan de forma progresiva, siendo el punto de mayor valor el obtenido a los cinco años de seguimiento. Se trata de un parámetro que, en nuestra serie, alcanza su máximo efecto a medio plazo, es decir, a partir del segundo o tercer año.

Las cifras de triglicéridos experimentan un comportamiento similar a las del metabolismo hidrocarbonado. Partiendo de unos niveles basales medios que se sitúan ligeramente por encima de la normalidad (152,7 mg/dl), disminuyen de forma significativa en el seguimiento y los resultados se mantienen sin cambios a largo plazo.

Por tanto, los parámetros lipídicos correspondientes a la dislipemia aterogénica presentan una evolución significativamente favorable, acompañando a la mejora significativa de los parámetros metabólicos que redundarán en una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo.

Al estudio lipídico básico hemos acompañado el de las apolipoproteínas (A1 y B). Sus valores tienen correlación con las fracciones de colesterol.

Las lipoproteínas, una estructura pseudomicelar conformada por una cubierta de fosfolípidos y proteínas rodeando a un núcleo rico en colesterol y triglicéridos, transfieren los lípidos de los sitios de producción (intestino e hígado) a los tejidos donde utilizan como energía, síntesis hormonal o construcción de membrana celular. Los componentes proteicos fundamentales son las apolipoproteínas. ApoA1 y ApoB son las proteínas estructurales responsables del transporte de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de las de baja densidad (c-LDL y c-VLDL) respectivamente²⁷³. Apo A1 media el transporte del colesterol, transfiriendo su exceso desde los tejidos periféricos al hígado, donde se excreta a bilis. ApoB transporta del colesterol VLDL desde hígado e intestino a los lugares de utilización.

La Apolipoproteína B, como ya hemos comentado, es la mayor apolipoproteína de las familias de lipoproteínas aterogénicas de colesterol. Su concentración es un buen indicador del número de estas partículas en plasma. En varios estudios prospectivos ha mostrado un valor similar al colesterol LDL para estimar el riesgo cardiovascular. Algunos de estos estudios sugieren que, no sólo permite valorar este riesgo, sino que puede ser un mejor objetivo de tratamiento que el propio colesterol LDL²⁷⁴. La Apolipoproteína A1 forma parte del complejo del colesterol HDL y, por tanto, su comportamiento debe ser similar.

En nuestro estudio hemos encontrado un ascenso significativo y progresivo de las cifras de apolipoproteína A1 después de la cirugía. Los

resultados a largo plazo son estables y no existen variaciones significativas a los 5 años de la cirugía.

Respecto a los valores de ApoB, encontramos un comportamiento de sus valores idéntico al que experimentan los del c-LDL, con un descenso significativo de las cifras cuando se comparan con los valores basales. Este descenso se mantiene a los cinco años de la cirugía. También encontramos una recuperación significativa de las cifras a cinco años, cuando se comparan con los valores obtenidos en el seguimiento precoz.

Por último, tiene valor el cociente entre Apolipoproteína B y A1, ya que se ha empleado en diversos estudios como marcador de riesgo cardiovascular²¹. En un estudio reciente²⁷⁵, sus valores se correlacionaron con la afectación de los vasos coronarios en la cardiopatía isquémica. Valores elevados del cociente se asociaron a un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares (angina, infarto, accidente cerebrovascular, etc.).

De hecho, actualmente se considera que el cociente ApoB/A1 es uno de los factores de riesgo cardiovascular emergentes más relevantes²⁷⁶, incluso con mayor valor que otras lipoproteínas tradicionales²⁷⁷. En nuestro caso encontramos un descenso significativo y progresivo de las cifras que se mantiene en cifras excelentes a largo plazo. Conseguimos una reducción media del cociente de un 33% a los 5 años, que además es estable y sin variaciones.

Como ya se ha comentado, un patrón lipídico alterado es uno de los mayores factores de riesgo para enfermedad cardiovascular²⁷⁸. Esto es especialmente importante en pacientes diabéticos recién diagnosticados. Por tanto, sería primordial contar con marcadores bioquímicos de riesgo de ECV para detectar a los pacientes con mayor riesgo.

En este caso, las apolipoproteínas A1 y B pueden ser de gran interés para valorar el riesgo de ECV²⁷⁹. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los niveles de péptido C y el cociente de riesgo cardiovascular ApoB/Apo A1. A su vez, los niveles basales de péptido C han demostrado valor como marcador de aterosclerosis subclínica, ya que existe una correlación entre sus niveles y el grosor de íntima y capa media vasculares²⁸⁰. Surge el concepto de “dislipemia diabética”²⁷¹, que aún a niveles elevados de la apolipoproteína aterogénica, Apo B y niveles disminuidos de la lipoproteína cardioprotectora de elevado peso molecular, el colesterol HDL y su apolipoproteína, Apo A1. Todo unido incrementa el riesgo de complicaciones aterogénicas en la DM tipo 2. De hecho, los niveles elevados de tejido adiposo, ceramidas, ApoB y del cociente ApoB/A1 se correlacionan con el grado de resistencia a la insulina y con parámetros de inflamación crónica²⁸¹.

Por tanto, con nuestra intervención, en la que modificamos estos parámetros: disminuyendo ApoB, elevando ApoA1 y modificando el coeficiente ApoB/ApoA1, estamos potencialmente disminuyendo el riesgo de ECV de nuestros pacientes, especialmente los que tienen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Esta parte de nuestro estudio es muy interesante, ya que se encuentran pocas referencias en la literatura que estudien el comportamiento de las apolipoproteínas después de la cirugía, especialmente a largo plazo.

La primera referencia²⁸² al estudio de las apolipoproteínas después de la cirugía bariátrica data de 1981, cuando en un trabajo se estudiaron los efectos del bypass yeyunoileal a 2 años. Encontraron variaciones beneficiosas en los niveles de las apolipoproteínas A1 y de colesterol. En la década de los años 80 aparecieron varios trabajos²⁸³ que estudiaron su evolución después del bypass yeyunoileal, encontrando efectos beneficiosos. De entre ellos, destaca el de Campos et al²⁸⁴ que evaluó los efectos a los 5 años, comparándolos con una cohorte de pacientes no intervenidos. Encontró una mejoría en todos los parámetros lipídicos, incluidas las apolipoproteínas, a los cinco años que eran significativamente mayores que los resultados del grupo control.

Un estudio publicado en 2013²⁸⁵ midió los valores de estas lipoproteínas antes y después del bypass gástrico, además de otros factores metabólicos (insulina, HOMA-IR, colesterol, etc.). También estudiaron los valores de ceramidas en sangre, consideradas como un factor de RCV emergente. Encontraron una mejoría significativa de todos los parámetros metabólicos estudiados después del bypass. Y una correlación entre la mejoría del cociente de apolipoproteínas B y A1 con la mejoría de parámetros como el HOMA-IR, triglicéridos o c-LDL. También

encontraron una correlación entre la mejoría del cociente y el descenso de los valores de las ceramidas en sangre. Concluyen que existe una correlación en el cambio del perfil lipídico después de la cirugía y la variación de los niveles de ceramidas. El estudio está hecho a 6 meses.

Otro estudio²⁸⁶ evalúa los cambios producidos en el perfil lipídico (colesterol, TG, c-HDL) en los niveles de la apolipoproteína A1 y del perfil glicémico al año del bypass gástrico. Concluyen que existe una mejora significativa de todos los parámetros. Encuentra una correlación significativa entre la variación de los parámetros lipídicos entre sí y con los del metabolismo de la glucosa y la insulina, apoyando el vínculo existente entre las alteraciones lipídicas e hidrocarbonadas en estos pacientes. Concluye que el bypass consigue un efecto beneficioso remodelando el c-HDL y que los cambios producidos se asocian a una mejora de la homeostasis de la glucosa en estos pacientes.

Otro estudio²⁸⁷ de 1994 analizó la evolución del perfil lipídico de pacientes obesas al año de la intervención (bypass gástrico). Incluía también el estudio de las apolipoproteínas. Encuentran un descenso de un 40% en los niveles de triglicéridos y de un 20% en los del colesterol total. Los niveles de c-HDL no variaron, pero sí hubo un ascenso de las subvariantes más antitrombóticas. En nuestro caso, las mayores diferencias en los niveles de c-HDL las encontramos a largo plazo, a partir de los 2-3 años. Encuentran un descenso de la apo B de un 70%. Pero lo más interesante es que encuentran un ascenso significativo en el cociente colesterol/apo B en las partículas de colesterol LDL sugiriendo un cambio

de esta molécula desde un LDL pequeño, denso y aterogénico hacia un LDL más grande, menos denso y menos aterogénico. Por tanto, como ya comentamos previamente, existe una modificación cualitativa en las moléculas del c-LDL que lo hacen menos aterogénico. Y aunque nuestro estudio encuentra un ascenso a largo plazo de las cifras de colesterol LDL, este cambio cualitativo podría significar que este colesterol LDL resultante después de la cirugía es menos aterotrombótico.

Por tanto, nuestro estudio aporta el valor de conocer la estabilidad de los resultados obtenidos a largo plazo después de la cirugía. Es decir, podemos decir que los cambios beneficiosos inducidos por el bypass gástrico se mantienen en el tiempo y no empeoran a pesar de la recuperación ponderal que afectará a los pacientes en mayor o menor medida.

Los niveles de colesterol tienen un efecto directo en la regulación de las lipoproteínas. Pacientes con colesterol elevado tienen niveles altos de lipoproteínas con ApoB²⁷³. Por tanto, no es sorprendente que la cirugía, que induce cambios en los niveles de colesterol también los provoque en los de las lipoproteínas.

Los hallazgos de nuestro trabajo y de otros²⁸⁸ parecen sugerir que las mejorías en el perfil lipídico son independientes de la pérdida de peso, probablemente por el componente malabsortivo. El trabajo de Kullberg encuentra que, comparando técnicas restrictivas con malabsortivas, a igualdad de pérdida de peso, existe una mayor pérdida de masa grasa en

las malabsortivas, atribuida a una mayor lipólisis. En nuestro caso, a pesar de que existe una recuperación ponderal significativa en los pacientes a largo plazo, los parámetros lipídicos (c-HDL, triglicéridos, cociente ApoB/A1) no se afectan a largo plazo. La interrupción del círculo enterohepático de los ácidos biliares y el descenso en la absorción del colesterol dan lugar a un aumento de la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol, lo que estimula la captación de lipoproteínas ricas en colesterol por el hígado²⁸⁹. Estos efectos podrían ser los responsables de los cambios en las apolipoproteínas observados.

Respecto a las tasas de dislipemia en nuestra serie vemos que son altas. Un 55,6% presentaba hipercolesterolemia, un 40% hipertrigliceridemia y un 81,1% de los pacientes un colesterol-HDL bajo.

A los cinco años de la intervención hemos encontrado que un 70% de los pacientes ha normalizado las cifras de colesterol total, pero si valoramos las cifras de colesterol LDL encontramos que el 100% de los pacientes con cifras elevadas, las han normalizado a los cinco años de la intervención.

Las tasas de remisión de la hipertrigliceridemia fueron de un 80% y las tasas de recuperación de colesterol HDL bajo de un 54,8%.

Es decir, a pesar de que la evolución del parámetro bioquímico del colesterol HDL en la población global es muy favorable, se trata de una alteración muy prevalente y que persiste alterada a los cinco años de la

intervención en un grupo considerable de pacientes. Sin embargo, en aquéllos en los que persiste baja, sus cifras han mejorado considerablemente respecto a las basales.

Como hemos podido comprobar, los resultados a largo plazo y, la evolución de los parámetros lipídicos en nuestro estudio son excelentes y permiten deducir que con nuestra intervención estamos ofreciendo a nuestros pacientes una protección frente al riesgo cardiovascular a largo plazo.

En el metanálisis de Buchwald et al¹⁴⁴, se recoge un 96,9% de mejoría de la dislipemia en el caso del bypass gástrico. No distingue remisión de mejoría. Tal vez por eso las cifras de mejoría son tan altas. En nuestro caso hemos querido ser rigurosos con los criterios y sólo hemos considerado que existía remisión de la dislipemia cuando las cifras analíticas se normalizaban sin necesidad de medicación. Si tenemos en cuenta las cifras netas de mejoría de colesterol total, colesterol HDL, LDL y de triglicéridos, nuestros resultados son superponibles a los del metanálisis o incluso superiores. En el caso del colesterol total encontramos una mejoría en nuestra serie de 40,6 mg/dl frente a los 37,1 del metanálisis o, en el caso de los triglicéridos, una variación de 68,2 mg/dl frente a los 41,4 del estudio comentado. Curiosamente, en el metaanálisis se recoge una mejoría significativa en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, pero no de colesterol HDL. En nuestro caso, las cifras de colesterol HDL se hacen manifiestamente mejores a los 5 años del seguimiento, es decir, a largo plazo. Tal vez, éste sea el motivo de que en

el metanálisis no se encontrasen diferencias, por ser un periodo de seguimiento corto. En nuestro caso la variación neta de colesterol HDL ha sido de 14,1 mg/dl frente a 1,93 del metanálisis.

Como ya hemos comentado, se ha publicado recientemente un metanálisis²⁶⁰ sobre los efectos de la cirugía bariátrica sobre las tres enfermedades asociadas al riesgo cardiovascular. Respecto a la dislipemia encuentran una reducción del riesgo de un 0,39 y una reducción de un 20% de pacientes con dislipemia por 5 puntos de descenso de IMC.

El estudio SOS³⁵, ya comentado previamente, encuentra un descenso de las cifras de triglicéridos de un 28% a los 10 años, así como un descenso de un 12,6% de las cifras globales de colesterol y un ascenso de un 47,5% del c-HDL. Es uno de los estudios con mayor seguimiento de pacientes intervenidos, aunque sólo incluye a 34 pacientes en los que se realizó bypass. Al resto se les practicó una técnica restrictiva, con resultados metabólicos inferiores a largo plazo (aunque el objetivo del estudio era encontrar diferencias con el tratamiento médico, no entre técnicas).

Otros trabajos han encontrado reducciones marcadas en los niveles de colesterol total (23%), colesterol LDL (38%) o colesterol HDL (4%) después de una cirugía malabsortiva como es el bypass¹³⁴. Los mismos hallazgos muestran estudios^{290,291} que encuentran una mejoría significativa de los parámetros bioquímicos lipídicos y de las tasas de dislipemia con

porcentajes similares a los encontrados en nuestro estudio, aunque los datos suelen ser a corto plazo, normalmente un año.

En la literatura se encuentran estudios²⁹² que evidencian la mejora de los parámetros lipídicos básicos (triglicéridos, colesterol LDL y HDL) a 3 y 6 años. Tanto en pacientes con dislipemia como los que presentan parámetros normales de inicio.

En el estudio de Kopp et al²⁵⁷, realizado a los 14 meses de una técnica restrictiva, se encontró un descenso en las cifras de triglicéridos y un ascenso en las de colesterol HDL después de la intervención. Sin embargo, no encontraron variaciones en las cifras de colesterol total ni del LDL.

En el trabajo de Brethauer et al¹⁵⁶, realizado sobre una cohorte de pacientes con DM tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica, se encontró un descenso significativo y mantenido en las cifras de triglicéridos y colesterol LDL con ascenso significativo del colesterol HDL. Tiene el interés de que recoge, al igual que nuestro estudio la evolución anual de las cifras de cada parámetro.

Recientemente han aparecido múltiples trabajos publicados¹⁵⁷ sobre los efectos del bypass sobre pacientes diabéticos tipo 2. En éstos también se estudia la evolución de los parámetros lipídicos básicos, con un descenso en las cifras de colesterol LDL y triglicéridos y un ascenso en las cifras de colesterol HDL.

En 2010 apareció publicado un trabajo¹³⁷ prospectivo comparando una técnica malabsortiva (bypass) y una restrictiva (banda gástrica), con resultados a 48 meses. Ambas lograron una pérdida de peso significativa a 12 meses y una mejora de los parámetros lipídicos (colesterol LDL, HDL y triglicéridos), de resistencia a la insulina y de parámetros de inflamación. Sin embargo, como era de esperar, el grupo del bypass mostró mejores resultados metabólicos a largo plazo.

Benetti et al²⁹³ publicaron en 2013 un interesante trabajo. Compararon los resultados de bypass gástrico distal y banda gástrica a los 6 meses de la cirugía, cuando se supone que los efectos de pérdida de peso son similares entre ambas técnicas. Para ambas había un descenso significativo de glucemia, HOMA-IR y triglicéridos, sin diferencias entre ambas técnicas. Sin embargo, al evaluar el colesterol, el bypass presentaba un descenso significativo en cifras de colesterol LDL y de los metabolitos de colesterol relacionados con su absorción. Sin embargo aumentaban los metabolitos relacionados con su catabolismo para producir ácidos biliares. Estas variaciones no se producen en la banda gástrica. Curiosamente encuentran un descenso en las cifras de colesterol HDL a 6 meses. Concluyen que los efectos del bypass sobre el metabolismo del colesterol son independientes de la pérdida de peso y de la mejora de los parámetros hidrocarbonados. Y que el descenso en la absorción de esteroides lleva al descenso en los niveles de colesterol total y LDL, acompañado de un aumento compensatorio de su síntesis y catabolismo.

Hemos encontrado un interesante trabajo²⁹⁴ realizado en 1990 que evalúa los efectos metabólicos lipídicos del bypass gástrico a largo plazo. Miden los niveles de colesterol total, c-HDL y triglicéridos a un año y a 5-7 años de la cirugía. Añade el estudio de las apolipoproteínas A1 y B al año de la cirugía. No encuentran variaciones en el colesterol total ni en las apolipoproteínas, que partían de niveles basales normales, pero sí en los niveles de TG y c-HDL, que además se mantuvieron a largo plazo. Estos hallazgos son en parte similares a los de nuestro estudio, aunque nosotros sí hemos encontrado cambios significativos tanto en los niveles de colesterol total como en los de las apolipoproteínas, que se mantuvieron a largo plazo. El estudio es interesante porque asocia la evaluación de la pérdida de peso y, como nosotros, encuentra una recuperación de un 12% del peso a largo plazo. Por tanto, concluye que, a pesar de la reganancia de peso, el bypass gástrico consigue una mejora sostenida de los parámetros metabólicos asociados al riesgo coronario.

Otro trabajo más reciente²⁹⁵ evaluó los efectos del bypass gástrico a largo plazo (6 años) en una cohorte de 96 pacientes obesos con dislipemia diagnosticada. Estudian los parámetros lipídicos básicos (CT, TG, c-LDL y c-HDL). Encontraron unos resultados en los parámetros lipídicos superponibles a los nuestros y estables a largo plazo. También encuentran que la mejoría del c-HDL es más lenta que la del resto de parámetros y se hace más patente a partir del primer año de la cirugía.

La reducción del colesterol que se ha evidenciado en nuestro estudio y en los otros presentados en esta discusión es un fenómeno

probablemente debido a la reducción de la absorción y reabsorción de colesterol y ácidos biliares en intestino. Es también posible que la reducción del volumen gástrico con la reducción en la producción de lipasa gástrica y de colecistoquinina podría dar lugar a un descenso marcado en la hidrólisis del triacilglicerol, con una reducción en la absorción de ácidos grasos libres²⁹⁶. Como se comentó en la introducción, estos metabolitos están íntimamente relacionados con la resistencia a la insulina⁴⁹, por lo que la mejora en su metabolismo redundará en la mejora de esta alteración metabólica.

Por último reseñar la trascendencia que puede tener el descenso de las cifras de colesterol. De acuerdo al estudio ENRICA²², ya comentado en la introducción, un descenso de 39 mg/dl de c-LDL consigue una reducción del 20% de la enfermedad coronaria³⁰. Un reciente metaanálisis concluyó que por cada reducción de 40 mg/dl en los niveles de c-LDL, se asocia una reducción de un 22% de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En nuestro estudio, hemos encontrado un descenso neto de 37,5 mg/dl de las cifras de c-LDL a cinco años. Basándonos en los resultados de estos estudios, con la modificación de los parámetros lipídicos conseguidos en nuestros pacientes, lograríamos una reducción sustancial en su RCV.

3.- Factores de riesgo Cardiovascular emergentes

En nuestro estudio hemos querido incorporar la valoración de parámetros de riesgo cardiovascular “emergentes”.

La obesidad es una condición proaterogénica que predispone a la enfermedad cardiovascular a través de los factores de riesgo clásicos asociados a la misma: dislipemia, HTA, resistencia a la insulina y DM tipo 2. Estos factores de riesgo “establecidos” explican menos del 50% de la afectación vascular aterotrombótica y, además, es conocido que una parte sustancial de la afectación cardiovascular ocurre en pacientes sin ninguno de estos factores clásicos²⁹⁷.

Por esta razón, existe mucho interés en la investigación de factores nuevos de riesgo cardiovascular que servirían de biomarcadores para predecir el riesgo cardiovascular. Éstos pueden ser causales del daño vascular o influir en los factores clásicos, por lo que hay autores²⁹⁸ que los definen como factores “condicionales”. También se conocen como factores de riesgo cardiovascular emergentes. Éstos incluyen la homocisteína, fibrinógeno, lipoproteína a, colesterol LDL de partícula densa y pequeña (sdLDL) y la PCR ultrasensible. También podríamos incluir aquí el estudio de la fracción C3 del complemento. Actualmente se debate si se deben incluir en el Índice de Framingham, especialmente para estratificar el riesgo de pacientes con RCV intermedio. En el caso de la obesidad, caracterizada por un aumento del tejido adiposo asociado a un estado de resistencia a la insulina y de inflamación crónica, varios de estos factores

emergentes están alterados y la pérdida de peso puede mejorar potencialmente sus valores.

En nuestro estudio hemos incluido a la lipoproteína a y a la homocisteína. Además estudiaremos la PCR ultrasensible como marcador del estado inflamatorio crónico que caracteriza a la obesidad. Hemos seleccionado estos parámetros por su interés metabólico y por su peso en la determinación del RCV, como veremos más adelante.

La Lipoproteína a (Lp(a)) es una partícula sintetizada en el hígado, similar al c-LDL consistente en una partícula de apolipoproteína B-100 unida de forma covalente a la apolipoproteína a. Su papel fisiológico no está claro, aunque parece jugar un papel en la reparación tisular y en la cicatrización de heridas. Existen múltiples estudios que demuestran que sus niveles podrían ser un marcador de riesgo cardiovascular²¹². Sus niveles no se recomiendan como cribado global del RCV, pero se pueden emplear en pacientes con riesgo elevado como marcador precoz de enfermedad aterotrombótica³³.

Lp(a) contribuye al crecimiento de las lesiones aterotrombóticas y podría actuar como agente proinflamatorio, aumentando las lesiones de la placa de ateroma. Sus niveles elevados son predictores de afectación cardiovascular^{213,214}. El riesgo parece mayor cuando sus niveles sobrepasan los 20-30 mg/dl. Una revisión de 2010 encuentra una relación causal entre Lp(a) y enfermedad cardiovascular²⁹⁹.

Sin embargo, no existe medicación efectiva para reducir los niveles de lipoproteína a. Por tanto, los niveles de este marcador serían útiles para identificar a pacientes con un RCV elevado a pesar de normalizar las cifras de colesterol²¹⁵. Por tanto, hay autores que proponen un tratamiento hipolipemiante más agresivo en este grupo de pacientes.

Finalmente reseñar que se ha identificado una transmisión genética autosómica ligada a los niveles de Lp(a). Se ha demostrado que variaciones en un determinado gen (gen LPA) son responsables de los niveles séricos de esta lipoproteína²¹⁶. Es decir, se trata de una lipoproteína cuyos niveles están influidos genéticamente y difíciles de modificar con las terapias disponibles actualmente.

El comportamiento de la Lp(a) en nuestro estudio es interesante. Encontramos valores basales que se encuentran en el límite alto de la normalidad, tal vez mostrando una tendencia global de nuestra población a un RCV elevado. Al año de la intervención encontramos un descenso significativo de los valores, pero a largo plazo existe una recuperación de los niveles de Lp(a), no existiendo entonces diferencias significativas con los valores basales. Sin embargo, los niveles de Lp(a) a los 5 años son menores que los basales, aunque no haya significación. Una explicación posible sería que existe un efecto inicial metabólico del bypass gástrico que afecta a Lp(a), pero que posteriormente, la carga genética de esta lipoproteína influiría, de tal forma que las diferencias existentes ya no sean significativas.

Otros autores han encontrado hallazgos similares, con resultados espectaculares en términos de mejora del perfil lipídico después del bypass pero sin modificaciones en los niveles de Lp(a)³⁰⁰.

En un estudio de Woodard de 2010³⁰¹ en el que se analizaba la evolución de varios parámetros metabólicos al año del bypass gástrico y se los comparaba con los de la banda gástrica, no se encontraron variaciones en los niveles de Lp(a).

Williams³⁰² publica un trabajo en 2007 que analiza la evolución de varios parámetros metabólicos al año de realizar un bypass gástrico. En 356 pacientes encontró resultados similares al nuestro en todos los parámetros estudiados, con descenso de los niveles de colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos. Encontraron una variación de Lp(a) desde 14 mg/dl hasta 13 mg/dl al año de la intervención, que es inferior a la mostrada en nuestro estudio. Sin embargo, falta conocer la evolución de este parámetro a largo plazo.

Un interesante estudio³⁰³ de 1997 en el que se evaluó a pacientes intervenidos mediante bypass gástrico. Se midieron los niveles de Lp(a) al año de la intervención y se compararon con los que presentaba un grupo control no operado y que presentaba el mismo IMC que presentaban los pacientes intervenidos al año. Encontraron que los niveles de Lp(a) eran significativamente menores en el grupo intervenido. Es decir, para IMC equivalentes, los pacientes intervenidos presentan una Lp(a) menor, mostrando un efecto cardioprotector de la cirugía.

Otros trabajos³⁰⁴ realizados sobre otras técnicas como es la gastrectomía tubular no han encontrado variaciones sobre los niveles de Lp(a). Sin embargo, existen otros trabajos realizados sobre técnicas restrictivas³⁰⁵ como la gastroplastia vertical anillada que muestran un descenso significativo de los niveles de Lp(a), aunque este estudio se ha realizado a un año de la cirugía.

Hay autores que consideran que la respuesta de los niveles de Lp(a) a la pérdida de peso depende de los niveles de inicio. Un estudio en pacientes con niveles basales elevados de la misma encontró un descenso significativo después de una dieta de bajo contenido calórico y graso³⁰⁶.

Por tanto, encontramos resultados dispares en los estudios publicados. Algunos encuentran variaciones al año de la cirugía y otros no. A excepción de nuestro estudio, no hemos encontrado ninguno que evalúe estos resultados a largo plazo.

En nuestro propio estudio encontramos diferencias significativas al año de la cirugía que desaparecen a largo plazo, no existiendo variaciones concluyentes de los niveles de Lp(a) después de la cirugía. Esto subraya la importancia de contar con estudios realizados a largo plazo, que nos confirmen la estabilidad de los resultados con el tiempo.

La homocisteína es otro factor de riesgo cardiovascular emergente. Se trata de un aminoácido medido en suero, producido en el hígado a

partir de la metionina, un aminoácido esencial. En su metabolismo participan tres micronutrientes: el ácido fólico y las vitaminas B6 y B12. Varios estudios han encontrado una correlación entre sus niveles y el riesgo cardiovascular^{218,219,220,221}. La homocisteína promueve la aterotrombosis a través de varios mecanismos: incrementa la oxidación del c-LDL y la producción de radicales libres, afecta al metabolismo del óxido nítrico y provoca daño y disfunción endotelial³⁰⁷.

Sin embargo, su aplicabilidad para detectar a pacientes con riesgo cardiovascular²¹⁸ no está clara.

Ambas, la Lp(a) y la homocisteína, junto con el c-HDL, se han utilizado como marcadores significativos de la afectación trombótica del injerto venoso en la cirugía coronaria. Sin embargo, la asociación entre homocisteína y obesidad es débil, existiendo resultados contradictorios en la literatura³⁰⁸.

En nuestro estudio los valores de homocisteína no se vieron afectados por la cirugía, de tal forma que sus niveles no mostraron diferencias significativas al comparar los valores basales con el resto de momentos del seguimiento.

Sin embargo, en el estudio comparativo de Woodard³⁰¹ antes mencionado, se observó un descenso de la homocisteína tanto después del bypass como de la banda gástrica. En nuestro caso, como ya hemos

reflejado, la homocisteína fue el parámetro metabólico estudiado que mostró mayor estabilidad después de la cirugía.

En el estudio de Williams³⁰² ya comentado, encontraron una variación de la homocisteína al año de un 20% (de 10 a 8 $\mu\text{mol/l}$). Faltaría también saber cuál es la evolución de este parámetro a largo plazo, especialmente en estos estudios que muestran diferencias significativas en el primer año después de la cirugía.

Respecto a la homocisteína cabe hacer una consideración. Sus niveles se ven influidos por el estado nutricional y especialmente por los niveles de ácido fólico. De tal forma que un déficit de fólico podría inducir una hiperhomocistinemia. De hecho, existen estudios realizados sobre pacientes sometidos a gastroplastia vertical anillada³⁰⁹ a un año de la cirugía que muestran un ascenso significativo en los niveles de homocisteína, paralelo a un descenso significativo de los niveles de fólico, dando lugar a hiperhomocistinemia en un 32% de los pacientes. Otro interesante artículo³¹⁰ muestra las variaciones de homocisteína al año de la banda gástrica ajustable, encontrando un ascenso en sus niveles, a pesar de no existir variaciones en los niveles de vitamina B12 y ácido fólico. Sin embargo, existía una correlación negativa entre los niveles de homocisteína y fólico.

Respecto a lo anterior, el estudio de Aasheim et al³¹¹ evalúa los niveles de varios aminoácidos al año de la cirugía, comparando el bypass con técnicas más malabsortivas como la derivación biliopancreática. En

esta última encuentra un descenso en los niveles de varios aminoácidos, mientras el bypass se muestra más estable. Respecto a la homocisteína, el bypass no provoca cambios en sus niveles, mientras que en la derivación ascienden, atribuido esto a la malabsorción de fólico.

Por tanto, tal vez la alteración potencial en la absorción de fólico provocada por el bypass gástrico podría influir en los resultados de los niveles de homocisteína.

Sea cual sea la fisiopatología de la homocisteína en relación con el bypass gástrico, en nuestro estudio no hemos encontrado variaciones en sus niveles a largo plazo. En la literatura los trabajos muestran unos resultados dispares en lo referente a los niveles de este parámetro, pero siempre son trabajos realizados al año de la cirugía. No hemos encontrado trabajos que muestren la evolución del parámetro a largo plazo.

4.- Parámetro de estado inflamatorio crónico de baja intensidad

Especial interés tiene la medición del estado inflamatorio crónico de baja intensidad que acompaña a estos pacientes.

Los marcadores biológicos que la IDF recomendó para investigar el estado de inflamación crónica que acompaña a Síndrome Metabólico fueron las proteínas inflamatorias o trombóticas circulantes, como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) o el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), o la presencia de niveles bajos de moléculas antiinflamatorias como la adiponectina. Son criterios adicionales de predicción de diabetes y de riesgo cardiovascular y ponen en evidencia la vinculación fisiopatológica existente entre la obesidad troncular, el desarrollo de inflamación y el establecimiento del SM⁸². El exceso de tejido visceral desencadena un estado proinflamatorio que favorece el establecimiento de una inflamación crónica de bajo grado que conduce finalmente a la resistencia insulínica y la enfermedad cardiovascular⁹².

Actualmente se presta mucha atención a la alteración proinflamatoria de las subpoblaciones de células inmunes en sangre periférica así como en el tejido adiposo resistente a la insulina. Al analizar sangre periférica de los pacientes obesos con RI encontramos elevación de determinadas citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-6) y el descenso de adipoquinas cardioprotectoras (adiponectina) así como la elevación de la glucosa e

insulina³¹². Estos pacientes también muestran una infiltración local del tejido adiposo con macrófagos y células T proinflamatorias, con el consiguiente descenso de las subpoblaciones antiinflamatorias³¹³. Estos macrófagos serían responsables de la producción de señales proinflamatorias mediante citoquinas como IL-6 o TNF alfa. IL-6 en particular estimula la producción hepática de PCR³¹⁴. Estas citoquinas favorecerían la aparición de resistencia a la insulina al causar la degradación del receptor celular de la insulina o interfiriendo indirectamente con dicho receptor³¹⁵.

Hoy en día se piensa que la inflamación crónica que acompaña a la obesidad es un factor crítico en la aparición de resistencia a la insulina y de disfunción endotelial, lo que jugaría un papel fundamental en la progresión a la DM tipo 2³¹⁶.

De hecho, uno de los mecanismos propuestos para explicar el estado de resistencia a la insulina de estos pacientes es la producción elevada de proteínas derivadas del tejido adiposo, como la IL-6, y el TNF-alfa. Múltiples estudios han encontrado una correlación de niveles elevados de PCR e IL-6 como marcadores de inflamación crónica subclínica y la resistencia a la insulina⁸⁶ y la enfermedad cardiovascular como cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares o enfermedad vascular periférica^{87,88}.

En un interesante metanálisis²¹⁸ publicado en 2009 se evaluó el impacto de varios factores de riesgo cardiovascular emergentes, entre los

que se encontraba la lipoproteína a, la homocisteína, la glucemia en ayunas, los niveles de PCR y otros factores clínicos o radiológicos. De todos, el que mostró ser mejor candidato para ser empleado como screening de riesgo cardiovascular al ser el mejor estudiado fue la PCR. Sus niveles muestran una buena correlación con índices que valoran el RCV como es el de Framingham. Sin embargo, no se encontró evidencia concluyente de que los cambios en los niveles de la PCR llevaran a una prevención primaria de eventos cardiovasculares. Los autores concluyeron que la evidencia actual no apoya el uso rutinario de estos factores de riesgo para evaluar el RCV en pacientes con riesgo intermedio.

Para evaluar el estado de inflamación crónica hemos empleado la PCR ultrasensible, cuyo valor es diferente al de la PCR convencional. Ésta sirve para valorar situaciones de inflamación aguda asociadas a procesos infecciosos o como reactante de fase aguda. Sin embargo, la PCR ultrasensible, con unos márgenes de valor muy inferiores nos da una medida del estado de inflamación crónica. De hecho, la PCR convencional y la PCR us se miden mediante técnicas de laboratorio diferentes.

La PCR es una proteína producida por los hepatocitos en presencia de inflamación, pero también puede ser sintetizada en el tejido adiposo³¹⁷. Actualmente se considera que la inflamación juega un papel principal en los mecanismos fisiopatológicos de la ECV y elevaciones mínimas de la PCR us se consideran un factor predictivo de RCV independiente³¹⁸.

De hecho existen múltiples estudios³¹⁹ que correlacionan los niveles de la PCR ultrasensible con el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica. Se considera que la PCR us está involucrada en la génesis de la aterosclerosis a través de mecanismos de amplificación de la respuesta inflamatoria a través de la activación del complemento, el daño tisular y la activación celular endotelial³²⁰.

Las terapias que consiguen disminuir los niveles de PCR us son la pérdida de peso, el ejercicio, dejar de fumar, las estatinas y los fibratos^{321,322,323} y estos estudios muestran un beneficio cardiovascular asociado al descenso de la PCR ultrasensible, aunque no existe una evidencia concluyente al respecto.

En nuestro estudio, como era de esperar, los niveles basales medios de PCR ultrasensible se encuentran por encima (11,2 mg/l) del considerado como normal (1,69 mg/l). Cuando estudiamos el comportamiento del parámetro a largo plazo encontramos un descenso significativo y mantenido del mismo. Aunque no llega a alcanzar el límite de la normalidad, la variación es de un 82,3% respecto al basal, que reduce en más de cinco veces su valor.

Es decir, después de la intervención evidenciamos una mejora significativa de este parámetro, que además se mantiene sin variaciones a largo plazo. Esto puede ser indicativo de una mejora significativa del estado de inflamación crónica subclínica presente en estos pacientes.

Kopp et al²⁵⁷ publicaron en 2003 un estudio evaluando las proteínas inflamatorias PCR, Interleukina-6 y TNF-alfa en obesidad mórbida y su comportamiento después de cirugía bariátrica. En situación basal encontraron una correlación significativa de los tres parámetros entre sí y con el índice de resistencia a la insulina, HOMA-IR. Los pacientes con Diabetes tipo 2 presentaban niveles superiores de PCR que los que no lo eran, pero después de la intervención los valores se nivelaron, no encontrando diferencias. Los niveles preoperatorios de IL-6 tenían mayor correlación con las cifras de glucemia, mientras que los de PCR se relacionaron más con los niveles de insulina después de sobrecarga de glucosa. Las concentraciones de PCR descendieron de forma significativa después de la cirugía, al igual que las de IL-6. Sin embargo, no ocurrió así con los niveles de TNF-alfa.

En el estudio³⁰¹ comparativo de 2010 en el que se analizaba la evolución de varios parámetros metabólicos al año del bypass gástrico y se los comparaba con los de la banda gástrica, se encontró un descenso significativo de los niveles de PCR us para ambas técnicas. Tiene el valor de ser una muestra elevada (más de 800 pacientes), aunque el estudio fue realizado únicamente a un año.

En el estudio de Williams³⁰² comentado anteriormente, el parámetro que mayor mejoría presentó al año del bypass gástrico fue la PCR ultrasensible, con una caída del 80%, resultado similar a nuestro estudio, en el que encontramos una caída del 82,3 % de los valores de PCR us,

con la diferencia de que nuestro estudio ha evaluado la diferencia a cinco años, mostrando la eficacia de la intervención para corregir el estado de inflamación crónica provocado por la obesidad.

En un estudio español³²⁴ se evaluaba la evolución de los parámetros de inflamación crónica al año de la cirugía de bypass gástrico. Evaluaron adiponectina, PCR us, TNF-alfa e IL-6, además de parámetros de resistencia a la insulina y lipídicos. Encuentran un ascenso significativo a los 12 meses de adiponectina y c-HDL, así como un descenso significativo en el resto de los parámetros, incluyendo PCR us. También evaluaron las correlaciones de los parámetros entre sí. Comentaremos este trabajo cuando discutamos sobre las correlaciones encontradas en nuestro estudio.

Un estudio³²⁵ publicado en 2014 compara los cambios producidos en los niveles de PCR ultrasensible entre dos grupos de pacientes, los sometidos a banda gástrica y los intervenidos mediante bypass o gastrectomía tubular. Los resultados se evalúan a 2 años. Encuentran un mayor descenso en los niveles de PCR us en los pacientes que lo presentaban elevado para las técnicas de “grapado” (bypass y gastrectomía tubular) frente a la banda gástrica, aunque el descenso es importante para todas las técnicas. Sin embargo, este estudio cuenta con el inconveniente de haber sido realizado únicamente a los dos años de la cirugía. Según nuestra experiencia, la mayor tasa de fracasos de las bandas gástricas aparece a partir del tercer-cuarto año de la cirugía, por lo que no podemos saber qué le ocurre a los pacientes a largo plazo. Lo

mismo podemos decir de la gastrectomía tubular, que precisa de estudios a largo plazo que validen sus resultados metabólicos.

Estudios³²⁶ específicos sobre PCR us han encontrado un descenso significativo de sus niveles después de bypass a 24 meses. Este estudio se acompañaba de la valoración de parámetros anatómicos ligados al riesgo cardiovascular como es el espesor de la íntima en carótida, que se veía significativamente reducida después del bypass gástrico. Otros estudios^{327,328,329,330} también encuentran descensos significativos de PCR us después del bypass gástrico. Estos estudios suelen realizarse entre los 12 y 24 meses posteriores a la cirugía.

Como en el resto de parámetros metabólicos, nuestro estudio aporta la valoración y confirmación de la estabilidad de los valores de PCR us a largo plazo. No existen en la literatura estudios que analicen a largo plazo tantos parámetros metabólicos en conjunto. La mejoría estable a largo plazo de PCRus que muestra nuestro estudio apoya la teoría de que la cirugía bariátrica y concretamente, el bypass, consiguen corregir de forma sostenida el estado de inflamación crónica presente en estos pacientes y que se encuentra vinculado de forma consistente con los estados de resistencia a la insulina y de alteraciones lipídicas. Por tanto, la mejoría del estado inflamatorio, que se constata mediante el descenso en las cifras de PCR us, podría contribuir a la resolución a largo plazo de la resistencia a la insulina. Como veremos más adelante, hemos encontrado además una correlación entre la variación de los niveles de PCR us y los de la pérdida de peso, lo que confirmaría un vínculo entre ambos parámetros.

5.- HTA Y SAHS

Respecto a la mejoría de HTA y SAHS, es conocido que la pérdida de peso mejora la TA. En general se asume que un descenso de peso de un 1% mejora la presión arterial sistólica en 1 mmHg y la diastólica en 2 mmHg³³¹.

Respecto a la HTA encontramos en nuestro estudio una tasa de remisión de un 57,6% de los pacientes, con un 24,2% adicional de pacientes que mejoraron las cifras de TA, precisando menos medicación para su control. Por tanto, un 81,8% de los pacientes con HTA, normalizó o mejoró su situación.

Aunque el objetivo principal de esta tesis es evaluar los cambios en los parámetros metabólicos, presentamos los resultados obtenidos en el control de la HTA y del SAHS. Éstos se incluirán posteriormente al hablar del Síndrome Metabólico. Existe abundante literatura científica mostrando los efectos de la cirugía bariátrica sobre estas dos entidades, aunque no hay tanta cuando nos referimos a estudios a largo plazo.

En el metanálisis de Buchwald et al¹⁴⁴ se recoge una tasa de resolución de la HTA de un 75,4% para el bypass y de mejoría o resolución de un 87,1%. En nuestro caso la tasa de remisión y de mejoría fue ligeramente inferior al reflejado en dicho estudio. En dicho estudio, el efecto sobre la HTA, a diferencia de las otras comorbilidades, no difirió

entre las diferentes técnicas bariátricas. Las tasas de remisión del SAHS fueron similares (un 86,6%) a las obtenidas en nuestro estudio (87,8%).

El trabajo de Pories et al⁴³ recoge una tasa de resolución de la HTA de un 75,9%. El estudio SOS³⁵ recoge únicamente un descenso de un 10% en las cifras de TA a los 10 años de la intervención. No encuentra diferencias significativas en el control de la HTA al comparar cirugía con tratamiento médico. Pero recordemos que la mayor parte de las intervenciones fueron restrictivas.

En el metanálisis de Ricci²⁶⁰ encuentran una reducción del riesgo de HTA de un 0,52 y una reducción de la tasa de HTA de un 27% por 5 puntos de descenso de IMC. En nuestro caso encontramos una tasa de remisión o mejora de HTA de un 81,8% con 15,8 puntos de caída de IMC.

Recientemente se ha publicado un estudio³³² que evaluaba a pacientes con DM tipo 2 e HTA y comparaba los resultados de la terapia farmacológica convencional con el bypass gástrico. La cirugía conseguía una mayor tasa de resolución de la DM y de mejoría de la HTA, además de lograr un descenso significativamente mayor en el resto de parámetros metabólicos estudiados. Este estudio se realizó al año de la intervención.

Por tanto, encontramos unos excelentes resultados a largo plazo en el control o mejoría de cuadros como la HTA o el SAHS después del bypass gástrico.

6.- Parámetros de afectación hepática

Una vez valorados los parámetros metabólicos más significativos incluidos en nuestro estudio, queremos estudiar el comportamiento de los parámetros bioquímicos de afectación hepática.

Como ya vimos en la introducción, el Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) es muy prevalente en los pacientes con obesidad, encontrando afectaciones como la esteatosis en el 91% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, esteatohepatitis en el 25%, e incluso cirrosis en el 2%^{99, 100}.

Existe un vínculo entre el tejido adiposo disfuncional del HGNA y el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Produciéndose finalmente una “lipotoxicidad hepática”¹⁰².

En nuestra serie hemos encontrado niveles basales normales aunque cerca del límite superior de la normalidad de GPT (30,8 UI/l) y GGT (32,7 UI/l). Los niveles basales de LDH estaban por encima (323,1 UI/l) de los normales. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en otros estudios, en los que los valores basales de estos parámetros se mantienen en el límite alto de la normalidad¹⁰³.

De los parámetros bioquímicos estudiados, tanto GPT como GGT experimentan una reducción significativa de sus valores en el seguimiento. Esta reducción se mantiene a largo plazo sin variaciones. GOT y FA no

mostraron variaciones significativas. LDH experimentó un descenso significativo de los niveles en el seguimiento respecto a los niveles basales, pero encontramos una recuperación significativa en sus cifras a los cinco años, aunque los niveles se mantenían por debajo de la normalidad.

Similares hallazgos respecto a la variación de las transaminasas encontraron Frige et al³³³, con un descenso significativo de los niveles de GPT, sin encontrar variaciones en GOT. Este estudio está realizado con un seguimiento de un año.

La valoración del HGNA mediante parámetros bioquímicos se debe complementar mediante estudio ecográfico o, más recientemente mediante elastografía y un estudio histológico. Existen varias publicaciones que encuentran altas tasas de regresión del HGNA después de cirugía bariátrica¹⁵⁸, aunque hay autores que no han encontrado variaciones en los parámetros bioquímicos y sí en los hallazgos histológicos¹⁵⁹. Otros trabajos¹⁶⁰ sí encuentran una mejora de los parámetros de afectación hepática acompañando a la mejora de los parámetros de resistencia a la insulina, que fueron paralelos a la mejora del HGNA. Este estudio correlaciona los hallazgos histológicos con los bioquímicos hepáticos y de resistencia a la insulina. Como nuestro estudio, está realizado a cinco años, aunque no valora la evolución de los parámetros con el tiempo.

Por tanto, aunque no hemos incluido en nuestro estudio los hallazgos ecográficos o un estudio histológico hepático, la valoración de los

parámetros hepáticos nos permite apreciar una mejora significativa de los relacionados con el HGNA. Esto puede servir de marcador indirecto de mejoría de dicha afectación. Y, como ya hemos reflejado, existe un vínculo metabólico entre la afectación hepática, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico presente en los obesos. Por ello, es esperable que, si existe una mejora en los parámetros metabólicos, exista también una mejora en los hepáticos. Como así ocurre.

Es decir, la afectación hepática asociada a la obesidad puede tener un papel potencial en el desarrollo del síndrome metabólico y de las alteraciones ligadas a él.

Finalmente queremos resaltar la importancia de la estricta dieta preoperatoria, que tiene el objetivo de conseguir una pérdida superior a un 10% del peso del paciente. Con ello conseguimos reducir el volumen hepático con una mejora del HGNA, lo que supone una mejor visión laparoscópica del área gástrica y un menor riesgo de lesión hepática.

7.- Parámetros de estado nutricional y micronutrientes

Una de las preguntas que debemos intentar contestar al estudiar los efectos de cualquier intervención bariátrica es si ésta tiene repercusiones negativas en el estado nutricional de nuestros pacientes. No sólo debemos mejorar el estado metabólico de los obesos. Éstos deben mantener un estado de salud óptimo.

Recordemos que uno de los riesgos potenciales de cualquier cirugía bariátrica es la aparición de malnutrición proteica¹⁶⁵. El bypass provoca malnutrición en un escaso porcentaje de pacientes (por debajo del 1%)¹⁶⁷. En este caso, existiría una disminución de albúmina, prealbúmina y transferrina.

Para valorar dicho estado nutricional hemos estudiado el comportamiento de parámetros como albúmina y transferrina. Hemos incluido la Proteína Fijadora de Retinol (RBP) y la prealbúmina para valorar el compartimento proteico mediante proteínas de vida media corta.

En nuestra serie, en lo que respecta al principal parámetro nutricional que es la albúmina, no hemos encontrado diferencias significativas entre el nivel basal y los niveles a largo plazo. De hecho, los valores medios de albúmina no llegan a estar por debajo del límite inferior de normalidad de 3,5 mg/dl en ningún momento del seguimiento.

Respecto a la transferrina tampoco encontramos descensos significativos que puedan indicar un estado de malnutrición. Más bien al contrario. Hemos encontrado un ascenso significativo de las cifras a largo plazo, tal vez relacionado con un estado subyacente de ferropenia que podemos encontrar en estos enfermos. En estos casos encontramos una ferropenia acompañado de un descenso de ferritina y del Índice de Saturación de Transferrina²²⁷.

En los casos de prealbúmina y RBP tampoco hemos encontrado variaciones significativas entre los niveles basales y los obtenidos en el seguimiento a medio o largo plazo. En el caso de RBP hemos encontrado un ascenso significativo de sus niveles a largo plazo frente al basal. En el caso de la prealbúmina, encontramos un descenso significativo en el primer año después de la intervención, con una recuperación posterior, no existiendo diferencias significativas a largo plazo.

Por tanto, podemos concluir que en nuestra serie no hemos encontrado deterioro de ninguno de los parámetros nutricionales a largo plazo.

Respecto a las consecuencias nutricionales y de micronutrientes después de la cirugía ha aparecido recientemente un trabajo³³⁴ que compara los efectos del bypass gástrico y los de la gastrectomía tubular. El estudio se realizó a los 12 meses de la cirugía. Encuentran un descenso mayor en los pacientes sometidos a bypass en los niveles de c-LDL,

prealbúmina, vitamina B12 y vitamina D. La pérdida de peso fue similar. A pesar de ser malabsortiva, el bypass no presentó diferencias significativas en las tasas de deficiencias ni de malnutrición y, sin embargo, se asoció a un mayor descenso en los niveles de PCR.

Otro apartado fundamental a valorar es el de los déficits provocados por la malabsorción de micronutrientes.

Antes de pasar a comentar los hallazgos obtenidos en los resultados debemos recordar que los pacientes toman diariamente suplementos de minerales y oligoelementos, como ya se reflejó en el capítulo del método. Esto alteraría los datos obtenidos en el estudio. Sin embargo, resulta igualmente importante conocer si, estando los pacientes tomando suplementos, presentan cifras normales a largo plazo de los micronutrientes o si, por otro lado, presentan déficits que se deben corregir.

Respecto al metabolismo del hierro, vemos que existen diferencias significativas en el primer año de seguimiento, en el que hay un descenso respecto al basal. En los siguientes momentos del seguimiento encontramos que no existen diferencias significativas con los niveles basales.

Sin embargo, los niveles del Índice de Saturación de Transferrina (IST) sí que muestran un descenso significativo a largo plazo cuando se comparan frente a los niveles basales. Respecto a los niveles de ferritina

también encontramos un descenso progresivo y significativo de sus niveles respecto al basal. El ascenso de los niveles de transferrina a largo plazo ya comentados, unido a los descensos de IST y ferritina nos permiten afirmar que existe un estado de ferropenia latente en estos pacientes, aunque finalmente no hayamos detectado un descenso de los niveles de hierro sérico.

No obstante, al observar el comportamiento del parámetro ferritina y su evolución en el tiempo, con un descenso progresivo, nos ha hecho plantearnos si este parámetro tiene alguna significación más allá de la pura ferropenia. Revisada la literatura hemos encontrado evidencias de que la ferritina se correlaciona con estados de resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico. Por tanto, la evolución de este parámetro en nuestra serie puede explicarse por un estado de ferropenia, pero también podría estar influido por una mejora del estado de RI. Más adelante en esta discusión hablaremos con detenimiento de este parámetro.

Respecto al ácido fólico no hemos encontrado un descenso significativo de los niveles a largo plazo. En los niveles de vitamina B12 sí hemos encontrado un descenso progresivo y paulatino de las cifras, evidenciando diferencias significativas al comparar los niveles a los cinco años frente al basal. Estas diferencias no se hacen evidentes en los primeros años de seguimiento. A pesar de ello, los niveles medios de vitamina B12 a largo plazo se mantienen por encima del límite de normalidad.

Otro parámetro que experimenta un descenso significativo a largo plazo es el magnesio, cuando se compara con los resultados basales y con el seguimiento precoz.

En el metabolismo fosfocálcico hemos evidenciado que los niveles de calcio en sangre se mantienen estables a largo plazo, sin diferencias significativas respecto al basal. Esto puede ser explicado porque el calcio mantiene una homeostasis con una gran estabilidad, por lo que es difícil ver hipocalcemias en estas situaciones.

Respecto a la vitamina D hemos encontrado unos niveles basales medios cerca del límite inferior de la normalidad y con un ascenso progresivo que no alcanza diferencias significativas a largo plazo.

Sin embargo, a pesar de la normalidad de los valores de calcio y vitamina D y de la ausencia de diferencias en los niveles a largo plazo frente a los basales, cuando hemos estudiado la parathormona, sí hemos encontrado diferencias, existiendo un ascenso progresivo y significativo a largo plazo de PTH. De hecho, a los cinco años de seguimiento encontramos un ascenso significativo de los niveles de PTH. Esto puede ser indicativo de una situación de hiperparatiroidismo secundario²³¹ no corregido con la pauta de suplementos multivitamínicos empleados en este estudio. Debemos concluir que sería necesario reforzar los suplementos pautados a nuestros pacientes tanto de calcio como de vitamina D para evitar el desarrollo de esta situación y realizar una monitorización estricta

de los niveles a largo plazo en todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Por tanto, podemos concluir que, en nuestros pacientes, aunque no se traduce en unos niveles patológicos, sí encontramos una variación significativa a largo plazo en los niveles de hierro, magnesio, vitamina B12 y calcio o vitamina D. Todos ellos deben ser vigilados de cerca en el seguimiento y suplementados en caso de sospechar un déficit.

Planteamos la necesidad de una suplementación específica de estos micronutrientes, que se sumaría al complejo multivitamínico y mineral que ya se administra a nuestros pacientes.

Recientes estudios³³⁵ publicados en pacientes intervenidos mediante bypass gástrico, con un seguimiento medio de dos años, encuentran tasas de déficit de hierro de un 30% y de vitamina D de un 52%, a pesar de una suplementación diaria similar a la nuestra.

La cirugía bariátrica, especialmente la que conlleva una mayor malabsorción, puede llevar a déficits importantes en nuestros pacientes. Debemos recordar que muchos pacientes dejarán el seguimiento a largo plazo y, es posible que dejen también los suplementos vitamínicos. En la literatura existen trabajos³³⁶ que muestran complicaciones severas aparecidas años después de una cirugía bariátrica como el bypass. Pacientes que desarrollan una enfermedad ósea metabólica con

osteopenia y osteoporosis, con hipocalcemia, niveles bajos de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario y elevación de Fosfatasa Alcalina.

Por contra, trabajos realizados en pacientes intervenidos mediante técnicas más malabsortivas, con un canal común corto, encuentran³³⁷ una mayor tasa de déficits de micronutrientes (78%), necesitando mayor suplementación de hierro, calcio y vitamina D. Un interesante trabajo estudió a la subpoblación que no había acudido a las revisiones³³⁸. En ellos encontraron tasas anormalmente altas de alteraciones de micronutrientes con repercusiones severas. Sin embargo, otros trabajos no encuentran diferencias significativas en cuanto a déficits de micronutrientes³³⁹.

Por otro lado, siempre debemos tener en cuenta que existe evidencia que sugiere que la incidencia de estos déficits de micronutrientes se incrementa con el tiempo de seguimiento de las técnicas malabsortivas³⁴⁰. Debemos recordar que se trata de pacientes jóvenes, muchos de ellos indisciplinados y con elevado riesgo de abandonar el seguimiento. Por tanto, debemos extremar su educación respecto a la intervención, insistiendo en la importancia de cumplir con la suplementación y con los controles analíticos y de seguimiento.

Además, todo grupo que realice cirugía bariátrica debe validar su técnica evaluando las repercusiones provocadas en los niveles de micronutrientes a largo plazo.

Por ello, y a pesar de que encontramos descensos en los niveles de los micronutrientes, consideramos que el bypass es una técnica ideal, ya que nuestros pacientes consiguieron una pérdida de peso aceptable con una mejora muy importante de los parámetros metabólicos y con déficits leves en los micronutrientes estudiados.

Se debe prestar mucha atención a suplir y tratar estos potenciales déficits, que en nuestro caso han sido leves y fácilmente corregibles.

8.- Síndrome Metabólico y estudio de pacientes “Obesos Sanos”

Además de valorar los parámetros bioquímicos metabólicos ya detallados, hemos incluido en nuestro estudio una valoración del Síndrome Metabólico (SM). Hemos seguido los criterios diagnósticos de la IDF, detallados en la introducción de esta tesis. Según ellos, un 73,3% de los pacientes cumplía criterios de SM. Hemos estudiado la evolución a 5 años de la intervención.

Con el objeto de poder estudiar a todos los pacientes, hemos considerado que todos los pacientes seguían cumpliendo el requisito inicial de presentar un perímetro de cintura alterado al final del estudio (tanto al inicio como al final del estudio los varones tenían cintura > 102 cm y las mujeres > 88 cm). Con la misma intención, al valorar la HTA, hemos considerado como patológica al final del estudio a cualquier paciente que precisase medicación, aunque hubiese mejorado clínicamente sus cifras de TA o su necesidad de toma de fármacos.

Respecto a los cuatro parámetros metabólicos considerados en el SM, en todos ellos existe un descenso significativo de las cifras a los cinco años de la intervención. La tasa de normalización de los parámetros fue de un 81,3% para la glucemia, un 57,5% para el colesterol HDL, un 80,6% para los triglicéridos y un 60,6% para la HTA. Recordemos que al valorar la HTA sólo se consideró curación a aquel paciente que presentase cifras normales de TA sin necesidad de ninguna medicación. Un 24,2% adicional

de pacientes mejoró de forma sustancial las cifras, disminuyendo los requerimientos de medicación. Los resultados de los cuatro parámetros son concordantes con lo antes expuesto para las patologías de metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

Al considerar el SM globalmente, encontramos una mejoría significativa a los cinco años de la intervención, con una tasa de remisión del mismo del 77,3%. Los que lo presentaban a los cinco años, disminuyeron el número de criterios patológicos de 2,56 por paciente a 2,2, además del criterio de perímetro cintura alterado. Ningún paciente sin SM al inicio lo desarrolló a los cinco años.

Respecto a la evolución con los años de seguimiento de SM, encontramos que ya al año de la intervención existe una tasa de remisión de un 72,7%, alcanzando el máximo de remisión a los 2-3 años con un 83,3%, siendo la tasa a los cinco años de un 77,3%. Es decir, aunque los resultados a largo plazo son excelentes, sí que existe un pequeño descenso de la tasa de remisión de SM a largo plazo, encontrando una tasa de recaída del SM de un 7,2%.

Por tanto, encontramos una tasa de resolución de SM a 5 años de un 77,3%, superior al porcentaje de exceso de peso perdido (67%).

En 2008, Batsis et al³⁴¹ publicaron un estudio controlado para evaluar la presencia de Síndrome Metabólico en una población de obesos mórbidos y su respuesta a la cirugía (bypass gástrico) comparándolo con

una serie de pacientes sometidos a un programa de pérdida de peso sin cirugía. Emplean los mismos criterios que en nuestro estudio. El seguimiento medio fue de 3,4 años. Encuentran que el 87% de los pacientes presenta criterios de SM al inicio. Tras la cirugía, un 66% de los pacientes presentan resolución del SM (ligeramente inferior a la nuestra), frente al 12% de los pacientes sometidos a tratamiento médico. Lo interesante del trabajo es que midieron los factores predictores de respuesta del SM. Encontraron dos: una pérdida superior al 5% del peso y la presencia de Diabetes Mellitus. Por tanto, concluyen que la resolución del Síndrome Metabólico depende en gran medida de la pérdida de peso.

En un estudio³⁴² publicado en 2014 sobre la prevalencia del síndrome metabólico y los resultados inmediatos tras cirugía bariátrica se encontró una prevalencia de un 79,9% de síndrome metabólico en los pacientes, ligeramente superior a la nuestra. El grupo con SM presentaba de forma significativa una mayor prevalencia de diabetes o de antecedentes cardiacos previos, hígados de mayor tamaño y un mayor nivel de enzimas hepáticas. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los parámetros hepáticos basales al comparar los pacientes con SM frente a los que no lo presentaban. En este estudio no encontraron diferencias en las tasas de complicaciones postoperatorias. No analizan resultados a largo plazo de la evolución del SM.

En 2011, Gracia-Solanas et al³⁴³ publicaron un trabajo evaluando la tasa de resolución del SM a largo plazo tras cirugía bariátrica. Emplearon los criterios de la IDF para evaluar el SM. Evaluaron cuatro diferentes

técnicas: gastroplastia vertical, bypass gástrico, derivación biliopancreática y una modificación de esta última. El estudio comprendía a 512 pacientes y el seguimiento medio fue de siete años. La tasa de SM basal fue similar a la encontrada en nuestro estudio. Encuentran que en el grupo de gastroplastia y bypass, debido a la recuperación de peso, existe un deterioro de las tasas de resolución del SM. De tal forma que sus tasas acaban siendo casi similares a las anteriores a la intervención. Nuestra experiencia es completamente diferente. A pesar de una reaparición del SM en un 7,2% de los pacientes en los que había remitido, la tasa de remisión del SM a cinco años fue excelente, de un 77,3%. Estos autores sí encuentran resultados excelentes en las técnicas más malabsortivas, pero sólo las aconsejan en pacientes con Obesidad Extrema debido a su alta morbilidad.

Un interesante estudio³⁴⁴ compara los efectos del bypass sobre el síndrome metabólico entre un grupo de pacientes obesos mórbidos y otro con superobesidad. Estudia además la evolución de los parámetros antropométricos, metabólicos e inflamatorios. Encuentra que el bypass es igualmente efectivo en ambos grupos para corregir el síndrome metabólico y un grado similar de mejoría para los parámetros metabólicos e inflamatorios aunque el IMC y la masa grasa fue siempre mayor en el grupo de superobesos. Concluye que el bypass gástrico es igualmente efectivo en obesos y superobesos para la corrección del SM y de los parámetros metabólicos y de inflamación.

El tratamiento del Síndrome Metabólico como un todo es prioritario, ya que debemos recordar que su presencia se asocia a un riesgo cardiovascular elevado. Varios estudios^{95,96,345} han confirmado la correlación entre SM y la Enfermedad cardiovascular y el valor predictivo de su presencia para el desarrollo posterior de DM tipo 2. Por tanto, la presencia del SM es, per se, un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad. Además, el hecho de que la diabetes tipo2 sea precedida, no solo por la Intolerancia a la Glucosa, sino también por la constelación de factores de riesgo que conforma el Síndrome Metabólico, sugiere que el tratamiento de estos factores también pueda reducir el riesgo de desarrollar la Diabetes.

Respecto a la eficacia metabólica de la cirugía bariátrica a largo plazo hemos encontrado un estudio³⁴⁶ que evaluó los pacientes sometidos a bypass yeyunoileal a los 25 años de la intervención. Encontraron un descenso significativo en el peso, en los niveles de colesterol, de la tensión Arterial y de la insulina, que se mantenía normal en el 90% de los pacientes. No encontraron cambios en los niveles de triglicéridos ni de glucemia basal. Este estudio, uno de los que presentan un mayor seguimiento, aunque sobre 28 pacientes únicamente, sigue mostrando la eficacia metabólica de una cirugía malabsortiva a largo plazo. El bypass gástrico no es una técnica tan malabstoriva como lo es el yeyuno ileal, pero comparte su fisiopatología, por lo que cabe esperar también un buen resultado metabólico a largo plazo. Nuestro estudio avala esta hipótesis, ya que muestra una extraordinaria estabilidad de los parámetros metabólicos a largo plazo.

Por tanto, si conseguimos mejorar el estado metabólico de nuestros pacientes, lograremos reducir en primer lugar el riesgo de desarrollar diabetes a largo plazo y además, el riesgo cardiovascular subsecuente.

La cirugía parece cumplir con estas premisas terapéuticas.

Dentro del estudio del SM, uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio ha sido evaluar al grupo de “obesos sanos”. Es decir, aquellos pacientes sin factores de riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de obesidad.

De hecho, se sabe que aproximadamente un 25% de cada población de obesos no cumple los criterios de SM³⁴⁷. Estos individuos se sitúan aparentemente en el “espectro sano” de la obesidad. Son los llamados obesos “metabólicamente sanos” y su estudio es muy interesante ya que son pacientes que se escapan al efecto metabólico negativo de la obesidad y demuestran una aparente sensibilidad a la insulina³⁴⁸. Sin embargo, hay autores que consideran que estos pacientes “obesos sanos” no disfrutarán de una protección metabólica indefinida y que se encuentran de alguna manera en un periodo transitorio y subclínico previo al desarrollo del Síndrome Metabólico. De esta forma, todos los pacientes obesos sanos están retrasando el inevitable desarrollo del SM. Esto, sin embargo, contrasta con el hallazgo de determinados pacientes con IMC extremadamente altos pero con cifras de glucemia normales³⁴⁹.

Como ya dijimos en el capítulo del método, la cuestión es dilucidar si este grupo de pacientes “obesos sanos” presenta también un riesgo cardiovascular elevado, a pesar de no existir otros factores de RCV aparte de la propia obesidad.

Para ello hemos seleccionado un grupo de pacientes del estudio que no presentaba Síndrome Metabólico en situación basal. Consideraremos obesos sanos a aquellos pacientes que no presentaba ningún criterio de SM al inicio o como máximo un único criterio.

Una primera consideración interesante es cómo definimos a los pacientes “obesos sanos”. Realmente debemos hablar de obesos metabólicamente sanos. Muchos autores³⁵⁰ consideran obesos sanos a los que no presentan síndrome metabólico. Este ha sido nuestro criterio. Autores como Shea³⁵¹ y Wildman³⁵² consideran seis alteraciones cardiometabólicas: triglicéridos, glucemia, colesterol HDL, resistencia a la insulina, HTA y PCR ultrasensible. Consideran obesos sanos a los que tienen como máximo un parámetro alterado. Esta valoración es más rigurosa que la de considerar la presencia de SM ya que añade dos criterios como la RI y la PCR us. Autores como Meigs³⁵³ defienden la utilización del índice HOMA-IR para definir a los obesos sanos (los pertenecientes al cuartil menor). Otros autores³⁵⁴ defienden la inclusión de la PCR us como un criterio adicional importante para discriminar a los pacientes sanos. Según los criterios que empleemos para valorar a los pacientes obesos sanos, obtendremos en la misma población³⁵¹ una tasa que oscila entre el 7,8% (empleando criterios de HOMA-IR), el 29%

(criterios de SM) y el 34% (Criterios de Shea).

Otros autores plantean que para encontrar a los pacientes obesos sanos, debemos en primer lugar definir la obesidad, no en base al IMC, sino en base a la distribución de la adiposidad medida mediante absorciometría de rayos X o mediante impedancia bioeléctrica. Y una vez clasificada la distribución adiposa, seleccionar los criterios metabólicos para definir a los obesos sanos³⁵¹. Sin embargo, se trata de medidas mucho más complejas que la determinación del IMC, lo que dificulta el estudio de los pacientes.

Nuestra tasa de “obesos sanos” empleando criterios de presencia de SM ha sido de un 26,7% de los pacientes obesos mórbidos, superponible a los hallazgos de otras series^{351, 355, 356}.

En un primer paso hemos estudiado el subgrupo de obesos sanos y en un segundo paso lo hemos comparado con el grupo de “obesos patológicos”, es decir, obesos con SM en situación basal.

Al analizar los principales parámetros de riesgo metabólico en los pacientes obesos sanos, observamos que su comportamiento es similar al presentado en la población global de nuestro estudio.

Existe una mejoría muy significativa en todos los parámetros analizados, tanto del metabolismo hidrogenado como de los marcadores de resistencia a la insulina respecto a la situación basal. Esta

mejoría se mantiene estable y sin variaciones significativas a largo plazo. Los niveles medios de glucemia basal en estos pacientes se sitúan en niveles de normalidad. Sin embargo, es llamativo que la insulinemia media basal en ayunas se encuentra por encima del nivel normal. Es decir, aunque se trate de pacientes con una glucemia basal media normal, sí encontramos criterios de resistencia a la insulina en muchos de ellos.

En lo referente a los parámetros de dislipemia aterogénica observamos un comportamiento similar para la trigliceridemia y el c-HDL, que presentan una mejoría significativa y estable a largo plazo.

En cuanto a la PCRus, sus niveles basales medios se encuentran elevados, mostrando un estado latente de inflamación crónica, a pesar de ser pacientes sin criterios de Síndrome Metabólico. Existe una mejoría significativa a largo plazo frente a la situación basal. Los resultados son estables.

Por tanto, los pacientes obesos sanos, considerando el criterio de no presentar síndrome metabólico, presentan un estado basal de resistencia a la insulina y de inflamación crónica a pesar de no cumplir criterios de SM. En ellos vemos la misma evolución que presentan los parámetros metabólicos a largo plazo en la población global de obesos mórbidos, con una mejoría significativa y estable a largo plazo. No sólo eso, sino que además, la mejoría metabólica a largo plazo es mucho mayor que en los obesos con SM. Otra posible conclusión es que, para considerar a los pacientes como metabólicamente sanos, tal vez se debería excluir a

aquellos que añadiesen un nivel de HOMA-IR o de PCR us elevados. Como ya comentamos previamente, hay autores que defienden definir a los obesos sanos con estos criterios.

Como ya hemos dicho, en un segundo paso hemos comparado la población de obesos sanos con la de obesos patológicos.

En primer lugar vemos que los dos grupos no presentan diferencias significativas en sexo, edad, peso máximo o IMC basal.

Sin embargo, sí hemos encontrado una mejor respuesta ponderal de los pacientes obesos sanos, que presentaban un IMC significativamente menor a largo plazo que los pacientes con SM. El %SPP también fue mayor en los obesos sanos, aunque la diferencia no fue significativa. Es decir, la presencia de SM en situación basal podría influir en un peor resultado ponderal a largo plazo.

En lo que respecta a los parámetros metabólicos, resulta evidente que los pacientes obesos patológicos presentan diferencias significativas en los niveles de glucosa o de triglicéridos y c-HDL, ya que son criterios diagnósticos del SM, presente en los obesos patológicos.

Sin embargo, en otros parámetros como los niveles basales de HbA1c, Insulina, C3 o SHBG no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos.

Cuando comparamos los dos grupos a los 5 años de la intervención, encontramos diferencias significativas en los niveles de glucosa, insulina y en el cálculo del HOMA. No hemos encontrados diferencias significativas a los 5 años en niveles de HbA1c, C3 y SHBG.

Es decir, aunque el grupo de obesos con SM mejora de forma significativa los niveles del metabolismo hidrocarbonado (y los normaliza), tiene peores resultados a largo plazo que los obesos sanos.

En los parámetros lipídicos existe una diferencia significativa en los niveles basales de todos los parámetros.

Cuando comparamos los dos grupos a los 5 años de la intervención, encontramos diferencias significativas en los niveles de todos los parámetros antes expuestos con la excepción del colesterol HDL, con resultados peores en el grupo de obesos con SM. Sin embargo, en este grupo existe una mejora estadísticamente significativa de los niveles, que además se encuentran dentro de la normalidad.

Como en el caso de los parámetros de metabolismo hidrocarbonado, los obesos con SM mejoran y normalizan sus niveles de parámetros lipídicos, pero son significativamente peores que aquellos obesos sanos.

La PCR ultrasensible sigue un comportamiento similar. Estadísticamente más alta a nivel basal en el grupo de obesos con SM, experimenta una mejora significativa en ambos grupos a los 5 años. Pero a

los 5 años, los resultados son estadísticamente peores en el grupo de pacientes obesos con SM.

Como ya vimos en el capítulo de resultados, el resto de parámetros hepáticos, nutricionales y de micronutrientes no mostraron diferencias significativas ni en situación basal ni en los resultados a largo plazo. La única excepción ha sido la vitamina D y la PTH, que mostraron resultados significativamente peores a largo plazo en el grupo de pacientes obesos con SM.

Podemos decir que, los pacientes obesos sanos, a pesar de no presentar SM al inicio, sí presentan un estado de resistencia a la insulina y de inflamación crónica que los puede hacer susceptibles a un mayor riesgo de desarrollo de DM tipo 2 a largo plazo y de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, este subgrupo de pacientes también mejora de forma significativa sus resultados metabólicos a largo plazo. Por tanto, también existe un beneficio metabólico de la cirugía bariátrica para los pacientes obesos sanos.

Por otro lado, los pacientes obesos con SM mejoran de forma significativa y normalizan los niveles de los parámetros metabólicos, pero éstos son peores a largo plazo que los de los pacientes obesos sanos de base. Es decir, los pacientes con SM en situación basal tendrán una mayor tendencia al riesgo cardiovascular a largo plazo.

En la literatura existen trabajos contradictorios. Karelis et al³⁵⁷

estudiaron a un grupo de pacientes obesos sometidos a una dieta de bajo contenido calórico. En los pacientes con obesidad patológica se encontró una mejoría en la RI. Sin embargo, en los pacientes “sanos”, se encontró una reducción en la sensibilidad a la insulina. Los autores sugieren un efecto deletéreo de la pérdida de peso en algunos obesos sanos, aunque no es posible determinar qué pacientes se beneficiarían y quiénes no. Sin embargo, autores como Janiszewski y Ross³⁵⁸ estudiaron los efectos de la pérdida de peso en pacientes obesos sanos. Evaluaron métodos de dieta y ejercicio. Encontraron una mejoría en la sensibilidad a la insulina en ambos grupos de pacientes, los obesos sanos y los patológicos. Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con este último, ya que hemos encontrado una mejoría metabólica en ambos grupos de pacientes.

Actualmente hay autores³⁵⁹ que prestan atención, no al IMC total del paciente sino a la distribución regional de la grasa. Especialmente al acúmulo de la misma en dos localizaciones, hígado y pericardio. De esta forma, evaluando la distribución de la grasa pericárdica se podría discriminar los obesos sanos de elevado riesgo cardiovascular. Estos autores proponen el uso de la Resonancia Magnética para evaluar la grasa pericárdica, que afecta de forma negativa a la función cardíaca y así detectar a los pacientes obesos sanos a los que se debe ofertar una técnica que provoque una pérdida de peso.

La conclusión más interesante es que el IMC de forma aislada no es un buen indicador para evaluar a los pacientes. Se debe acompañar de un adecuado estudio de salud cardiovascular y del estado metabólico. Por

tanto, es incorrecto evaluar los resultados de la cirugía bariátrica únicamente en base al peso perdido. Es obligatorio conocer cuáles son sus efectos metabólicos, y a ser posible, a largo plazo.

Como conclusión final de este apartado podríamos decir que la cirugía bariátrica se debe realizar de forma precoz a los pacientes con Obesidad Mórbida, antes del desarrollo del SM, ya que en ellos los resultados a largo plazo serán mejores.

9.- Parámetros antropométricos y estudio de pacientes con “fracaso ponderal”

Una vez estudiada la evolución de los parámetros metabólicos y de las repercusiones nutricionales y de micronutrientes que provoca el bypass, queda comprobar qué resultados observamos en los parámetros antropométricos.

Al estudiar los parámetros en situación basal encontramos un IMC de media de 48,2 kg/m² con un rango de 37,11 a 65,26. Por tanto, nuestra población se encuentra, en términos de IMC, dentro de un rango comparable al de las principales series publicadas¹⁴⁴. Por ejemplo, en el metanálisis de Buchwald, el IMC medio fue de 46,9 kg/m², con un rango de 32,3-68,8, absolutamente superponible a nuestro estudio.

Al estudiar la evolución de peso e IMC vemos que se consigue una reducción muy importante de ambos y muy significativa respecto al basal, en los dos primeros años de seguimiento después de la intervención. De hecho, el punto de menor peso e IMC se sitúa a los dos años de la misma. Sin embargo existe una recuperación ponderal a largo plazo (5 años) que presenta diferencias significativas al compararla con los datos obtenidos al primer y segundo año. La recuperación del IMC es de un 5,5% a los 5 años. A pesar de esta recuperación, el IMC medio a 5 años es de 32,4 kg/m², considerado como Obesidad tipo I y muy por debajo de los 40 kg/m² de la OM, con una caída media de 16,2 puntos de IMC.

El porcentaje de sobrepeso perdido (%SPP) es el índice habitual empleado en la literatura para valorar los resultados, en términos ponderales, de la cirugía bariátrica. En nuestro caso encontramos un máximo a los dos años de %SPP de un 76,4% de media. A los cinco años existe un descenso significativo del mismo, situándose en un 67,8% de media. Este descenso es de un 11,3% respecto al momento de máxima pérdida de peso. Al igual que ocurría con el peso y el IMC, el %SPP a los cinco años continúa siendo excelente, a pesar de la recuperación ponderal.

Por tanto, nuestro estudio cumple con uno de sus objetivos. El bypass gástrico consigue una reducción de peso corporal y de IMC significativa frente al basal y dicha reducción se mantiene a largo plazo. El IMC medio a largo plazo es inferior a 35 kg/m² y el %SPP medio es de un 67,8%, claramente superior al 50% marcado como objetivo en nuestro estudio y en los criterios recogidos por la Declaración de Salamanca¹⁰⁷ de 2003 de la SECO (que beneficie a más del 75% de los pacientes a largo plazo, con un % de sobrepeso perdido superior al 50% o con un IMC final inferior a 35 kg/m²).

Si analizamos la literatura, vemos que el metanálisis de Buchwald¹⁴⁴ mostró un %SPP para el bypass gástrico de un 61,6% (Intervalo de confianza 56,7-66,5), por debajo de nuestros resultados. La pérdida absoluta de peso fue de 43,48 kg y la caída de IMC de 16,7 kg/m², muy similar a los nuestros. No encontraron diferencias significativas en términos de pérdida de peso al comparar los estudios con un seguimiento menor de

2 años frente a los que tenían un seguimiento superior. Al no establecer claramente los estudios con 5 años o más de seguimiento en este metanálisis, no podemos comparar sus resultados a largo plazo con los nuestros.

En el trabajo de Pories et al⁴³, con 608 pacientes intervenidos con seguimientos de hasta 14 años, el %SPP a 2 años fue de un 70%. A los 5 años era de un 57,8% (ligeramente inferiores a los nuestros) y a los 10 años de un 54,7%. El IMC a 5 años era de 33,7 kg/m². Concluyen que la pérdida de peso a largo plazo es estable, a pesar del deterioro progresivo en %SPP. Este trabajo, como otros, presenta un defecto metodológico importante, ya que compara los diferentes momentos del seguimiento con poblaciones de pacientes de tamaño decreciente, es decir, diferentes en número por la pérdidas en el seguimiento o porque todos los pacientes no alcanzan los seguimientos más largos. Nuestra intención al diseñar el estudio presente era no caer en este defecto metodológico y para ellos presentamos un grupo cerrado de pacientes en el que se han recogido los datos ponderales de todos en los cuatro momentos del seguimiento.

En el Estudio sueco SOS³⁵ evalúan la pérdida ponderal con un seguimiento de diez años en una población de 641 pacientes. A los dos años encuentran una pérdida media de toda la serie de un 23,4% del peso, que a los diez años de seguimiento era de un 16,1%. En nuestro caso, la pérdida porcentual de peso ha sido de un 33,8% a los cinco años. La diferencia puede deberse a que en este estudio se mezclaron técnicas restrictivas como la banda o la gastroplastia vertical con el bypass gástrico.

Estas técnicas restrictivas han mostrado un fracaso a largo plazo en resultados ponderales. Los pacientes intervenidos mediante bypass alcanzaron una pérdida ponderal media de un 25%, algo inferior a la nuestra, aunque el número de pacientes fue limitado (34). Consideran éxito a una pérdida superior a un 20% del peso, encontrando que el 73,5% de los pacientes operados mediante bypass lo alcanzó a los 10 años. Finalmente y a pesar de todo, los resultados del tratamiento quirúrgico eran significativamente mejores que los del tratamiento médico.

En nuestro estudio hemos comprobado una de las situaciones que más preocupan al cirujano dedicado a la cirugía bariátrica. La recuperación ponderal a largo plazo. En nuestro caso, la recuperación es moderada, con una pérdida de un 11,3% del %SPP alcanzado.

Sin embargo, la mejora en los parámetros metabólicos bioquímicos y en el Síndrome Metabólico es estable a largo plazo, como ya hemos visto, a pesar de que los resultados ponderales a largo plazo no sean perfectos.

Este era el objetivo principal de este estudio. Comprobar si, a pesar de que exista una recuperación ponderal en los pacientes a largo plazo, los resultados metabólicos son estables con los años. En nuestra serie encontramos una discreta recuperación ponderal, pero los resultados metabólicos estudiados no muestran variaciones significativas a largo plazo. Todos los parámetros hidrocarbonados, los lipídicos, los marcadores de inflamación crónica o el estado del síndrome metabólico, no sólo mejoran de forma muy significativa, sino que se mantienen estables a largo

plazo y sin diferencias significativas. Es decir, el bypass gástrico parece tener un beneficio metabólico independiente de la reganancia ponderal.

Respecto a la recuperación de peso después de la cirugía, es paradigmático el caso de la banda ajustable por laparoscopia. Si estudiamos sus resultados a corto plazo (2 años) vemos que presenta niveles de pérdida de peso aceptables. Pero con el paso de los años, los fracasos van apareciendo, llegando a suponer más de un 50% de los pacientes en algunas series^{8,123}. Sí existen trabajos en la literatura que muestran un beneficio metabólico a corto plazo^{254,360}, pero faltaría saber cuáles son los efectos a largo plazo. Por ejemplo, en un estudio de 2010³⁰¹ se analizó la evolución de varios parámetros metabólicos al año del bypass gástrico y se los comparaba con los de la banda gástrica. En ambas se lograba una reducción significativa de peso, aunque era superior en el bypass (77% frente a 47%). El bypass conseguía una mejoría significativa de los parámetros lipídicos (CT, c-HDL, c-LDL y triglicéridos), de los niveles de insulina y de HbA1c y de PCR ultrasensible, así como de homocisteína. La banda consiguió la mejora en un menor número de parámetros y en alguno de ellos, como los triglicéridos, la mejoría fue inferior a la conseguida con el bypass. Resulta curioso que, con la cantidad de procedimientos realizados de colocación de banda gástrica laparoscópica, exista tan poca literatura sobre sus resultados metabólicos a largo plazo.

Respecto a la gastrectomía vertical o tubular, que actualmente presenta una expansión en todo el mundo como técnica bariátrica, queda

comprobar cuáles son sus resultados a largo plazo con un número adecuado de estudios controlados y aleatorizados. De momento, los disponibles muestran un adecuado %SPP, comparable al obtenido con el bypass¹²⁶.

Respecto a los resultados a largo plazo de la gastrectomía tubular, un estudio publicado recientemente³⁶¹ presenta una serie de 118 pacientes con un seguimiento superior a los cinco años en un 81% de los pacientes. Encuentra un %SPP de un 46%. La tasa de conversión a cirugía malabsortiva fue de un 10%. Sólo un 42% de los pacientes alcanzó un %SPP superior al 50%. Los autores encuentran estos resultados aceptables, pero están claramente por debajo de los obtenidos en nuestra serie y no conocemos los resultados metabólicos de esta serie.

Una cuestión importante a dilucidar es si se trata de una técnica que se pueda aplicar como indicación sistemática a todos los pacientes. Y por último y, para nuestro grupo de trabajo, lo más importante. Quedan por conocer los resultados metabólicos de esta técnica frente al bypass y, si éstos se mantienen a largo plazo con la misma estabilidad que nos aporta el bypass gástrico. En nuestro estudio hemos comprobado los efectos metabólicos del mismo que nos garantizan una mejora significativa en todos los parámetros, inclusive para aquellos pacientes sin factores de riesgo, los “Obesos sanos”. Por último, no conocemos las consecuencias a largo plazo de la resección del 80% de estómago sano en un paciente joven.

En un trabajo publicado sobre 52 pacientes³⁰⁴ sometidos a gastrectomía tubular, con resultados al año se encontró una reducción significativa tanto del peso como de los principales parámetros metabólicos, como glucemia, insulinemia, colesterol y sus fracciones, triglicéridos o del síndrome metabólico. Sin embargo, creemos que estos resultados deben ser confirmados por estudios realizados a largo plazo.

Terra et al³⁶² publicaron en 2013 un trabajo comparando dos series de 15 pacientes cada una, intervenidos mediante bypass o gastrectomía tubular. El seguimiento se realizó a 1 año. No encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas en los parámetros metabólicos principales (glucemia basal, insulina, HOMA-IR, triglicéridos o colesterol HDL), en términos de pérdida de peso ni en los niveles de citoquinas ni de grelina evaluados. Como crítica considerar el escaso número de pacientes del estudio y que el tiempo de seguimiento es muy limitado (un año).

Iannelli et al¹³⁸ publicaron en 2013 un estudio de casos-control comparando la gastrectomía tubular con el bypass gástrico en términos metabólicos. El estudio comparó 30 pacientes para cada técnica, pareados en edad, sexo, IMC y HbA1c. Se realizó a un año de la cirugía. Los %SPP fueron de un 67,8% para el bypass y de un 61,6% para la gastrectomía tubular. No encontraron diferencias en el gasto energético, la resistencia a la insulina medida mediante HOMA-IR o en la tasa de remisión del SM. Sin embargo, sí encontraron diferencias significativas a favor del bypass gástrico en los niveles de PCR, el perímetro cintura o los niveles de

colesterol total y de c-LDL. Es decir, el bypass gástrico se mostró superior en el control lipídico y del estado de inflamación crónica de los pacientes.

Las técnicas más malabsortivas (cruce duodenal, derivación biliopancreática) son las que mejores resultados ponderales presentan a largo plazo¹⁵¹. Sin embargo, pueden estar gravadas con una morbilidad postoperatoria superior y un riesgo de complicaciones nutricionales y de déficits de micronutrientes a largo plazo que en ocasiones pueden suponer situaciones de gravedad para el paciente¹⁴⁵. Este es el motivo por el que en nuestro grupo de trabajo no optamos por este tipo de intervenciones. En el caso de Obesidad Extrema, con IMC que se sitúa por encima de 55-60 kg/m² optamos por realizar un bypass distal modificado, con asas de longitud mayor, pero nunca con un canal común inferior a 250 cm.

Respecto a esta situación, es ya clásico el trabajo de Brolin et al¹³⁴ publicado en 1992 en el que compara los resultados de un bypass con un asa alimentaria corta (75 cm.) frente a un bypass con un asa larga (150 cm.) en pacientes con obesidad extrema. Encuentran un aumento significativo en el exceso de peso perdido para el grupo de bypass de asa larga, sin que exista un aumento de los problemas nutricionales o de déficits a largo plazo.

En este trabajo y en otros muchos hemos encontrado un defecto metodológico importante. Los resultados a largo plazo no suelen ser del 100% de la serie, sino de un porcentaje que en muchas ocasiones no supera el 50% de los pacientes. En nuestro estudio hemos evaluado a un

grupo de pacientes homogéneo en el que todos han alcanzado el seguimiento de 5 años. Y los análisis estadísticos se hicieron de medidas repetidas, de tal forma que sólo se evaluaron los casos de los que disponíamos de todos los datos en cada momento del seguimiento.

Además debemos recordar que los pacientes que presentan Obesidad Extrema, llegan a perder una gran cantidad de peso que puede no reflejarse en un %SPP adecuado. Un IMC final de 40 kg/m² puede ser excelente en un paciente que inicialmente presentaba un IMC de 65 y un fracaso en otro que partía de 45. Por tanto, no debemos evaluar el resultado de la cirugía bariátrica únicamente en base al peso perdido. Debemos siempre acompañar los resultados ponderales de los metabólicos.

Mucho se ha escrito y publicado acerca de la longitud de las asas del bypass gástrico y su influencia en la pérdida de peso. Varios estudios muestran que incrementar el asa alimentaria sólo consigue un ligero aumento en la pérdida de peso. Otra opción es aumentar la longitud del asa biliopancreática o dejar un canal común corto, con el riesgo de malabsorción severa que esto puede suponer. Un interesante estudio realizado por Hernandez-Martínez et al³⁶³ presenta los resultados de un bypass en el que se realiza un canal común de 230 cms. Encuentran una gran variabilidad en la longitud de las asas intestinales entre los pacientes (rango de 380 a 820 cm). Una vez realizado el canal común divide el resto de asas entre el canal biliopancreático (40%) y el alimentario (60%).

Obtienen un 70% de %SPP al año que se mantiene estable a largo plazo (8 años) en una serie de 565 pacientes.

Un estudio publicado en 2014³³⁹ compara de forma prospectiva dos cohortes de 65 pacientes a los que se realizó un bypass gástrico convencional frente a una derivación biliopancreática. Como era de esperar, el segundo grupo presentó resultados significativamente mejores en términos de pérdida de peso (%SPP de 77% frente a un 67% del bypass convencional, similar al obtenido en nuestro trabajo). La tasa de éxitos fue significativamente superior en el grupo de la derivación biliopancreática (un 95,8% de los pacientes presentó un %SPP superior al 50%). El grupo de bypass convencional presentó una tasa de fracasos de pérdida de peso similar a la nuestra, un 24,1%. Sin embargo, en contra de la mayoría de publicaciones de la literatura, no encontraron mayores tasas de complicaciones a largo plazo ni de déficits nutricionales o de hierro, vitamina B12 u otros déficits.

Muy interesante nos parece el trabajo de Kellum et al publicado en 2011³³⁸. Presenta resultados a muy largo plazo (media de 10 años) de pacientes con Obesidad Extrema (IMC superior a 50 kg/m²) a los que se realizó un bypass gástrico distal con un asa común de entre 50 y 150 cms. Los compara con un grupo de pacientes a los que se realizó un bypass convencional. En el grupo de bypass distal, fue necesaria una reintervención en un 43,7% de los casos para alargar las asas por malnutrición calórico-proteica. Esto fue significativamente mayor en el grupo con asa común de 50 cm frente al grupo con longitud superior a 100

cm (aunque incluso en este grupo la tasa de reintervenciones fue de un 32%). El %SPP fue excelente a largo plazo, con un 67%. Encuentran unos niveles de albuminemia, hemoglobina, hierro y calcio significativamente inferior frente al grupo al que se realizó un bypass convencional. Además analizaron a la subpoblación que no había acudido a las revisiones. En ellos encontraron tasas anormalmente altas de alteraciones de micronutrientes. Concluyen que, a pesar de los mejores resultados en términos de pérdida de peso para el bypass distal, debido a los frecuentes problemas de malnutrición y de micronutrientes, el bypass distal no debería emplearse en Obesidad Mórbida Extrema.

Esta es una cuestión importante. Es evidente que cuanto más distal es el bypass, mejores resultados ponderales a largo plazo, pero mayor es el riesgo de desarrollar déficits nutricionales y de micronutrientes. En el presente estudio encontramos unos resultados buenos en términos de pérdida de peso, comparables a los publicados en la literatura.

La reganancia ponderal ha sido objeto de múltiples estudios, buscando una explicación fisiopatológica. Meguid et al³⁶⁴ mostraron sus estudios en ratas, encontrando una reganancia en un 25% de los animales, en los que se habían recuperado los niveles preoperatorios de ingesta energética. En los que mantenían el peso se encontraron niveles elevados y mantenidos de péptido YY. Aquellos con reganancia no adquirieron niveles elevados o no fueron capaces de mantenerlos altos. Por tanto, concluían en que el papel del péptido YY puede ser crucial para mantener

el peso perdido a largo plazo, planteando una explicación neurohormonal para la reganancia de peso.

En 2008 se publicó un trabajo³⁶⁵ sobre una población de 782 pacientes obesos intervenidos mediante bypass gástrico. El método es el mismo que hemos empleado en nuestro estudio al evaluar la evolución de la pérdida de peso. Se mide anualmente la evolución ponderal de los pacientes. Encuentran que el momento de menor peso se produce a los 18 meses de la intervención con una recuperación ponderal a los 5 años de un 8% del peso, que es estadísticamente significativa. En nuestra serie encontramos la misma situación de recuperación ponderal significativa, aunque con una media inferior (4,5% del peso). Encuentran mayores tasas de reganancia y de fracaso en la pérdida de peso en el grupo de pacientes con Obesidad Extrema. Nuestro estudio, a diferencia de éste y otros de la literatura, aporta también la evolución en diferentes momentos de los parámetros metabólicos, encontrando que, a pesar de existir una recuperación ponderal significativa, no existe un empeoramiento significativo de los principales parámetros metabólicos.

Los posibles mecanismos implicados en la reganancia ponderal incluyen: aumento de la ingesta energética; cambios adaptativos a largo plazo en los niveles de las hormonas enterales y adipocitarias, grelina y leptina, que regulan la ingesta energética; el descenso en la actividad física y cambios en el gasto energético.

La preocupación por la recuperación ponderal nos ha llevado a realizar el subanálisis de los pacientes considerados como “fracasos en la pérdida de peso”. Para ello se ha seleccionado una subpoblación de pacientes que a los cinco años de seguimiento no había alcanzado un 50% de porcentaje de sobrepeso perdido (%SPP). Se ha considerado esta cifra como fracaso ponderal de acuerdo a lo propuesto por las diferentes guías de tratamiento de la Obesidad¹⁹⁴.

Encontramos en nuestra población de estudio 19 pacientes que no alcanzan un 50% de %SPP a los 5 años de la intervención. El promedio de %SPP a los 5 años de la intervención en estos pacientes fue del 40,8%.

Del análisis de los resultados ponderales a largo plazo de este grupo, encontramos que, a pesar de que el %SPP resulta insuficiente, sin embargo, el IMC medio final alcanzado está por debajo de los 40 kg/m² que definen la OM. Existe una recuperación ponderal estadísticamente significativa a cinco años respecto a los datos obtenidos en el seguimiento inicial.

Hemos hecho dos estudios. En un primer lugar el análisis de los principales parámetros metabólicos relacionados con la obesidad en los pacientes con fracaso en la pérdida de peso. Con ello queríamos ver si, en estos pacientes en los que se considera que la técnica ha fracasado para la pérdida ponderal, existe de todas formas un beneficio metabólico.

Al analizar los principales parámetros de riesgo metabólico en aquellos pacientes en los que no existe una pérdida adecuada de peso, observamos que su comportamiento es similar al presentado en la población global. Es decir, existe una mejoría significativa de todos los parámetros metabólicos, tanto del metabolismo hidrocarbonado como lipídico y del estado de inflamación crónica. Esta mejoría se mantiene estable a largo plazo, sin variaciones significativas.

Sin embargo, y aunque la diferencia no es significativa, existe un ascenso de las cifras de insulinemia y de triglicéridos a los 5 años de la intervención cuando se las compara con las obtenidas al año y a los 2-3 años. De todas formas, los niveles finales se encuentran siempre por debajo de los aceptados como normales.

Respecto a la PCR ultrasensible, encontramos un estado basal alterado, muy por encima de los niveles de normalidad. Al analizar los resultados a largo plazo, existen diferencias significativas entre la situación basal y el seguimiento postoperatorio. No encontramos diferencias significativas entre los resultados obtenidos en el seguimiento.

Podemos decir que, a pesar de la recuperación ponderal estadísticamente significativa a largo plazo, no existe un empeoramiento significativo de los parámetros metabólicos en estos pacientes. O dicho de otro modo, el beneficio metabólico se mantiene en los pacientes con fracaso en la pérdida de peso.

En un segundo lugar hemos comparado los resultados obtenidos en los pacientes con fracaso ponderal con aquellos que presentaban una pérdida de peso adecuada. Buscamos conocer si existen diferencias en el resultado metabólico en los pacientes con fracaso en la pérdida de peso y en qué parámetros.

Al comparar los parámetros antropométricos en situación basal de los pacientes que presentaban fracaso en la pérdida de peso con los pacientes con pérdida adecuada de peso, hemos encontrado que no existían diferencias significativas. En contra de lo que cabría esperar, los pacientes con fracaso ponderal no parten de unos pesos o IMC superiores a los otros pacientes.

Otro resultado reseñable es que, a pesar de no existir diferencias en los datos basales, las diferencias en los resultados ponderales de ambos grupos ya son significativas en 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 es relevante, ya que no podemos señalar ningún parámetro metabólico que haga diferentes a los grupos y que nos permita prever un fracaso ponderal. Sin embargo, cuando estudiamos las correlaciones que hemos realizado, sí vemos que los resultados ponderales del global de la población se ven afectados por determinados parámetros metabólicos.

Finalmente, comentar que los pacientes con fracaso en la pérdida de peso presentan resultados significativamente peores a largo plazo que aquellos pacientes con adecuada pérdida de peso en algunos de los parámetros metabólicos estudiados. Estas diferencias no se presentaban en la situación basal. Los parámetros que presentan resultados peores conciernen a la resistencia a la insulina (insulinemia, HOMA-IR y fracción C3), lípidos (colesterol total y triglicéridos) y marcador de estado inflamatorio crónico (PCR ultrasensible), así como un marcador de Hígado Graso No Alcohólico como es la GGT.

Es decir, a pesar de que los pacientes con fracaso ponderal presentan una mejoría significativa y estable de los parámetros metabólicos (que se encuentran dentro de la normalidad a largo plazo), sus resultados son significativamente peores que los de los pacientes con pérdida adecuada de peso.

Una reciente revisión ha analizado la literatura en busca de una correlación a largo plazo entre la reganancia ponderal y la reaparición de la Diabetes tipo2. Encontraron tres trabajos que engloban a 269 pacientes intervenidos mediante bypass gástrico con un seguimiento entre 3 y 16 años. Al comparar grupos con reganancia frente a los que no la presentaba se encontró una relación en dos trabajos entre reganancia y reaparición de diabetes. El tercero no encontró relación. En nuestro caso, a pesar de la reganancia ponderal significativa a los 5 años, no hemos encontrado una variación de los parámetros metabólicos a largo plazo, ni los glucémicos, ni los relacionados con la resistencia a la insulina, ni los lipídicos, ni la PCR

ultrasensible. Únicamente encontramos una recuperación en las cifras de colesterol total y LDL. Por tanto, en nuestro caso, la reganancia ponderal no se ha seguido de un empeoramiento de los parámetros metabólicos.

Un estudio muy interesante²⁹¹ analizó una cohorte de pacientes intervenidos mediante bypass gástrico y estudiados con un seguimiento a largo plazo (media de 48 ± 25 meses). Se evaluó el perfil lipídico básico. Dividieron la población en dos grupos. Compararon un primer grupo con pacientes con buenos resultados ponderales a largo plazo con un segundo grupo que incluía a aquellos pacientes con fracaso ponderal (<50% PEP) o con reganancia significativa de peso (> al 15%). Aunque el %SPP y el IMC fueron diferentes entre los grupos de forma significativa, no hubo 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. En nuestro estudio, sí encontramos una diferencia significativa en los niveles de colesterol total y de triglicéridos entre estos dos grupos de pacientes, aunque los niveles siempre están dentro de la normalidad. No encontramos diferencias ni en los niveles de c-HDL, c-LDL ni en los de las apolipoproteínas Apo A1, Apo B ni en su cociente.

Una situación a valorar para futuros estudios sería diferenciar, entre los fracasos en pérdida de peso, aquellos que desde el inicio del seguimiento no presentan una pérdida adecuada, de aquellos que la presentan y posteriormente desarrollan una reganancia ponderal que les lleva al fracaso. Sería interesante conocer si existen diferencias

metabólicas entre estos dos tipos de pacientes y qué diferencias existen entre ellos para explicar la causa de sus fracasos.

Todos estos análisis nos llevan a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Intervenimos a nuestros pacientes para que pierdan peso o para mejorar su estado metabólico?

Nuestra respuesta es: mejorar siempre el estado metabólico de los pacientes para prevenir su riesgo cardiovascular. Sin olvidar, por supuesto, que la pérdida de peso sigue siendo un objetivo fundamental tanto para el paciente como para el médico que lo atiende.

Encontramos en nuestro estudio que, a pesar de una reganancia ponderal significativa a los 5 años y de una tasa de pacientes que no alcanza un 50% de %SPP, los datos metabólicos bioquímicos y las tasas de mejora del Síndrome Metabólico y de otras patologías que se asocian al riesgo cardiovascular, como son la DM tipo 2, la dislipemia o la HTA se mantienen estables a largo plazo.

Por tanto, aunque es importante valorar la evolución de la pérdida de peso, creemos que no debe ser el parámetro fundamental por el que se valora el “éxito” de nuestra intervención, como así sucede con mucha frecuencia en las series publicadas. Proponemos que, además del %SPP y otros parámetros antropométricos, para valorar el resultado de la cirugía, siempre se acompañe del estudio del efecto sobre los parámetros metabólicos.

10.- Estudio de la morbimortalidad

Otro aspecto de mucha importancia es la seguridad que presenta la intervención. No sólo debe ser efectiva en conseguir hacer perder peso al paciente y en mejorar su estado metabólico. Debe realizarse con la máxima seguridad quirúrgica.

En nuestra serie encontramos un 6,7% de complicaciones postoperatorias. Todas se pudieron resolver de forma favorable. Un 4,4% de los pacientes presentó complicaciones hemorrágicas, que fueron las más frecuentes. Un 3,3% de los pacientes precisó una reintervención quirúrgica para realizar hemostasia (dos casos) o bien para solucionar una oclusión postoperatoria (un caso). No ha habido casos de fuga anastomótica en la serie estudiada ni de Tromboembolismo Pulmonar, las dos complicaciones más temidas en este tipo de intervención.

La mortalidad ha sido nula.

Por tanto, encontramos resultados postquirúrgicos inmediatos propios de una técnica segura. Recordemos que, dentro de los objetivos exigibles a cualquier intervención bariátrica, se encuentra presentar una morbilidad inferior al 10% y una mortalidad inferior al 1%¹⁰⁷. Nuestra serie cumple y mejora estos objetivos.

De hecho, el estudio de Buchwald muestra una mortalidad para el bypass de un 0,5%, aunque no se recogieron las tasas de complicaciones de los diferentes procedimientos¹⁴⁴.

Una vez estudiados los resultados obtenidos en nuestros pacientes, y comparados con las características de la técnica bariátrica ideal, establecidas en la declaración de Salamanca¹⁰⁷ (ver introducción), podemos concluir que el bypass gástrico laparoscópico cumple todos los criterios que esta técnica debe reunir. Beneficia a más del 75% de los pacientes a largo plazo (sólo un 21% no alcanza una pérdida de un 50% de sobrepeso perdido), con una morbilidad excelente y nula mortalidad, proporcionando escasos efectos secundarios (déficits leves de micronutrientes y ninguno nutricional), siendo técnicamente reproducible y con un efecto duradero a largo plazo (un %SPP a cinco años de un 67%). Además debemos sumar los excelentes resultados obtenidos en los parámetros metabólicos lo que la convierte a nuestro juicio en una técnica ideal para los pacientes obesos mórbidos.

11.- Estudio de correlaciones

Una vez hemos realizado el análisis de nuestros resultados en los parámetros antropométricos y metabólicos, en el Síndrome Metabólico, los resultados en términos de morbilidad, etc. queremos buscar correlaciones entre los parámetros evaluados en el estudio.

En un primer lugar hemos estudiado si existe alguna correlación de los valores ponderales con el resto de parámetros.

En segundo lugar hemos elegido el HOMA-IR al ser el mejor parámetro para evaluar la sensibilidad a la insulina y hemos evaluado sus correlaciones con el resto de parámetros.

Los parámetros metabólicos pueden mostrar mucha variabilidad entre individuos en sus niveles basales. Por ello resulta útil emplear los porcentajes de variación de los parámetros para establecer las posibles correlaciones, como han empleado otros autores²⁸⁵. Por ello, a la hora de establecer correlaciones entre parámetros hemos empleado los porcentajes de variación.

La primera correlación que hemos estudiado ha sido la del %SPP con la variación del resto de parámetros. Es decir, buscamos una correlación entre la pérdida de peso por un lado (como variable dependiente) y las variaciones en los parámetros metabólicos estudiados (como variables

independientes).

En el modelo de regresión lineal multivariante obtenido, el porcentaje sobrepeso perdido se correlacionó con tres variables: el porcentaje de descenso de C3, de triglicéridos y de la PCR ultrasensible. Es decir, a mayor variación de estos parámetros, se obtuvo mayor variación en el %SPP de forma significativa. Resulta llamativo que no exista correlación entre la pérdida de peso y la variación de HOMA-IR, reflejo del estado de resistencia a la insulina. Esto podría sugerir una mejoría del estado de RI independiente de la pérdida de peso y explicaría la estabilidad de los resultados metabólicos a largo plazo, a pesar de la recuperación ponderal.

Sin embargo, sí existe un vínculo con parámetros metabólicos tan significativos en nuestro estudio como la PCR ultrasensible, los triglicéridos y la fracción C3.

La segunda correlación estudiada ha sido la del peso final alcanzado a 5 años con todos los parámetros basales. Es decir, buscamos una correlación entre el peso a 5 años (variable dependiente) y el resto de parámetros (variable independiente). Con esto buscamos si existe algún parámetro basal que pueda predecir la evolución ponderal a largo plazo.

En el modelo de regresión lineal multivariante el peso final se correlacionó con dos parámetros, la ferritina y el GPT basal. Cuanto mayores fueron sus niveles basales, mayor fue el peso final alcanzado.

Resulta sorprendente este resultado, ya que es inesperado que la ferritina pueda jugar un papel en los cambios producidos por el bypass gástrico. Sin embargo y, como comentaremos más adelante, existe literatura que vincula la ferritina con el Síndrome Metabólico y los estados de Resistencia a la Insulina. Además, la ferritina es una proteína producida en el hígado y el otro parámetro resultante de la correlación ha sido GPT. Podría indicarnos este resultado un posible papel del hígado en la fisiopatología de la pérdida de peso después del bypass gástrico.

Sin embargo, es difícil atribuir a los valores basales de los parámetros metabólicos una influencia en el resultado ponderal a largo plazo. Es evidente que en la pérdida de peso participa una gran cantidad de factores (variabilidad individual, metabolismo basal, hábitos dietéticos, variabilidad en la técnica quirúrgica, etc.) por lo que no podemos concluir que son los parámetros metabólicos los que determinan el peso del paciente a largo plazo. Es muy probable que este hallazgo no tenga valor, sin embargo, es el obtenido en nuestro análisis y podría señalar hacia un potencial papel de la ferritina y la GPT en la fisiopatología de la obesidad o en los efectos del bypass gástrico.

Finalmente la tercera correlación realizada ha sido la de la variación de HOMA-IR (como variable dependiente) frente a la variación del resto de parámetros metabólicos y a la variación ponderal.

En el modelo de regresión lineal multivariante hemos encontrado un modelo que nos correlacionaría la variación de HOMA-IR con las

variaciones de los triglicéridos, la variación de la fracción C3 del complemento y de la ferritina. O dicho de otro modo, la modificación de la resistencia a la insulina tiene relación con la variación de estos tres parámetros metabólicos. No hemos encontrado correlación entre la variación de HOMA-IR y las variaciones ponderales o las variaciones en los parámetros lipídicos.

Como vemos, del resultado de las correlaciones realizadas se desprende un papel relevante tanto de la fracción C3 del complemento, como de la ferritina, como de PCR ultrasensible o los triglicéridos.

Como ya se ha comentado en otras partes de esta tesis, falta mucho por conocer acerca de la fisiopatología de la obesidad y de los efectos de la cirugía bariátrica sobre la misma. Conocemos varios de los elementos implicados, pero no conocemos las relaciones de causalidad entre ellos.

Encontrar una asociación no significa encontrar una relación de causalidad. Necesitamos comprender si esta relación entre parámetros es causal o puramente asociativa. Pensamos que en la afectación metabólica asociada a la obesidad existen múltiples factores entrelazados. Conocer cuáles son las relaciones entre ellos para determinar quiénes son los actores principales que participan en las alteraciones y quiénes los responsables de la mejoría que se produce después de la cirugía bariátrica deben ser los objetivos de los estudios acerca de obesidad y síndrome metabólico.

Es decir, de nuestro estudio se podría desprender un papel relevante de la fracción C3 del complemento tanto en la pérdida de peso como en la mejoría de la RI. También se sugiere un papel de los triglicéridos y del PCR us. Y aparece la ferritina como un posible actor implicado en la fisiopatología de los efectos del bypass gástrico.

Analizaremos ahora la literatura publicada con este tipo de correlaciones.

En el estudio de Kopp et al²⁵⁷ se estudiaron las proteínas de inflamación crónica PCR, IL-6 y TNF-alfa, su relación con la resistencia a la insulina y su comportamiento tras cirugía bariátrica. Se encontró, en el análisis de regresión múltiple, una correlación entre la variación de IMC y el descenso de PCR, hallazgo similar al encontrado en nuestro estudio. Encontraron una correlación entre el descenso en la resistencia a la insulina y el descenso en interleukina-6.

Otro estudio a reseñar fue el de Cohen et al²⁶¹. Evaluaron a 66 pacientes con una mediana de seguimiento de 5 años. No encontraron correlación entre la pérdida de peso y los parámetros bioquímicos del metabolismo de la glucosa, sugiriendo un mecanismo “antidiabético” de la intervención independiente de la pérdida de peso. En nuestro caso, la pérdida de peso tampoco se correlación con la variación de los parámetros del metabolismo hidrogenado, aunque sí con la variación de la fracción C3 del complemento. Tampoco encontramos una correlación entre la variación de HOMA-IR y la variación del peso. Por otro lado, en nuestro

estudio, los parámetros hidrocarbonados mostraron una respuesta excelente después de la cirugía, sin variaciones a largo plazo, mientras que la evolución ponderal fue diferente, con una recuperación moderada a largo plazo. Por tanto, podríamos concluir que la evolución de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado es independiente de la evolución ponderal de los pacientes.

Cuando diseñamos nuestra tesis esta era una idea primordial. Estudiar si los pacientes presentan una evolución de los parámetros metabólicos independiente de la de los ponderales. Y por tanto si, aunque los pacientes reganen peso, mantienen su beneficio metabólico a largo plazo.

Sin embargo, sí que existen en la literatura trabajos²⁶⁶ que vinculan la recaída de la diabetes tras su remisión con el fracaso en la pérdida de peso o la reganancia del mismo. Por tanto, encuentran indicios y relación entre la reganancia de peso o el fracaso en la pérdida del mismo y la recaída de la Diabetes. Tal vez la reganancia de peso sea previa al desarrollo de nuevas alteraciones metabólicas, que aparecerían a mayor largo plazo. En ese caso, lo que conseguiríamos sería retrasar la aparición de alteraciones metabólicas vinculadas al peso.

Autores como Heneghan²⁸⁵ han encontrado una correlación entre la variación de la apolipoproteína ApoB y del cociente ApoB/A1 después de la cirugía y las variaciones en otros parámetros como HOMA-IR o triglicéridos o el descenso en las ceramidas. Por tanto, atribuyen al bypass gástrico la

responsabilidad en estos cambios. Además encuentran una correlación entre estas variaciones y las de índices de medida del riesgo cardiovascular, por lo que concluyen que el bypass gástrico tiene un papel en la mejoría del RCV de los pacientes. Postulan que las apolipoproteínas y las ceramidas podrían ser los mediadores de los efectos protectores cardiovasculares de la cirugía de bypass. Es decir, los cambios en el metabolismo lipídico podrían tener parte en los beneficios cardiovasculares de la pérdida de peso y la cirugía bariátrica.

Otros autores²⁸⁶ también encuentran una correlación entre las variaciones de los parámetros lipídicos entre sí y con los del metabolismo de la glucosa y la insulina, apoyando el vínculo existente entre las alteraciones lipídicas e hidrocarbonadas en estos pacientes. Concluyen que el bypass consigue un efecto beneficioso remodelando el c-HDL y que los cambios producidos se asocian a una mejora de la homeostasis de la glucosa en estos pacientes. Nosotros no hemos encontrado una correlación entre HOMA-IR y la variación de los parámetros lipídicos.

En un estudio publicado³²⁴ en 2012 se correlaciona la evolución de los parámetros de inflamación crónica y los metabólicos al año de la cirugía de bypass gástrico. Encuentran correlación entre los niveles de IL-6 a los 12 meses y los niveles de insulina, HOMA-IR y el IMC. Además los niveles de PCR us se correlacionaron con el IMC, con los triglicéridos, la insulina y el HOMA-IR. Concluyen que existe una correlación entre la mejora de los parámetros inflamatorios y la sensibilidad a la insulina. A diferencia de nuestro estudio, los autores han empleado los valores finales

de los parámetros para estudiar la correlación, mientras que nosotros hemos empleado el porcentaje de variación de los parámetros.

Otra forma de buscar correlaciones la presenta el estudio³²⁷ de Agrawal, realizado a los 15 meses de la intervención. Divide la población en tres terciles según el %SPP. Y evalúa en ellos el porcentaje de variación de la PCR ultrasensible, encontrando que éste es mayor en el grupo de mayor pérdida de peso. Es decir, a mayor pérdida de peso, mayor variación en la PCR us. Este estudio tendría un significado similar al nuestro, la correlación entre el %SPP y la variación en la PCR us.

Es interesante el estudio de Swarbrick et al³²⁸ que evaluó varios parámetros de inflamación crónica (IL-6; PCR us), hormonas adipocitarias (leptina y visfatina), pancreáticas (glucagón, insulina y polipéptido pancreático) y HOMA-IR. Encontraron un descenso significativo de todos los parámetros a los 12 meses de la cirugía. Lo interesante es que encontraron una correlación significativa entre la variación de HOMA-IR y la de glucagón, visfatina y polipéptidopancreático (PP). Además encontraron que las concentraciones preoperatorias de adiponectina predecían de forma independiente la pérdida de peso y de masa grasa. Concluyen que sus hallazgos sugieren que las hormonas pancreáticas y adipocitarias podrían contribuir a la resolución a largo plazo de la resistencia a la insulina.

El trabajo de Dallal et al³⁶⁶ publicado en 2012 evalúa a más de 900 pacientes al año de la intervención y busca correlaciones entre los

parámetros metabólicos y ponderales. La pérdida de peso y un IMC mayor al inicio predijeron una mayor probabilidad de mejoría en casi todos los parámetros. En este caso encontraron que la mejoría en el perfil lipídico fue independiente de la pérdida de peso, mientras que hubo una fuerte asociación entre la pérdida de peso y la mejoría glucémica. Como ya hemos comentado, no ha sido así en nuestro estudio. Tal vez, el motivo sea el diferente tiempo de seguimiento en el que se han evaluado los parámetros (cinco años en nuestro estudio, frente al año en este trabajo).

Un trabajo³³⁰ publicado en 2007 evaluó la evolución del peso e IMC y de la PCR en pacientes intervenidos mediante bypass buscando correlaciones entre estos parámetros. Aunque encontró un descenso significativo de los mismos, no encontró correlaciones entre las variaciones de IMC y las de la PCR. A diferencia de nuestro estudio, éste se realizó a 6 meses de la cirugía, momento en el que el máximo efecto metabólico no se ha alcanzado. Esta puede ser la razón de que no se encontrase una correlación.

Por tanto, existen múltiples trabajos en la literatura que muestran correlación entre los diversos parámetros, lo que indica un nexo entre ellos, aunque resulta imposible definir en el momento actual cuáles son las relaciones de causalidad entre ellos.

Podemos concluir diciendo que nuestro estudio encuentra una mejoría significativa de numerosos parámetros metabólicos después de la cirugía, implicados en el desarrollo de alteraciones que, si no se modifican,

conducirán a un riesgo cardiovascular elevado. Encontramos una mejoría significativa en los niveles de glucemia, HOMA-IR, SHBG, fracción C3 del complemento, colesterol total, c-HDL, c-LDL, apolipoproteínas B y A1 y su cociente y en la PCR ultrasensible como marcador de estado inflamatorio crónico. Hemos encontrado también una correlación significativa entre la variación de algunos de estos parámetros y la variación de la resistencia a la insulina medida mediante HOMA-IR. Y además encontramos indicios de la participación de la ferritina en las alteraciones metabólicas y de la afectación hepática.

12.- Estudio de Ferritina y C3

Para finalizar nuestro estudio, hemos querido analizar con algo más de profundidad dos parámetros: la ferritina y la fracción C3 del complemento.

La ferritina es un parámetro bioquímico incluido originalmente en nuestro estudio para valorar las repercusiones del bypass gástrico sobre el metabolismo del hierro. Se trata de una proteína localizada en varios órganos, que representa los depósitos de hierro presentes en el organismo.

Sin embargo, a la luz de dos de los hallazgos de nuestro estudio hemos querido profundizar en este parámetro. El primero es la correlación significativa entre el peso final de los pacientes y los niveles de ferritina basales. El segundo hallazgo es el comportamiento de la ferritina en el seguimiento a largo plazo. Presenta un descenso progresivo que es atribuible a una depleción de los depósitos de hierro. Sin embargo, los niveles de sideremia a largo plazo no muestran diferencias significativas respecto a los niveles basales y las variaciones del Índice de Saturación de transferrina y de la propia transferrina, si bien indican un posible estado de ferropenia, no son de la misma magnitud que las que experimenta la ferritina. De hecho, en nuestra serie observamos un descenso en los niveles de hierro sérico de un 11,5% al comparar el estado basal con el de los cinco años. Al valorar el IST el descenso es de un 16,1% y en la

transferrina existe un aumento de un 22,1%. Sin embargo, la ferritina experimenta un descenso de un 70,8%. Tal vez este descenso no se explique simplemente por la malabsorción del hierro y pudiera tener relación con la afectación metabólica de estos pacientes y su mejora. Por tanto, aunque la primera causa a la que atribuir este descenso sería la malabsorción del hierro combinada con una insuficiente suplementación del mismo, una vez revisada la literatura, hemos encontrado indicios de un posible vínculo de la ferritina con el resto de parámetros metabólicos relacionados con la obesidad que vamos a detallar a continuación.

Revisada la literatura hemos encontrado evidencias de la relación de los niveles de ferritina con el síndrome metabólico. En un metanálisis recientemente publicado se sugiere una asociación independiente y positiva entre los niveles elevados de ferritina y la presencia de síndrome metabólico²³⁴. En un estudio de Brudevold et al³⁶⁷ se estudió a pacientes con hiperferritinemia sin hemocromatosis. Se encontró una tasa elevada de SM (52% de los pacientes), así como de péptido C. Se realizó biopsia hepática a los pacientes, encontrando signos de esteatosis en un alto porcentaje de ellos. Encontraron una correlación entre ferritina y Resistencia a la Insulina.

De hecho, existe evidencia reciente de que los niveles elevados de ferritina se asocian con Diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia, elevación de los niveles basales de insulina y glucosa en ayunas^{368,369}, y además con la resistencia a la insulina³⁷⁰. Varios estudios prospectivos han identificado el exceso de hierro como un factor de riesgo para el desarrollo

de diabetes tipo 2. En uno de ellos, los sujetos con el quintil superior de niveles de ferritina presentaba un riesgo de diabetes 2,5 veces superior al del quintil con los niveles más bajos³⁷¹.

Esta asociación entre los niveles de ferritina y el SM es plausible, ya que el hierro participa en múltiples procesos celulares y es un componente clave de varias enzimas. Puede ser tóxico al generar estrés oxidativo, proceso que se encuentra en la base de patologías como la diabetes tipo 2 o el cáncer³⁷².

Otros estudios apoyan esta correlación entre los niveles elevados de ferritina y SM. Houshyar et al³⁷³ encontró que el descenso de los niveles de ferritina logrado mediante sangría, en pacientes con SM, lograba reducir las cifras de TA, mejoraba el control glucémico y otros parámetros de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, el hecho de encontrar una correlación entre niveles de ferritina y SM no es suficiente para determinar un papel de causa-efecto de la ferritina respecto al SM. De todas formas, existen dos estudios prospectivos que establecieron que los niveles elevados de ferritina precedieron al desarrollo de SM^{374, 375}. Además, los mecanismos que relacionan la elevación de ferritina con el SM necesitan ser aclarados. Por otro lado, tampoco sabemos cuáles son los niveles de ferritina a partir de los cuales debemos considerar que existe un mayor riesgo de desarrollar un SM. En el metaanálisis antes comentado se sugieren unos niveles de

ferritina de 147 $\mu\text{g/l}$ en hombres y de 89 $\mu\text{g/l}$ en mujeres, ya que son los niveles de los cuartiles a partir de los cuales aumenta el riesgo de SM.

De acuerdo a la revisión de la literatura podemos concluir que, tal vez, los niveles de ferritina puedan ser empleados como marcador para detectar aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar SM.

En nuestra serie, dividimos la población en dos grupos de acuerdo a los niveles de ferritina basales (por encima o debajo de la media). Comparamos en ellos los valores basales del resto de parámetros bioquímicos. Encontramos diferencias significativas con niveles mayores de GPT así como de varios parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, apolipoproteína B y cociente Apolipoproteína B/A1) en el grupo con valores de ferritina por encima de la media, aunque no encontramos una mayor presencia de SM ni mayor alteración de parámetros de metabolismo hidrocarbonado. Tampoco encontramos diferencias en los parámetros antropométricos (peso e IMC basal).

Por tanto, en nuestro caso, el comportamiento del parámetro ferritina con el tiempo de seguimiento podría sugerir un comportamiento similar a otros parámetros metabólicos. Sin embargo, no podemos olvidar el vínculo de dicho parámetro con las pérdidas de hierro con la malabsorción, lo que puede explicar el descenso prolongado, probablemente debido a la adicional pérdida de hierro que existe en estos pacientes. El hallazgo de una mayor tasa de GPT y de dislipemia en nuestros pacientes con mayor

nivel de ferritina podría apoyar los hallazgos de otros trabajos, aunque en nuestro caso no hemos encontrado relación con el SM.

Respecto a la fracción C3 del complemento, ya hemos comentado previamente que se considera actualmente como un factor de riesgo cardiometabólico emergente. Se ha relacionado fuertemente con la resistencia a la insulina y con el desarrollo de diabetes, así como con la obesidad.

En nuestra valoración inicial como factor de resistencia a la insulina hemos visto que su comportamiento en nuestro estudio ha sido similar al de otros parámetros de RI como el HOMA-IR o la SHBG. Con un descenso significativo de sus niveles que se mantiene a largo plazo.

Pero al profundizar en el estudio hemos buscado correlaciones de los niveles basales de C3 con otros parámetros metabólicos. Hemos encontrado una correlación bivariante significativa entre los niveles basales de C3 y los niveles de HbA1c, glucemia basal, Insulina basal y HOMA-IR. También con el Peso máximo y el IMC basal. Por último hemos encontrado una correlación con los niveles de GOT y GPT.

Al hacer la regresión lineal, hemos encontrado una correlación entre los niveles basales de C3 y el HOMA-IR y los niveles de GPT.

Respecto a este hallazgo, en 2011 se publicó un análisis de los resultados del estudio CODAM²⁴⁷. En él se planteaba la hipótesis de que la

asociación entre la RI y los niveles de C3 se podrían relacionar con la acumulación grasa hepática. Se analizaron 453 pacientes. Se emplearon análisis de regresión lineal múltiple similares a los que hemos empleado en nuestro estudio. Se ajustaron por edad, sexo, presencia de diabetes o enfermedad cardíaca, uso de medicación o tabaco, perímetro cintura e inflamación. Encuentran una fuerte asociación entre la RI medida mediante HOMA-IR, los niveles circulantes de C3 y los de GPT, de tal forma que concluyen que los niveles de GPT pueden explicar un 14,2% de la asociación entre RI y los niveles de C3, independientemente de la obesidad y de los parámetros de inflamación.

Se trata de hallazgos similares a los encontrados en nuestro estudio, sugiriendo una asociación entre Resistencia a la insulina, niveles de C3 e hígado graso no alcohólico. Las relaciones causales no se pueden establecer, ni el orden de eventos que acaba dando lugar a la alteración metabólica final, pero es probable que exista un vínculo entre estos tres parámetros.

Como ya hemos comentado, autores como Hernández-Mijares et al²⁵² también han estudiado C3 en pacientes con obesidad mórbida, encontrando una correlación de los niveles de C3 con los del IMC, insulina y HOMA-IR.

Otros trabajos²⁰³ han encontrado también una fuerte asociación entre HOMA-IR y los niveles de complemento C3. De hecho, el C3 fue el factor de mayor peso en el análisis multivariante es este estudio. Sin embargo,

otros parámetros de inflamación crónica no mostraron correlación con la RI (PCR o Velocidad de Sedimentación). Otras variables encontradas fueron el colesterol total, los triglicéridos, el perímetro abdominal y la esteatosis hepática. Por tanto, concluyen que la fracción C3 del complemento es un marcador inflamatorio con una fuerte asociación con la Resistencia a la Insulina y que proteínas como la PCR no parecen jugar un papel independiente en ella, sino que reflejarían la influencia de la obesidad en la RI.

13.- Expectativas después de la cirugía

Por último, recordar cuál debe ser nuestro objetivo final con este tipo de intervenciones. Aumentar la expectativa de vida de nuestros pacientes con una calidad de vida adecuada. Un estudio prospectivo realizado sobre 43000 mujeres con un seguimiento de 12 años mostró que una pérdida de 9 kg de peso se asociaba con una reducción de un 53% de las muertes relacionadas con la obesidad³⁷⁶.

En el estudio SOS³⁷⁷ se encontró una reducción del 80% de muertes anuales en el grupo de pacientes intervenidos. Éstos mostraban una mortalidad a 9 años de un 9% frente al 28% del grupo control.

Como ya se comentó en la introducción, Christou et al¹¹⁵ compararon la mortalidad a 5 años entre pacientes intervenidos y un grupo control. Encontraron una reducción del riesgo relativo de muerte de un 89% con una reducción absoluta significativa de la mortalidad de un 5,49%.

Aminian et al³⁷⁸ han publicado en 2014 un interesante trabajo realizado sobre 131 pacientes con Obesidad y diabetes tipo2, intervenidos mediante bypass gástrico. El seguimiento era a largo plazo (mediana de 6 años). Además de encontrar un %SPP del 60%, con una tasa de remisión de DM tipo 2 y una mejora de los parámetros bioquímicos y de TA, evalúa los cambios en el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares relacionadas con el Síndrome Metabólico. Encuentran que el bypass se

asocia con una reducción del riesgo relativo a 10 años de un 27% de padecer enfermedad cardiovascular. La reducción del riesgo fue de un 20% para enfermedad coronaria; de un 40% para infarto agudo de miocardio; de un 47% para accidente cerebrovascular y de un 18% del riesgo de mortalidad cardiovascular.

Otro estudio realizado sobre pacientes intervenidos por bypass gástrico con un seguimiento de cinco años, encuentra una mejora significativa del Índice de Framingham de riesgo cardiovascular²⁶⁵.

El estudio de Cohen et al²⁶¹, uno de los primeros trabajos sobre cirugía metabólica, evaluó a 66 pacientes con DM tipo 2. Encontraron una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular) a 10 años de un 84%, y una reducción global de un 50% de la mortalidad cardiovascular.

Por otro lado, múltiples estudios han encontrado que la cirugía bariátrica no solo mejora las comorbilidades, sino que mejora el aspecto de los pacientes, sus oportunidades económicas y sociales¹³⁴ y por ende, su calidad de vida. Existe un aumento de la percepción de bienestar, función social, autoimagen y confianza en sí mismo después de la intervención, así como del tiempo empleado en actividades lúdicas y físicas. Aumentan las oportunidades económicas y de productividad, incluyendo las posibilidades de encontrar trabajo^{379,380,381}

Aunque no hemos estudiado el impacto de la intervención en la mortalidad de los pacientes, viendo los resultados publicados, sí podremos inferir que, al mejorar el riesgo cardiometabólico de nuestros pacientes, les estamos dando años de vida saludable. Y asociada, una expectativa de una calidad de vida mejor.

¿Qué más podemos pedir?

14.- Comentario final

Por lo tanto podemos concluir diciendo que nuestra hipótesis de trabajo se cumple. Es decir, que con una intervención quirúrgica bariátrica (bypass gástrico laparoscópico), se consigue y mantiene una mejoría de los factores de riesgo cardiovascular y metabólico presentes en pacientes con obesidad tipos II (con comorbilidad asociada), III y IV. Además se consigue una reducción ponderal significativa. Y finalmente, esta mejora de parámetros metabólicos y bioquímicos se mantiene a largo plazo (5 años después de la intervención), a pesar de encontrar una moderada recuperación ponderal.

VI. CONCLUSIONES

Podemos concluir que, después de una intervención quirúrgica bariátrica (bypass gástrico laparoscópico) realizada en pacientes con obesidad tipos II (con comorbilidad asociada), III y IV encontramos que:

1.- Existe una mejoría estadísticamente significativa de los parámetros metabólicos asociados a la obesidad mórbida: parámetros de metabolismo hidrocarbonado y resistencia a la insulina (glucemia, insulina, HOMA-IR, HbA1c, fracción C3 del complemento y SHBG), alteraciones lipídicas e hiperlipoproteinemia (colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, apolipoproteínas A1 y B y el cociente Apo B/A1), alteración hepática (GPT, GGT y LDH) y marcadores de inflamación crónica (PCR ultrasensible).

2.- Esta mejoría significativa se mantiene a largo plazo (5 años) sin variaciones significativas.

3.- Los valores de los parámetros metabólicos señalados se encuentran dentro de la normalidad a los cinco años de la intervención.

4.- Los valores de los parámetros de riesgo cardiovascular emergente, como son la lipoproteína a o la homocisteína, no presentan variaciones significativas a largo plazo.

5.- Existe una reducción significativa del peso corporal y del IMC frente al basal (previo a la intervención). Encontramos una recuperación ponderal moderada a los cinco años de la intervención. Sin embargo, sigue existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre el peso e IMC basales y los mismos a los cinco años de la intervención.

6.- Un 21,1% de los pacientes no alcanza el objetivo de un %SPP superior al 50%. Sin embargo, estos pacientes también presentan una mejoría estadísticamente significativa y mantenida de los parámetros metabólicos asociados a la obesidad mórbida.

7.- La intervención quirúrgica es segura en términos de morbimortalidad quirúrgica. La morbilidad fue inferior a un 10 % y la mortalidad fue nula.

8.- Los pacientes no presentan repercusiones nutricionales ni en los niveles de micronutrientes a largo plazo como consecuencia de la malabsorción provocada por el bypass. Encontramos un descenso significativo en los niveles de ferritina, ISTR, Mg y vitamina B12, aunque dichos niveles se mantienen por encima de la normalidad. Encontramos un ascenso significativo de los niveles de PTH a los cinco años de la intervención.

9.- Existe una alta prevalencia (73,3%) de Síndrome Metabólico en nuestros pacientes. Encontramos una tasa elevada de remisión (77,3%) del mismo después de la intervención quirúrgica. Esta tasa es estable a largo plazo (5 años).

10.- El grupo de “obesos sanos” (sin presencia de Síndrome Metabólico al inicio) presenta en situación basal un estado de resistencia a la insulina y de inflamación crónica a pesar de no cumplir criterios de SM. Estos pacientes presentan después de la intervención una mejoría significativa y mantenida de los parámetros metabólicos asociados a la obesidad mórbida. De acuerdo a esto, podríamos decir que la cirugía bariátrica se debería plantear de forma precoz a los pacientes con Obesidad Mórbida, incluso antes del desarrollo del SM.

11.- Hay indicios del papel de la fracción C3 del complemento en la fisiopatología de la obesidad y en los efectos del bypass gástrico laparoscópico.

VII. ANEXOS

ANEXO I. PARÁMETROS ANALÍTICOS RECOGIDOS

| | UNIDAD | RANGO DE NORMALIDAD | | UNIDAD | RANGO DE NORMALIDAD |
|--------------------|--------|---------------------|------------------------------|--------|---------------------|
| Glucemia | mg/dl | 70 – 100 | Albúmina | g/dl | 3,5 – 5 |
| Hb A1c | % | 4 - 5,7 | Transferrina | mg/dl | 200 – 360 |
| Insulinemia | μU/ml | 0 -12 | Proteína Fijadora de Retinol | mg/dl | 3 – 9 |
| HOMA | | < 2,96 | Prealbúmina | mg/dl | 20 – 40 |
| C3c | mg/dl | 90 -180 | Hierro | μg/dl | 25 – 156 |
| SHBG | nmol/L | Hombres 11 – 78 | Ferritina | ng/ml | hombre 21-284 |
| | | Mujeres 34 – 148 | | | mujer 6-186 |
| Colesterol Total | mg/dl | 80 – 200 | ISTR | % | 30 -40 |
| c-LDL | mg/dl | 40 -160 | Ácido Fólico | ng/ml | 3 – 18 |
| c-HDL | mg/dl | mujeres > 50 | Vitamina B12 | pg/ml | 189 – 883 |
| | | hombres > 40 | | | |
| Triglicéridos | mg/dl | 30 – 150 | Calcio | mg/dl | 8,4 – 10,2 |
| Apolipoproteína A1 | mg/dl | 120 – 176 | Magnesio | mg/dl | 1,6 – 2,6 |
| Apolipoproteína B | mg/dl | 60 – 145 | 5-OH vitamina D | ng/ml | 11 – 43 |
| Cociente ApoB/A1 | | 0,3 – 1 | Paratohormona | pg/ml | 15 – 65 |
| Lipoproteína (a) | mg/dl | 0 – 30 | Fósforo | mg/dl | 2,3 – 4,7 |
| Homocisteína | μmol/l | 5 – 15 | | | |
| PCR ultrasensible | mg/L | 0 – 1,69 | | | |
| GOT | UI/L | 5 – 35 | | | |
| GPT | UI/L | 5 – 35 | | | |
| GGT | UI/L | 9 – 35 | | | |
| FA | UI/L | 40 – 150 | | | |
| LDH | UI/L | 125 – 243 | | | |

ANEXO II. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Número estudio:
INICIALES:
Número Historia:

Edad:
Sexo:

BASAL:

HTA (1/0):
DM tipo 2 (1/0):
SAHS (1/0):
Peso:

Datos analíticos basales (Anexo I)

Talla: IMC:

INTERVENCIÓN:

Fecha:
Longitud de asas:
Incidencias intraoperatorias:
Complicaciones postoperatorias:
Mortalidad (1/0):

Duración intervención:
Conversión (1/0):
Estancia:

AL AÑO DE LA CIRUGÍA:

HTA (1/0):
DM tipo 2 (1/0):
SAHS (1/0):
Peso:

Datos analíticos al año (Anexo I)

IMC: %SPP:

A 2-3 AÑOS DE LA CIRUGÍA:

HTA (1/0):
DM tipo 2 (1/0):
SAHS (1/0):
Peso:

Datos analíticos 2-3 años (Anexo I)

IMC: %SPP:

A 5 AÑOS DE LA CIRUGÍA:

HTA (1/0):
DM tipo 2 (1/0):
SAHS (1/0):
Peso:

Datos analíticos a 5 años (Anexo I)

IMC: %SPP:

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Mugüerza J, Martín Duce A. Obesidad: Concepto, clasificación y métodos de valoración. Epidemiología, Fisiopatología y etiología. En: Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 5-15.
- ² Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of Obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S1-8.
- ³ Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Clin Endocrinol Metabol.* 1999;13:1-11.
- ⁴ Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc).* 2003;120:608-12.
- ⁵ Catalá M, Girbes J, Bataller A. Estudio Valencia: Investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010. Valencia: Generalitat Valenciana; 2010. p 1-161.
- ⁶ Gutierrez-Fisac JL. Aumento de la prevalencia de obesidad en España. *Nutrición y Obesidad.* 1998;1:213-215.
- ⁷ Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD003641. doi: 10.1002/14651858. PubMed PMID: 19370590.
- ⁸ Farrell TM, Haggerty SP, Overby DW, Kohn GP, Richardson WS, Fanelli RD. Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2009;23:930-49.
- ⁹ Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso Español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc).* 1996;107:782-787.

- ¹⁰ Suñol X, Bombuy E, Mans E. La Obesidad como factor de riesgo. Enfermedades asociadas y complicaciones. En: Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 17-27.
- ¹¹ Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289:187-93.
- ¹² Dwyer J. Policy and healthy weight. *Am J Clin Nutr*. 1996;63 Suppl:S415-418.
- ¹³ Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-105.
- ¹⁴ Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med*. 2014 ;11:e1001673. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673. PubMed PMID: 25003901; PubMed Central PMCID: PMC4087039.
- ¹⁵ Foreyt J, Goodrick K. The ultimate triumph of obesity. *Lancet*. 1995;346:134-135.
- ¹⁶ Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-9.
- ¹⁷ Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
- ¹⁸ Stevens J, Cai J, Pamur ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *New Engl J Med*. 1998;338:1-7.

- ¹⁹ Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metabolism*. 1995;44:1-3.
- ²⁰ Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Documento Conjunto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Madrid: 1993; 43-44.
- ²¹ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2011;32:1769–1818.
- ²² Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:551-8.
- ²³ González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. *DYSIS-Spain Study*. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286-94.
- ²⁴ Cigollini M, Seidell JC, Targher G, Deslypere JP, Ellsinger BM, Charzewska J, et al. Fasting insulin in relation to components of the metabolic syndrome in european healthy men: the european fat distribution study. *Metabolism*. 1995;44:35-40.
- ²⁵ Terry RB, Wood PD, Haskell WL. Regional adiposity pattern in relation to lipids, lipoprotein cholesterol and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:191-199.
- ²⁶ Ferranini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism*. 1995;44:15-17.
- ²⁷ Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:1120-1125.

- ²⁸ Dowling HJ, Fried SK, Pi-Sunyer F. Insulin resistance in adipocytes of obese women: effects of body fat distribution and race. *Metabolism*. 1995;44:987-995.
- ²⁹ Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
- ³⁰ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
- ³¹ Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al; SCORE Investigators. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:304-14.
- ³² Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298:309–316.
- ³³ Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–423.
- ³⁴ Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, et al.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27:781-7.
- ³⁵ Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.

- ³⁶ Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- ³⁷ Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1–113.
- ³⁸ Solá E, Vayá A, Simó M, Hernández-Mijares A, Morillas C, España F, et al. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37:309-18.
- ³⁹ Vilarrasa Garcia N. Conceptos básicos sobre el metabolismo de los glúcidos. Nociones sobre el diagnóstico y tratamiento médico de la diabetes mellitus tipo 2. En: *Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica*. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 297-309.
- ⁴⁰ Depres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-957.
- ⁴¹ Herrera-Pombo JL. Obesidad y diabetes mellitus. *Av Diabetol*. 1998;14:135-145.
- ⁴² Walker M. Obesity, insulin resistance, and its link to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1995;44:18-20.
- ⁴³ Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339-52.

- ⁴⁴ De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance. A multifactorial syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194.
- ⁴⁵ North American Association for the study of Obesity and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *The practical Guide: Identification, evaluation, and Teratment of Overweight and Obesity in Adults*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2000. NIH publication 00-4084.
- ⁴⁶ Hamilton CC, Geil PB, Anderson JW. Management of obesity in diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 1992;18:407-10.
- ⁴⁷ Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull*. 1997;53:307-21.
- ⁴⁸ Sowers JR, Lester MA. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1999;22:14-20.
- ⁴⁹ Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119:10-6.
- ⁵⁰ Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest*. 1992;90:1323-7.
- ⁵¹ Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. 1990;322:223-8.
- ⁵² Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1999;341:240-6.

- ⁵³ Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103:253-9.
- ⁵⁴ Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992;340:925-9.
- ⁵⁵ Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*. 1997;46:1001-9.
- ⁵⁶ Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism*. 1996;45:947-50.
- ⁵⁷ Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279:32345-53.
- ⁵⁸ Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:603-8.
- ⁵⁹ Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140-2.
- ⁶⁰ Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:664-71.
- ⁶¹ Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function

from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

⁶² Hernández-Mijares A, Bañuls C, Bellod L, Jover A, Solá E, Morillas C, et al. Effect of weight loss on C3 and C4 components of complement in obese patients. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:503-9.

⁶³ International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Available from: <http://www.eatlas.idf.org/>.

⁶⁴ Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.

⁶⁵ Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26:917-932.

⁶⁶ Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.

⁶⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.

⁶⁸ Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263:2893-8.

⁶⁹ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

⁷⁰ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.

⁷¹ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33:11-61.

⁷² Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

⁷³ Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of the type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.

⁷⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.

⁷⁵ Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-430.

⁷⁶ Patel A, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.

⁷⁷ Chipkin SR, Goldberg RJ. Obesity surgery and diabetes: does a chance to cut mean a chance to cure? *Am J Med*. 2009;122:205-6.

⁷⁸ The effect of intensive treatment of diabetes on the development and

progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.

⁷⁹ 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.* 2014;24:487-519.

⁸⁰ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.

⁸¹ Haffner SM. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *Am J Med.* 2006;119 (5 Suppl 1):S3-9.

⁸² Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.

⁸³ Gade W, Schmit J, Collins M, Gade J. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Lab Sci.* 2010;23:51-61.

⁸⁴ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.

⁸⁵ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-62.

- ⁸⁶ Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-7.
- ⁸⁷ Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
- ⁸⁸ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
- ⁸⁹ Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:513948. doi: 10.1155/2010/513948. PubMed PMID: 20508843; PubMed Central PMCID: PMC2874930.
- ⁹⁰ E. Maury, S.M. Brichard. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cel Endocrinol* 2010;314:1–16.
- ⁹¹ J Gómez-Ambrosi, A Rodríguez, V Catalán. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Obes*. 2008;6:264-279.
- ⁹² Zulet MA, Puchau B, Navarro JC. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007;22:511-27.
- ⁹³ Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- ⁹⁴ Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.

- ⁹⁵ Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
- ⁹⁶ Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
- ⁹⁷ Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–1132.
- ⁹⁸ Cazzo E, de Felice Gallo F, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopathologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg*. 2014;24:666-8.
- ⁹⁹ Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004;40:475-83.
- ¹⁰⁰ Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1148-53.
- ¹⁰¹ Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142:711-725.
- ¹⁰² Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51:679-89.

- ¹⁰³ Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-6.
- ¹⁰⁴ Grandison GA, Angulo P. Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively? *Clin Liver Dis*. 2012;16:567-85.
- ¹⁰⁵ Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The importance of routine liver biopsy in diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in bariatric patients. *Obes Surg*. 2004;14:54-9.
- ¹⁰⁶ Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al.; European Association for Endoscopic Surgery. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2005;19:200-21.
- ¹⁰⁷ Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica (Declaración de Salamanca). *Cir Esp*. 2004;75:312-4.
- ¹⁰⁸ NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991;115:956-61.
- ¹⁰⁹ Kanaley JA, Andresen-Reid ML, Oenning LV, Kottke BA, Jensen MD. Differential health benefits of weight loss in upper-body and lower-body obese women. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:20-26.
- ¹¹⁰ León E, Benedi A, Calle AL. Eficacia de los programas conductuales para mantener a largo plazo la pérdida de peso de personas obesas con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología*. 1999;46:60-64.
- ¹¹¹ Ruiz PM, Ruiz PJ, Lobo A, Dourdil F. Obesidad mórbida: una aproximación a su personalidad y psicopatología. *Nutrición clínica*. 1995;15:42-48.

- ¹¹² Bond DS, Phelan S, Leahey TM, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:173-80.
- ¹¹³ Centre for Public Health Excellence at NICE (UK), National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Obesity: The Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2006 Dec. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63696/>
- ¹¹⁴ Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *Ann Surg*. 2004;240:416-24.
- ¹¹⁵ Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14:939-47.
- ¹¹⁶ Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100:201-4.
- ¹¹⁷ Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:653-62.
- ¹¹⁸ Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV. The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:26-32.
- ¹¹⁹ Craig BM, Tseng DS. Cost-effectiveness of gastric bypass for severe obesity. *Am J Med*. 2002;113:491-8.

- ¹²⁰ Sánchez Santos R, González Fernández S. Técnicas restrictivas: gastrectomía vertical. En: Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 109-120.
- ¹²¹ 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.* 2007;3:127–132.
- ¹²² 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. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 225-239.
- ¹²³ O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg.* 2006;16:1032-40.
- ¹²⁴ 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.* 2003;13:861-4.
- ¹²⁵ Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg.* 2005;15:1124-8.
- ¹²⁶ Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* 2010;252:319-24.
- ¹²⁷ Abou Rached A, Basile M, El Masri H. Gastric leaks post sleeve gastrectomy: Review of its prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13904-13910.
- ¹²⁸ Aurora AR, Khaitan L, Saber AA. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surg Endosc.* 2012;26:1509-15.

- ¹²⁹ Luján J, Frutos MD, Hernández Q, Valero G, Parrilla P. Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. a prospective study of 508 cases. *Cir Esp*. 2008;83:71-7.
- ¹³⁰ Frutos MD, Luján Monpeán J. Técnicas mixtas: Indicaciones y detalles técnicos. En: *Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica*. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 133-149.
- ¹³¹ Mason EE, Ito C. Graded gastric bypass. *World J Surg*. 1978;2:341-9
- ¹³² 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*. 2001;234:279-91.
- ¹³³ 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*. 2004;239:433-7.
- ¹³⁴ Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese. A prospective randomized study. *Ann Surg*. 1992;215:387-95.
- ¹³⁵ Pinkney JH, Sjöström CD, Gale EA. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet*. 2001;357:1357-9.
- ¹³⁶ 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*. 2009;122:248-256.
- ¹³⁷ Lubrano C, Mariani S, Badiali M, Cuzzolaro M, Barbaro G, Migliaccio S, et al. Metabolic or bariatric surgery? Long-term effects of malabsorptive vs restrictive bariatric techniques on body composition and cardiometabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1404-14.
- ¹³⁸ 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.* 2013;150:269-75.

¹³⁹ 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.* 2013;23:103-10.

¹⁴⁰ Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg.* 2006;93:210-5.

¹⁴¹ Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond).* 2009;33 Suppl 1:S33-40.

¹⁴² 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.* 2006;244:741-9.

¹⁴³ DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* 2008;22:2670-8.

¹⁴⁴ Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:724-37.

¹⁴⁵ Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;142:621-35.

¹⁴⁶ Resa JJ, Martínez M. Técnicas malabsortivas. Indicaciones y detalles técnicos. Derivación biliopancreática. En: *Fundamentos en Cirugía*

Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 151-158.

¹⁴⁷ Serra C, Baltasar A. Técnicas malabsortivas. Indicaciones y detalles técnicos. Cruce Duodenal. En: Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 159-167.

¹⁴⁸ Scopinaro N, Gianetta E, Pandolfo N, Anfossi A, Berretti B, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass. Proposal and preliminary experimental study of a new type of operation for the functional surgical treatment of obesity. *Minerva Chir.* 1976;31:560-6.

¹⁴⁹ Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66:618-20.

¹⁵⁰ Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Biron S: Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998;22:947-954.

¹⁵¹ Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15:408-416.

¹⁵² Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Pérez N. Mil operaciones bariátricas. *Cir Esp.* 2006;79:349-55.

¹⁵³ García-Oria M, Muros J. Evolución de las comorbilidades tras la cirugía bariátrica. En: Fundamentos en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Madrid: Asociación Española de Cirujanos; 2011. p. 267-279.

¹⁵⁴ Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* 2003;237:751-6.

¹⁵⁵ Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*. 2000;36:20-5.

¹⁵⁶ 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*. 2013;258:628-37.

¹⁵⁷ 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*. 2010;251:1049-55.

¹⁵⁸ Clark JM, Alkhuraishi AR, 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*. 2005;13:1180-6.

¹⁵⁹ Vargas V, Allende H, Lecube A, Salcedo MT, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, et al. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J Hepatol*. 2012;4:382-8.

¹⁶⁰ Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137:532-40.

¹⁶¹ Ortiz V, Ponce M, Fernández A, Martínez B, Ponce JL, Garrigues V, et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:696-700.

¹⁶² Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2002;16:1027-31.

¹⁶³ De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1091–1102.

¹⁶⁴ Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Impact of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:510–5.

¹⁶⁵ Davies DJ, Baxter JM, Baxter JN. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17:1150-8.

¹⁶⁶ Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, Czernichow S, Bouillot JL, Basdevant A. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab.* 2007;33:13-24.

¹⁶⁷ Ritz P, Becouarn G, Douay O, Sallé A, Topart P, Rohmer V. Gastric bypass is not associated with protein malnutrition in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2009;19:840-4

¹⁶⁸ Schweitzer DH, Posthuma EF. Prevention of vitamin and mineral deficiencies after bariatric surgery: evidence and algorithms. *Obes Surg.* 2008;18:1485-8.

¹⁶⁹ Von Drygalski A, Andris DA. Anemia after bariatric surgery: more than just iron deficiency. *Nutr Clin Pract.* 2009;24:217-26.

¹⁷⁰ Rhode BM, Shustik C, Christou NV, MacLean LD. Iron absorption and therapy after gastric bypass. *Obes Surg.* 1999;9:17-21.

¹⁷¹ Vargas-Ruiz AG, Hernández-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18:288-93.

- ¹⁷² Boylan LM, Sugerman HJ, Driskell JA. Vitamin E, vitamin B-6, vitamin B-12, and folate status of gastric bypass surgery patients. *J Am Diet Assoc.* 1988;88:579-85.
- ¹⁷³ Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson L, et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009;19:173-9.
- ¹⁷⁴ Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:444-9.
- ¹⁷⁵ Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int.* 2014;25:423-39.
- ¹⁷⁶ Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg.* 2008;18:220-4.
- ¹⁷⁷ Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Pérez A. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin North Am.* 2007;42:19-27.
- ¹⁷⁸ Clements RH, Yellumahanthi K, Wesley M, Ballem N, Bland KI. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency after laparoscopic gastric bypass. *Am Surg.* 2008;74:469-474.
- ¹⁷⁹ Alvarez A, Brodsky J, Lemmens HJ, Morton JM. *Morbid obesity: peri-operative management.* 2nd Ed. New York: Cambridge University Press; 2010.
- ¹⁸⁰ ASBS, SAGES. Guidelines for laparoscopic and open surgical treatment of morbid obesity. *Obes Surg.* 2000;10:378-9.
- ¹⁸¹ Martín Duce A, diez del Val I. *Guía de la cirugía de la Obesidad.* Asociación Española de Cirujanos (sección de obesidad mórbida). 1^a ed. Madrid: Editorial Aran; 2007.

- ¹⁸² Lujan J, Parrilla P. Selección del paciente candidato a cirugía bariátrica y preparación preoperatoria. *Cir Esp*. 2004;75:232-5.
- ¹⁸³ Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347-68.
- ¹⁸⁴ Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1691-8.
- ¹⁸⁵ Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2373-9.
- ¹⁸⁶ Alami RS, Morton JM, Schuster R, Lie J, Sanchez BR, Peters A, et al. Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass patients? A prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:141-5.
- ¹⁸⁷ Solomon H, Liu GY, Alami R, Morton J, Curet MJ. Benefits to patients choosing preoperative weight loss in gastric bypass surgery: new results of a randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2009;208:241-5.
- ¹⁸⁸ National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very low-calorie diets. *JAMA*. 1993;270:967-974.
- ¹⁸⁹ Pi-Sunyer FX. The role of very-low-calorie diets in obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:240-243.
- ¹⁹⁰ Morgan WD, Ryde SJS, Birks JL. Changes in total body nitrogen during weight reduction by very-low-calorie diets. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:262-264.
- ¹⁹¹ Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. Long-term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients. *JAMA*. 1990;264:707-711.

- ¹⁹² Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1851-8.
- ¹⁹³ Colossi FG, Casagrande DS, Chatkin R, Moretto M, Barhouch AS, Repetto G, et al. Need for multivitamin use in the postoperative period of gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18:187-91.
- ¹⁹⁴ Halverson JD, Koehler RE. Gastric bypass: analysis of weight loss and factors determining success. *Surgery.* 1981;90:446-55.
- ¹⁹⁵ 2004 ASBS Consensus Conference on Surgery for Severe Obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:297-381.
- ¹⁹⁶ Figuerola D. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En: Ferreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Doyma; 1992. p. 1877-1923.
- ¹⁹⁷ Segura R. Introducción al metabolismo de los principios inmediatos. En: Ferreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Doyma; 1992. p. 1771-1787.
- ¹⁹⁸ American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-1197.
- ¹⁹⁹ Haffner SM, Katz MS, Stern MP. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism.* 1988;37:683-8.
- ²⁰⁰ Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:283-7.
- ²⁰¹ Selby C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 1990;27:532-541.

- ²⁰² Engström G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgärde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes*. 2005;54:570-5.
- ²⁰³ Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, Cavrini G, Dapporto S, Ligabue A, et al.; Pianoro Study Group. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. *Diabetes Care*. 2007;30:2362-8.
- ²⁰⁴ Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1171-9.
- ²⁰⁵ Allain CC, Poon LS, Chan CGS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-475.
- ²⁰⁶ Bachorik PS. Measurement of total cholesterol, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol. *Clin Lab Med* 1989;9:61-72.
- ²⁰⁷ Gidez LI, Miler GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA. Separation and quantitation of subclasses of human HDL by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res*. 1982;23:1206-1223.
- ²⁰⁸ Finley PR, Schifman RB, Williams RJ, Lichti DA. Cholesterol in high-density lipoprotein: use of Mg^{2+} / dextran sulfate in its enzymic measurement. *Clin Chem*. 1978;24:931-933.
- ²⁰⁹ Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- ²¹⁰ Maciejko JJ, Levinson SS, Markyvech L, Smith MP, Blevins RD. New assay of apolipoproteins A-I and B by rate nephelometry evaluated. *Clin Cem*. 1987;33:2065-2069.

- ²¹¹ Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Dislipemia y obesidad. Documento de consenso. *Endocrinología*. 1998;45:235-263.
- ²¹² Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:650989. doi: 10.1155/2013/650989. PubMed PMID: 23484137; PubMed Central PMCID: PMC3591100.
- ²¹³ Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2008;117:176-84.
- ²¹⁴ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
- ²¹⁵ Cai A, Li L, Zhang Y, Mo Y, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Dis Markers*. 2013;35:551-9.
- ²¹⁶ Bermúdez V, Arráiz N, Aparicio D, Rojas E, Gotera D, Guerra X, et al. Lipoprotein(a): from molecules to therapeutics. *Am J Ther*. 2010;17:263-73.
- ²¹⁷ Gudnason V. Lipoprotein(a): a causal independent risk factor for coronary heart disease? *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:490-5.
- ²¹⁸ Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:496-507.

- ²¹⁹ Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1203-12.
- ²²⁰ Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation.* 2000;101:1506-11.
- ²²¹ Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA.* 1996;276:544-8.
- ²²² Bruguera M. Enfermedades Infiltrativas, metabólicas y hereditarias que afectan el hígado. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Doyma; 1992. p. 316-321.
- ²²³ Bordas JM, Teres J, Sánchez-Tapias JM. Enfermedades del hígado y de las vías biliares. Generalidades. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Doyma; 1992. p. 249-262.
- ²²⁴ Martínez-Valls JF, Mesejo A, Gimeno V. Malnutrición en el paciente hospitalizado. En: *Manual Básico de Nutrición Clínica y Dietética.* Valencia: Ed. Generalitat Valenciana; 2000. p. 15-39.
- ²²⁵ Correia MJ, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22:235-240.
- ²²⁶ Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr.* 2001;20:265-273.
- ²²⁷ Rozman C, Feliu E, Urbano-Ispizua A. Principios generales de la exploración del enfermo hematológico. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Doyma; 1992. p. 1588-1602.

- ²²⁸ Vives JLI, Aguilar i Bascompte JLj. Generalidades. La sangre y sus componentes. En: Ferreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Barcelona: Doyma; 1992. p. 1571-1581.
- ²²⁹ Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:681-7.
- ²³⁰ Boylan LM, Sugerman HJ, Driskell JA. Vitamin E, vitamin B-6, vitamin B-12, and folate status of gastric bypass surgery patients. *J Am Diet Assoc.* 1988;88:579-85.
- ²³¹ Hawkins Carranza F. Enfermedades de las glándulas paratiroides. En: Ferreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Barcelona: Doyma; 1992. p. 2053-2073.
- ²³² Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, et al. Complement factor 3 is associated with insulin resistance and with incident type 2 diabetes over a 7-year follow-up period: the CODAM Study. *Diabetes Care.* 2014;37:1900-9.
- ²³³ Hertle E, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD. Complement C3: an emerging risk factor in cardiometabolic disease. *Diabetologia.* 2012;55:881-4.
- ²³⁴ Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2014;14:483. doi: 10.1186/1471-2458-14-483. PubMed PMID: 24884526; PubMed Central PMCID: PMC4042131.
- ²³⁵ Solá Izquierdo E, Morillas Ariño C, Royo Taberner R, García Torres S, Núñez Tortajada A, Hernández Mijares A. Estudio del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con obesidad mórbida: influencia de la pérdida de peso. *Rev Clin Esp.* 2005;205:103-7.

- ²³⁶ Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Schultes B. Reduced circulating androgen levels after gastric bypass surgery in severely obese women. *Obes Surg.* 2013;23:602-7.
- ²³⁷ Kopp HP, Krzyzanowska K, Schernthaner GH, Kriwanek S, Schernthaner G. Relationship of androgens to insulin resistance and chronic inflammation in morbidly obese premenopausal women: studies before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2006;16:1214-20.
- ²³⁸ Calderón B, Galdón A, Calañas A, Peromingo R, Galindo J, García-Moreno F, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg.* 2014;24:1686-92.
- ²³⁹ Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:829-43.
- ²⁴⁰ Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis.* 2002;161:455-62.
- ²⁴¹ Alper CA, Johnson AM, Birtch AG, Moore FD. Human C3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. *Science.* 1969;163:286-288.
- ²⁴² Zimmer B, Hartung HP, Scharfenberger G, Bitter-Suermann P, Hadding U. Quantitative studies of the secretion of complement component C3 by resident, elicited and activated macrophages: comparison with C2, C4 and lysosomal enzyme release. *Eur J Immunol.* 1982;12:426-430.

- ²⁴³ Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem.* 1992;267:12736–41.
- ²⁴⁴ Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15:74–80.
- ²⁴⁵ Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5:377–383.
- ²⁴⁶ Unsworth DJ. Complement deficiency and disease. *J Clin Pathol.* 2008;61:1013-7
- ²⁴⁷ van Greevenbroek MM, Jacobs M, van der Kallen CJ, Vermeulen VM, Jansen EH, Schalkwijk CG, et al. The cross-sectional association between insulin resistance and circulating complement C3 is partly explained by plasma alanine aminotransferase, independent of central obesity and general inflammation (the CODAM study). *Eur J Clin Invest.* 2011;41:372-9.
- ²⁴⁸ Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol.* 2007;171:715-27.
- ²⁴⁹ Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2002;51:3499-504.
- ²⁵⁰ Rosoklija GB, Dwork AJ, Younger DS, Karlikaya G, Latov N, Hays AP. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2000;99:55-62.
- ²⁵¹ Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, Sangiorgi Z, Dormi A, Rovinetti C, et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med.* 1995;98:357–364.

- ²⁵² Hernández-Mijares A, Jarabo-Bueno MM, López-Ruiz A, Solá-Izquierdo E, Morillas-Ariño C, Martínez-Triguero ML. Levels of C3 in patients with severe, morbid and extreme obesity: its relationship to insulin resistance and different cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:927-32.
- ²⁵³ Hess K, Alzahrani SH, Mathai M, Schroeder V, Carter AM, Howell G, et al. A novel mechanism for hypofibrinolysis in diabetes: the role of complement C3. *Diabetologia*. 2012;55:1103-13.
- ²⁵⁴ Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, Dunky A, Rosen HR, Wolf H, et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:355-61.
- ²⁵⁵ Sakçak I, Avşar MF, Hamamci EO, Bostanoğlu S, Sonişik M, Bostanoğlu A, et al. Comparison of early and late changes in immunoglobulins and acute phase reactants after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with morbid obesity. *Obes Surg*. 2010;20:610-5.
- ²⁵⁶ Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*. 2003;52:1098-103.
- ²⁵⁷ Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1042-7.
- ²⁵⁸ Silvestre V, Ruano M, García-Lescún MC, Aguirregoicoa E, Criado L, Rodríguez A, et al. Obesidad mórbida, enfermedad de hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y cirugía bariátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22:602-6.

- ²⁵⁹ Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care*. 1994;17:372-5.
- ²⁶⁰ Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obes Surg*. 2014;24:522-8.
- ²⁶¹ Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*. 2012;35:1420-8.
- ²⁶² Lakdawala M, Shaikh S, Bandukwala S, Remedios C, Shah M, Bhasker AG. Roux-en-Y gastric bypass stands the test of time: 5-year results in low body mass index (30-35 kg/m²) Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:370-8.
- ²⁶³ 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*. 2003;238:467-85.
- ²⁶⁴ 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*. 2014;24:1835-42.
- ²⁶⁵ Aftab H, Risstad H, Søvik TT, Bernklev T, Hewitt S, Kristinsson JA, et al. Five-year outcome after gastric bypass for morbid obesity in a Norwegian cohort. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:71-8.
- ²⁶⁶ DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:249-53.

- ²⁶⁷ Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2011;12:257-72.
- ²⁶⁸ Laferrère B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond).* 2011;35 Suppl 3:S22-5.
- ²⁶⁹ Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg.* 2010;20:559-68.
- ²⁷⁰ 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.* 1990;39:1527-33.
- ²⁷¹ Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: Causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:965-71.
- ²⁷² Peeples LH, Carpenter JW, Israel RG, Barakat HA. Alterations in low-density lipoproteins in subjects with abdominal adiposity. *Metabolism.* 1989;38:1029-36.
- ²⁷³ Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006; 259:437–46.
- ²⁷⁴ The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993–2000.
- ²⁷⁵ Liting P, Guoping L, Zhenyue C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol : Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients. *Herz.* 2014. En prensa. PMID: 25374385.

- ²⁷⁶ Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026–33.
- ²⁷⁷ Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1355–63.
- ²⁷⁸ Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb J. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63 (suppl.): 445S-447S.
- ²⁷⁹ Purohit P. Cardiovascular diseases risk evaluation in newly diagnosed type-2 diabetics: An association of novel biomarkers apo proteins and C-peptide. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:1061-2.
- ²⁸⁰ Kim ST, Kim BJ, Lim DM, Song IG, Jung JH, Lee KW. Basal C-peptide level as a surrogate marker of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab J*. 2011;35:41-9.
- ²⁸¹ Samad F, Hester KD, Yang G, Hannun YA, Bielawski J. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes*. 2006;55:2579–87.
- ²⁸² Vessby B, Boberg M, Lindahl B, Lithell H, Thorén L, Werner I. Serum lipoprotein lipid and apolipoprotein concentrations in grossly obese patients before and after jejuno-ileal shunt operation. *Eur J Clin Invest*. 1981;11:49-54.
- ²⁸³ Goldberg RB, Weinberg RB, Landau RL. Changes in plasma apolipoproteins A-I, A-II, and B, and lipoprotein cholesterol after jejunoileal bypass. *Gastroenterology*. 1983;84:732-6.

- ²⁸⁴ Campos CT, Matts JP, Fitch LL, Speech JC, Long JM, Buchwald H. Lipoprotein modification achieved by partial ileal bypass: five-year results of The Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Surgery*. 1987;102:424-32.
- ²⁸⁵ Heneghan HM, Huang H, Kashyap SR, Gornik HL, McCullough AJ, Schauer PR, et al. Reduced cardiovascular risk after bariatric surgery is linked to plasma ceramides, apolipoprotein-B100, and ApoB100/A1 ratio. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:100-7.
- ²⁸⁶ Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ, Dallal GE, Horvath KV, Ai M, et al. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res*. 2010;51:2405-12.
- ²⁸⁷ Buffington CK, Cowan GS Jr, Smith H. Significant Changes in the Lipid-Lipoprotein Status of Premenopausal Morbidly Obese Females following Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 1994;4:328-335.
- ²⁸⁸ Kullberg J, Sundbom M, Haenni A, Freden S, Johansson L, Börnert P, et al. Gastric bypass promotes more lipid mobilization than a similar weight loss induced by low-calorie diet. *J Obes*. 2011;2011:959601. doi: 10.1155/2011/959601. PubMed PMID: 21197152; PubMed Central PMCID: PMC3010702.
- ²⁸⁹ Cachefo A, Boucher P, Dusserre E, Bouletreau P, Beylot M, Chambrier C. Stimulation of cholesterol synthesis and hepatic lipogenesis in patients with severe malabsorption. *J Lipid Res*. 2003; 44:1349–54.
- ²⁹⁰ Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2006;203:24-9.
- ²⁹¹ Brolin RE, Bradley LJ, Wilson AC, Cody RP. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:464-9.

- ²⁹² Corradini SG, Eramo A, Lubrano C, Spera G, Cornoldi A, Grossi A, et al. Comparison of changes in lipid profile after bilio-intestinal bypass and gastric banding in patients with morbid obesity. *Obes Surg.* 2005;15:367-77.
- ²⁹³ Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, Veronelli A, Masci E, Frigè F, et al. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity: differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care.* 2013;36:1443-7.
- ²⁹⁴ Gleysteen JJ, Barboriak JJ, Sasse EA. Sustained coronary-risk-factor reduction after gastric bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:774-8.
- ²⁹⁵ Jamal M, Wegner R, Heitshusen D, Liao J, Samuel I. Resolution of hyperlipidemia follows surgical weight loss in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery: a 6-year analysis of data. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:473-9.
- ²⁹⁶ Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004;12:1197–1211.
- ²⁹⁷ Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA.* 2003;290:932–940.
- ²⁹⁸ Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2011;12:282-9.
- ²⁹⁹ Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease – a causal association? A review. *Atherosclerosis.*2010;211:15–23.
- ³⁰⁰ Parhofer KG. [After bypass surgery nearly all lipids are in the normal range. However, Lp(a) is too high, what can be done?]. *MMW Fortschr Med.* 2011;153:22.

- ³⁰¹ Woodard GA, Peraza J, Bravo S, Toplosky L, Hernandez-Boussard T, Morton JM. One year improvements in cardiovascular risk factors: a comparative trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2010;20:578-82.
- ³⁰² Williams DB, Hagedorn JC, Lawson EH, Galanko JA, Safadi BY, Curet MJ, et al. Gastric bypass reduces biochemical cardiac risk factors. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:8-13.
- ³⁰³ Boman L, Ericson M. Lipoprotein A levels after intestinal bypass operation for morbid obesity. *Obes Surg.* 1997;7:125-7.
- ³⁰⁴ To VT, Hüttl TP, Lang R, Piotrowski K, Parhofer KG. Changes in body weight, glucose homeostasis, lipid profiles, and metabolic syndrome after restrictive bariatric surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120:547-52.
- ³⁰⁵ Ram E, Vishne T, Magazanik A, Harel G, Zaidman A, Ohana G, et al. Changes in blood lipid levels following silastic ring vertical gastroplasty. *Obes Surg.* 2007;17:1292-6.
- ³⁰⁶ Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, Bruckert E, Beucler I, Valsamides S, et al. Changes in lipoprotein(a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:153–157.
- ³⁰⁷ Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:219–230.
- ³⁰⁸ Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:613–621.
- ³⁰⁹ Borson-Chazot F, Harthe C, Teboul F, Labrousse F, Gaume C, Guadagnino L, et al. Occurrence of hyperhomocysteinemia 1 year after gastroplasty for severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:541-5.

- ³¹⁰ Sheu WH, Wu HS, Wang CW, Wan CJ, Lee WJ. Elevated plasma homocysteine concentrations six months after gastroplasty in morbidly obese subjects. *Intern Med.* 2001;40:584-8.
- ³¹¹ Aasheim ET, Elshorbagy AK, Diep LM, Søvik TT, Mala T, Valdivia-Garcia M, et al. Effect of bariatric surgery on sulphur amino acids and glutamate. *Br J Nutr.* 2011;106:432-40.
- ³¹² DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, Snyder-Cappione J, Carr JD, Nersesova YR, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:5133-8.
- ³¹³ Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Denis GV. The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point. *Immunol Rev.* 2012;249:253–275.
- ³¹⁴ Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:1210–1229.
- ³¹⁵ Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5:377–383.
- ³¹⁶ Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972–978.
- ³¹⁷ Devaraj S, Singh U, Human JI. C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:182–189.
- ³¹⁸ Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin.* 2003;21:315–325.

- ³¹⁹ Abi-Saleh B, Iskandar SB, Elgharib N, Cohen MV. C-reactive protein: the harbinger of cardiovascular diseases. *South Med J*. 2008;101:525-33.
- ³²⁰ Mosca L. C-reactive protein – to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002;347:1615–1617.
- ³²¹ Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ*. 2005;172:1199-209.
- ³²² Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38.
- ³²³ Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
- ³²⁴ 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*. 2012;22:950-5.
- ³²⁵ Gebhart A, Young M, Villamere J, Shih A, Nguyen NT. Changes in high-sensitivity C-reactive protein levels after laparoscopic gastric stapling procedures versus laparoscopic gastric banding. *Am Surg*. 2014;80:1044-8.
- ³²⁶ Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:1251-5.
- ³²⁷ Agrawal V, Krause KR, Chengelis DL, Zalesin KC, Rocher LL, McCullough PA. Relation between degree of weight loss after bariatric

surgery and reduction in albuminuria and C-reactive protein. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:20-6.

³²⁸ Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM, et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia.* 2008;51:1901-11.

³²⁹ Montecucco F, Lenglet S, Quercioli A, Burger F, Thomas A, Lauer E, et al. Gastric bypass in morbid obese patients is associated with reduction in adipose tissue inflammation via N-oleoylethanolamide (OEA)-mediated pathways. *Thromb Haemost.* 2014;113. PubMed PMID: 25413674.

³³⁰ Zagorski SM, Papa NN, Chung MH. The effect of weight loss after gastric bypass on C-reactive protein levels. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:81-5.

³³¹ 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;9:381-9.

³³² 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.* 2013;101:50-6.

³³³ Frige F, Laneri M, Veronelli A, Folli F, Paganelli M, Vedani P, et al. Bariatric surgery in obesity: changes of glucose and lipid metabolism correlate with changes of fat mass. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:198-204.

³³⁴ Coupaye M, Rivière P, Breuil MC, Castel B, Bogard C, Dupré T, et al. Comparison of nutritional status during the first year after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24:276-83.

- ³³⁵ Kim MK, Kim W, Kwon HS, Baek KH, Kim EK, Song KH. Effects of bariatric surgery on metabolic and nutritional parameters in severely obese Korean patients with type 2 diabetes: A prospective 2-year follow up. *J Diabetes Investig.* 2014;5:221-7.
- ³³⁶ De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci.* 2005;329:57-61.
- ³³⁷ Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, Gislason H. Gastric Bypass with Long Alimentary Limb or Long Pancreato-Biliary Limb-Long-Term Results on Weight Loss, Resolution of Co-morbidities and Metabolic Parameters. *Obes Surg.* 2014;24:1595-602.
- ³³⁸ Kellum JM, Chikunguwo SM, Maher JW, Wolfe LG, Sugerman HJ. Long-term results of malabsorptive distal Roux-en-Y gastric bypass in superobese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:189-93.
- ³³⁹ Skroubis G, Kouri N, Mead N, Kalfarentzos F. Long-term results of a prospective comparison of Roux-en-Y gastric bypass versus a variant of biliopancreatic diversion in a non-superobese population (BMI 35-50 kg/m²). *Obes Surg.* 2014;24:197-204.
- ³⁴⁰ Brolin RE, Gorman RC, Milgrim LM, Kenler HA. Multivitamin prophylaxis in prevention of post-gastric bypass vitamin and mineral deficiencies. *Int J Obes.* 1991;15:661-667
- ³⁴¹ Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:897-907.
- ³⁴² Purnell JQ, Selzer F, Smith MD, Berk PD, Courcoulas AP, Inabnet WB, et al.; LABS Research Group. Metabolic syndrome prevalence and associations in a bariatric surgery cohort from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12:86-94.

- ³⁴³ Gracia-Solanas JA, Elia M, Aguilera V, Ramirez JM, Martínez J, Bielsa MA, et al. Metabolic syndrome after bariatric surgery. Results depending on the technique performed. *Obes Surg*. 2011;21:179-85.
- ³⁴⁴ Iannelli A, Anty R, Piche T, Dahman M, Gual P, Tran A, et al. Impact of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance in super versus morbidly obese women. *Obes Surg*. 2009;19:577-82.
- ³⁴⁵ Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
- ³⁴⁶ Våge V, Berstad A, Solhaug JH, Viste A. Cardiovascular risk factors in obese patients treated with jejunoileal bypass operation: a 25-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:90-5.
- ³⁴⁷ Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association, diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
- ³⁴⁸ Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50:1499–1504.
- ³⁴⁹ Bluher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21:38–43.
- ³⁵⁰ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–239.
- ³⁵¹ Shea JL, Randell EW, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:624-30.

- ³⁵² Wildman RP, Muntner P, Reynolds K *et al.* The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168:1617–1624.
- ³⁵³ Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, *et al.* Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2906-12.
- ³⁵⁴ Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab.* 2008;34:183–184.
- ³⁵⁵ Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, *et al.* Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609–1616.
- ³⁵⁶ Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res.* 2005;13:1116–1122.
- ³⁵⁷ Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia.* 2008;51:1752–1754.
- ³⁵⁸ Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33:1957–1959.
- ³⁵⁹ Denis GV, Hamilton JA. Healthy obese persons: how can they be identified and do metabolic profiles stratify risk? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:369-76.
- ³⁶⁰ Shargorodsky M, Fleed A, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding

on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1632-8.

³⁶¹ Prevot F, Verhaeghe P, Pequignot A, Rebibo L, Cosse C, Dhahri A, et al. Two lessons from a 5-year follow-up study of laparoscopic sleeve gastrectomy: persistent, relevant weight loss and a short surgical learning curve. *Surgery*. 2014;155:292-9.

³⁶² Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Orellana-Gavaldà JM, Hernández M, et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23:1790-8.

³⁶³ Hernández-Martínez J, Calvo-Ros MÁ. Gastric by-pass with fixed 230-cm-long common limb and variable alimentary and biliopancreatic limbs in morbid obesity. *Obes Surg*. 2011;21:1879-86.

³⁶⁴ Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20% complication related to PYY. *Nutrition*. 2008;24:832-42.

³⁶⁵ Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg*. 2008;18:648-51.

³⁶⁶ Dallal RM, Hatalski A, Trang A, Chernoff A. Longitudinal analysis of cardiovascular parameters after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8:703-9.

³⁶⁷ Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One*. 2008;3:e3547. doi: 10.1371/journal.pone.0003547. PubMed PMID: 18958176; PubMed Central PMCID: PMC2570219.

³⁶⁸ Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:308-18.

- ³⁶⁹ Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002;165:179-84.
- ³⁷⁰ Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*. 2000;355:2181-2.
- ³⁷¹ Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004;291:711-7.
- ³⁷² Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett*. 1995;82-83:969-74.
- ³⁷³ Houshyar KS, Lüdtke R, Dobos GJ, Kalus U, Broecker-Preuss M, Rampp T, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2012;10:54. doi: 10.1186/1741-7015-10-54. PubMed PMID: 22647517; PubMed Central PMCID: PMC3386865.
- ³⁷⁴ Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012;35:2521-6.
- ³⁷⁵ Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, et al. DESIR Study Group. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007;30:1795-801.
- ³⁷⁶ Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol*. 1995;141:1128-41.

³⁷⁷ Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7:477-84.

³⁷⁸ Aminian A, Daigle CR, Romero-Talamás H, Kashyap SR, Kirwan JP, Brethauer SA, et al. Risk prediction of complications of metabolic syndrome before and 6 years after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:576-82.

³⁷⁹ Rand CS, Macgregor AM. Morbidly obese patients' perceptions of social discrimination before and after surgery for obesity. *South Med J.* 1990;83:1390-5.

³⁸⁰ van Gemert WG, Adang EM, Greve JW, Soeters PB. Quality of life assessment of morbidly obese patients: effect of weight-reducing surgery. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:197-201.

³⁸¹ Dymek MP, le Grange D, Neven K, Alverdy J. Quality of life and psychosocial adjustment in patients after Roux-en-Y gastric bypass: a brief report. *Obes Surg.* 2001;11:32-9.