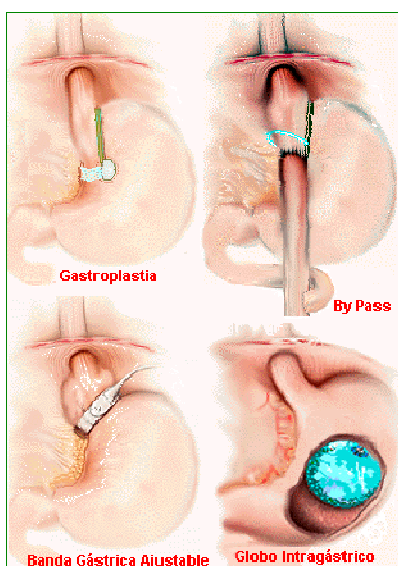


Área de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA. CARACTERIZACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A} GASTROINTESTINALES EN OBESIDAD MÓRBIDA.



Manuel Ruiz López
Julio, 2010

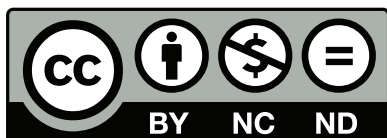
Directora:
Inmaculada Bellido Estevez



SPICUM
servicio de publicaciones

AUTOR: Manuel Ruiz López

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Inmaculada Bellido Estevez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifica que:

D. Manuel Ruiz López ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. Caracterización de los receptores 5-HT_{1A} gastrointestinales en obesidad mórbida” bajo mi dirección, planificación y supervisión. Así como que ha sido preparada para su lectura y defensa.

Lo que firmo en Málaga a 16 de Julio de 2010.

Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estevez

Dedicatoria.

A mi familia y mis amigos.
Por el tiempo que no he podido estar con ellos.

“Es justamente la posibilidad de realizar un sueño lo que hace que la vida sea interesante...cuando quieres algo, todo el Universo conspira para que realices tu deseo.”

El Alquimista.
Paulo Coelho.

AGRADECIMIENTOS

Realizar los agradecimientos al final de una tesis siempre tiene el riesgo de olvidar a personas importantes, por el tiempo transcurrido desde el inicio de la misma.

En mi caso hace unos 12 años, cuando aún era residente de medicina de familia, empecé la primera tesis, fueron varias en aquel momento las que intenté. Tengo que recordar aquí la paciencia del **Dr. Méndez** y de su esposa por las innumerables llamadas que soportaron hasta desistir de aquellas primeras tesis, así como a la **Dra. Santos** por su ayuda.

Posteriormente, ya de residente de cirugía general y digestiva, he de agradecer especialmente al **Dr. Bondía** que me instara a realizar la presente tesis junto a la increíble ayuda de la **Dra. Bellido. Gracias Inma.**

Por supuesto, he de agradecer también el trabajo del **Dr. Gallego** y del personal del quirófano de cirugía bariátrica por su ayuda en recoger las muestras, al personal de laboratorio por ceder las instalaciones de forma desinteresada y los compañeros del servicio de endocrino, en especial al **Dr. García Arnés**, por facilitarme la recogida de datos de las historias de los pacientes.

También quería agradecer a los compañeros **Drs. Mera y González Poveda** por animarme en la recta final de este trabajo.

Finalmente, gracias al **Dr. Santoyo** y al resto de compañeros de servicio por su apoyo.

No puedo acabar esta nota de agradecimientos sin recordar de nuevo lo importante que ha sido **mi familia** durante todo este tiempo.

**Un abrazo a todos.
Manuel Ruiz López**

RESUMEN

Estudios recientes han mostrado una relación entre obesidad y la aparición de síntomas gastrointestinales: pirosis, regurgitación, hernia de hiato, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), dispepsia y síntomas del dolor abdominal.

Objetivos: 1. Determinar las características generales y de la función gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. 2. Caracterizar los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal (FML-GI) de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica comparándolos con un grupo de control de pacientes sometidos a resección gastrointestinal por patología cancerosa sin sintomatología gastrointestinal.

Material y métodos: Hemos analizado las características antropológicas, clínicas y quirúrgicas de 155 pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica, y hemos cuantificado los síntomas digestivos que presentaban. Hemos caracterizado los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (experimentos de saturación con ³H8-OH-DPAT) de muestras de FML-GI obtenidas de los by-pass gástrico proximal laparoscópico (n=26) comparándolos con las obtenidas del margen de seguridad sano de resecciones gastrointestinales de pacientes cancerosos sin sintomatología gastrointestinal (n=29).

Resultados: Los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se caracterizan por ser mujer (un 69%), de edad media 40 años, carentes de antecedentes personales de patología relevantes, con pesos preoperatorio medios de 132 kg e índice de masa corporal de 49 kg/m² y del tipo gran comedor. Mayoritariamente (un 65,8%) presentan comorbilidades como HTA (45,2%), diabetes mellitus (21,4%), apnea del sueño (15,5%), osteoartrosis (11%) e hipotiroidismo (6,5%). Fueron sometidos a anestesia general, e intervenidos por by-pass gástrico proximal laparoscópico (un 57,4%) y a laparoscopia en banda ajustable (un 42,6%). Tiempo medio de intervención 1,85 horas y estancia media hospitalaria 4 días. Las complicaciones periquirúrgicas que requirieron el reingreso de los pacientes (un 9%) fueron atelectasias (2,5%), sangrado por el drenaje (1,9%) y fistula postoperatoria (1,3%). Las complicaciones durante el primer mes de seguimiento fueron de tipo infeccioso y relacionadas con la herida, y afectaron a una cuarta parte de los pacientes. Las complicaciones se redujeron progresivamente a lo largo del seguimiento de un 26,5% (1^{er} mes) a un 19,3% (12 meses de seguimiento). Al final del seguimiento las complicaciones fueron la inclusión de la banda y el desarrollo de anemia. El by-pass gástrico proximal laparoscópico presentó mejores resultados que la banda gástrica ajustable laparoscópica: i) reduciendo en mayor proporción el índice de masa corporal; ii) consiguiendo mejor control de los parámetros de control físico y analítico al año de seguimiento: hemoglobina glicosilada (reducción 42,3%), albúmina (reducción 32,4%), triglicéridos (reducción 27,7%), y presión arterial sistólica (reducción 8,39%). La sintomatología digestiva se registró en más de la mitad de los pacientes con obesidad mórbida (58,4%): dispepsia (33,9%), pirosis (24%), regurgitación (17,5%) y ERGE (10,2%). La proporción de pacientes que presentaron el evento adverso combinado ERGE+pirosis+regurgitación fue de un 51,7%.

Conclusión: La sintomatología gastrointestinal del tipo dispepsia, reflujo, pirosis y enfermedad por reflujo gastroesofágico asociados con la obesidad mórbida podría estar relacionada con la regulación a la alta de los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto y generalidades.	2
1.1.1. Prevalencia.	3
1.1.2. Definición.	9
1.1.3. La obesidad además un problema económico.	10
1.2. Clasificación según distribución de la grasa corporal.	12
1.3. Mortalidad y morbilidad asociada a obesidad.	12
1.4. Patogenia de la obesidad.	17
1.4.1. Regulación de los depósitos de energía.	18
1.4.2. Patrón de alimentación y conducta alimentaria en la patogénesis de la obesidad.	19
1.4.3. Actividad física y peso corporal.	21
1.4.4. Factores de riesgo de ganancia de peso.	22
1.4.5. Endocrinopatías y patologías genéticas asociadas a obesidad.	23
1.5. Evaluación del paciente obeso.	23
1.6. Tratamiento de la obesidad. Planteamiento general.	25
1.7. Dietoterapia.	27
1.8. Ejercicio físico en el tratamiento de la obesidad.	28
1.9. Terapia conductual en obesidad.	30
1.10. Farmacoterapia de la obesidad.	30
1.10.1. Sibutramina.	33
1.10.2. Orlistat y otros fármacos que interfieren la absorción ó el metabolismo de los nutrientes.	34
1.10.3. Fármacos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Fluoxetina y Sertralina.	36
1.10.4. Efedrina y Cafeína.	37
1.10.5. Rimonabant.	38
1.10.6. Productos dietéticos.	41
1.10.7. Características de los ensayos clínicos sobre fármacos antiobesidad. Fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos.	41
1.10.8. Nuevos fármacos antiobesidad que actualmente se encuentran en ensayos clínicos.	44
1.10.9. Futuro del tratamiento de la obesidad.	44
1.10.10. Fármacos de uso no aceptado para el tratamiento de la obesidad.	48
1.10.11. Fármacos sin fundamento científico.	49
1.11. Cirugía gastrointestinal en obesidad.	50
1.11.1. Técnicas restrictivas.	52
1.11.2. Técnicas mixtas de predominio restrictivo.	55
1.11.3. Técnicas mixtas de predominio malabsortivo.	58
1.11.4. Resultados.	60
1.11.5. Líneas de investigación en cirugía metabólica.	75
1.12. Tratamientos alternativos a la cirugía.	79
1.13. Tratamiento perioperatorio.	79

1.14. Indicadores de calidad de la cirugía bariátrica.	80
1.15. Bases moleculares y receptores serotoninérgicos en la obesidad.	81
1.15.1. Sistema nervioso entérico, motilidad y neurotransmisores.	81
1.15.2. Origen, síntesis y metabolismo de la serotonina.	82
1.16. Planteamiento general de la hipótesis de trabajo.	86
1.16.1. Hipótesis de trabajo.	90
2. OBJETIVOS	91
3. MATERIAL Y METODOS	93
3.1. Caracterización de los pacientes quirúrgicos.	93
3.2. Criterios de inclusión y de exclusión.	94
3.3. Variables y datos recogidos.	94
3.4. Caracterización de los receptores 5-HT _{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal.	95
3.5. Análisis estadístico.	98
4. RESULTADOS	99
4.1. Análisis descriptivo de la población con obesidad mórbida	99
4.2. Comparación entre la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.	138
4.3. Caracterización de los receptores 5-HT _{1A} gastrointestinales en las dos poblaciones, pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y pacientes con patología cancerosa gastrointestinal sometidos a cirugía de resección gastrointestinal.	148
5. DISCUSIÓN	153
5.1. Determinar las características generales y de la función gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.	153
5.2. Caracterizar los receptores 5-HT _{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica comparándolos con un grupo de control integrado por pacientes sin sintomatología gastrointestinal y sometidos a resección gastrointestinal por patología tumoral a nivel gastrointestinal.	159
5.3. Limitaciones del estudio.	172
5.4. Posibilidades de futuro.	172
6. CONCLUSIONES	173
7. DICCIONARIO DE SIGLAS	175
8. BIBLIOGRAFÍA	177
9. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS	201

1. INTRODUCCION

La sociedad en que vivimos es un mundo de imágenes en el que la expresión “una imagen vale más que mil palabras”, es fundamental y nos permite explicarnos muchas conductas desarrolladas por los humanos, sobre todo en los que se refiere al entendimiento del aspecto físico tan variado de las personas.

En el siglo XVII, el de Oro de nuestras letras, Miguel de Cervantes describió unos tipos de su perimundo que son de sobra conocidos y que forman parte del inconsciente colectivo de nuestra cultura picaresca, satírica y burlona. Describió dos tipos de individuos contrapuestos en su físico: Don Quijote, alto, avellanado (moreno terroso peninsular), enjuto (flaco de carnes) y Sancho Panza: bajo y gordezuelo. ¿Cómo nos imaginamos a sus mujeres: Dulcinea, Teresa Panza y su hija Panchica? Puede quedar en la mente de todos.

Es de suma importancia la respuesta que nos hayamos dado ya que estas ideas preconcebidas condicionan las actitudes propias ante el aspecto físico de las personas con quienes nos relacionamos. Nos quedaría saber si hay diferencias en función del sexo, etnia y cultura entre otras variables. Si hubiera que usar un logotipo de la tipología cervantina nos quedaríamos con las dos primeras letras de logotipo: “lo”, unos creceríamos quijotesicamente y otros de forma sanchopanzista.

Quienes no se dedican al área sanitaria no tienen la obligación de conocer la clasificación biotipológica con los tipos humanos de asténico, atlético, pícnico y leptosómico de Ernst Kretschmer. Este psiquiatra alemán nacido en 1888 y autor de “Constitución y carácter”, aunque no podemos confirmarlo, creemos que conocía El Quijote e intentó correlacionar actitudes morales o conductuales con el aspecto físico.

Los judíos ponían nombres a sus gentes por los oficios o el aspecto por lo que deducimos que en una sociedad rural no era obeso quien quería, “había que poder serlo” y algunas familias eran obesas y seguimos, unos más que otros, con dicha tendencia desde hace siglos.

Desde el punto de vista evolutivo la genética moderna postula que los humanos actuales procedemos de las selvas africanas y de dos tipos bien diferenciados: unos muy altos y otros muy bajos. Llegados a este punto podríamos puntualizar que los humanos crecemos o delgadamente y hacia el cielo (“l”) u obesos (“o”) y hacia los vecinos o en formas intermedias aprovechando todas las permutaciones posibles del cruce biológico de las familias de las que procedemos. El medio que nos sustenta, algo aportará al crecimiento, y en esta relación sujeto-medio en que nos movemos empieza el juego. Llegar a consensuar quién es alto o bajo, quién es flaco o gordo nos ha llevado tiempo ya que la subjetividad tiene mucho que decir de cómo se perciben tales formas. Y, de hecho, si se revisa la historia los cánones de belleza han cambiado muchos a lo largo de los siglos. Afortunadamente, en nuestros días serán los criterios de salud física y mental los que determinen en el presente y futuro inmediato de dichas percepciones.

Cualquier libro que se precie, y toque el tema de los trastornos de la conducta alimentaria, suele empezar por la anorexia mental, sigue con la bulimia y acaba con la obesidad, sin embargo consideran importantes enfermedades a las dos primeras por su carácter de patología psiquiátrica, pero no destacan la obesidad como patología mucho más frecuente, como un importante problema de Salud Pública, aunque en principio carezca de afectación psiquiátrica.

Debemos redefinir y reconducir estos conceptos lo antes posible con acciones políticas, legales, laborales, arquitectónicas, y sobre todo educativas y sanitarias.

Al menos tres autores españoles han publicado libros de gran importancia y calidad sobre Trastornos de la Alimentación: Vicente José Turón Gil (Turón et al., 1997), Alfonso Chinchilla Moreno (Chinchilla et al., 1994) e Inmaculada de la Serna de Pedro (de la Serna et al. 1998). En los próximos años sin duda, la publicación sobre estos temas alcanzará una gran relevancia.

La obesidad es un problema mayor de salud pública en muchos países desarrollados y en vías de desarrollo debido a (American Gastroenterological Association Medical Position Statement, 2002):

- 1) Su prevalencia creciente.
- 2) Su relación causal con serias enfermedades médicas.
- 3) Las consecuencias económicas (gastos asistenciales, pérdida de productividad laboral, etc).

El incremento espectacular en la prevalencia de esta enfermedad no puede justificarse en base a alteraciones genéticas poblacionales y si, en cambio, en especial en los países industrializados, debe relacionarse con la existencia de determinados cambios ambientales o de comportamiento en las sociedades actuales.

Como otras enfermedades metabólicas, se etiqueta a la obesidad como una patología de la civilización, cuya aparición sería el resultado de la discordancia existente entre la herencia genética, la actividad física y la ingesta calórica. Bajo esta perspectiva estaría fuera de toda duda que cualquier tratamiento para la obesidad debería considerar la modificación de alguno de los vértices de este triángulo causal. No obstante la aproximación práctica a este punto de vista teórica es harto difícil y en pocas ocasiones puede afirmarse que se logra la curación “ad integrum” de la enfermedad. En la mayoría de veces el tratamiento es paliativo y la enfermedad se cronifica (Gomis et al., 2004).

1.1. Concepto y generalidades

La obesidad es una enfermedad grave. Y esta gravedad esta en parte ligada al impacto que la obesidad tiene sobre otras enfermedades, en especial sobre la cardiovasculares y respiratorias. No obstante el impacto que tiene la obesidad sobre otras enfermedades graves se modifica cuando el paciente que la sufre es capaz de lograr con tratamiento dietético y/o farmacológico pérdidas de peso que no van más allá del 5%. Esto matiza el impacto de nuestras intervenciones terapéuticas y nos da argumentos para defender estrategias terapéuticas, que si bien no logran la curación

total de la enfermedad, son capaces de detener la progresión de sus complicaciones (Goldstein et al., 1992; Hormiguera et al., 1998).

1.1.1. Prevalencia.

La obesidad es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente en todos los grupos de edad, y tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (OMS, 1997), lo que indica que las estrategias empleadas hasta el momento actual no son efectivas. Este hecho hace que se acuñe el término de epidemia del siglo XXI en su definición, y que sea reconocida como una enfermedad social. Hoy en día es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos situada entre el tabaco (la causa más frecuente) y el abuso del alcohol (Mokdad et al., 2004). La OMS compara el problema al del tabaquismo y parece que considera válidas, y propone armas y técnicas de intervención, similares para combatirlo. “La grasa se ha convertido en el nuevo tabaco”, afirmaba Mervin Deitel en un editorial de Obesity Surgery (Deitel et al., 2003)

La OMS reconoce a la obesidad como una epidemia global y un grave problema de salud pública que ha venido a reemplazar los clásicos problemas sanitarios como la malnutrición o las enfermedades infecciosas (OMS 2000). En el momento actual se estima que, en el mundo, 250 millones de adultos son obesos y muchos más presentan sobrepeso. Los datos de 1999 del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indicaban que aproximadamente el 61% de los adultos americanos tenían sobrepeso u obesidad (NIH, 2001).

La situación en Europa, y en España en particular, no es muy diferente, oscilando las cifras de obesidad entre un 10 y un 25%. La prevalencia de obesidad en la población adulta española entre 25 y 64 años, de acuerdo a los resultados del estudio DORICA (Aranceta et al., 2005), se estima en un 15,5%, con una prevalencia más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%), registrándose una mayor proporción de obesos en las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias. El 0,79% de los hombres y el 3,1% de las mujeres entre 25 y 60 años presentan una obesidad tipo II (IMC 35-39) y el 0,3% de los varones y el 0,9% de las mujeres una obesidad mórbida (IMC 40 kg/m²). El estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) ha puesto de manifiesto un incremento del 34,5% en la prevalencia de obesidad en 14 años, pasando de un 17,4% en 1992 a un 24% en 2006 (Rubio et al., 2006). Estos datos concuerdan con los obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud con registros de peso y talla autorreferidos, en la que se describe un incremento absoluto de un 6% en las tasas de obesidad en 14 años de evolución (de un 7,7% en 1987 a un 13,6% en 2001) (Gutiérrez-Fisac et al., 2005). Por las connotaciones terapéuticas que conlleva la aproximación a la obesidad mórbida, merece la pena resaltar la elevada prevalencia de este segmento de obesidad en las regiones de Canarias, Sur y Este de la península (SEEDO, 2007).

Para la población mayor de 65 años se estima una prevalencia de obesidad del 35%; 30,9% en hombres y 39,8% en mujeres. Esta prevalencia es mayor (36%) en el caso de población anciana no institucionalizada (Gutiérrez-Fisac et al., 2004) que en ancianos institucionalizados (21%) (Aranceta et al., 2004).

En la mayoría de estudios realizados en adultos en España la prevalencia de obesidad es más elevada en el subgrupo femenino y aumenta a medida que avanza la edad, especialmente en las mujeres con menor nivel de instrucción (Aranceta et al., 2001, Gutiérrez-Fisac et al., 2002).

También en edades infanto-juveniles se ha detectado un incremento significativo de la obesidad, especialmente en los últimos 30 años, en los que las cifras se han triplicado. En población escolar, la prevalencia de obesidad (+2 desviaciones sobre mediana peso/talla), aumentó entre 1987 y 2000 de 6,5 a 17% en niños y de 7,8 a 18,6% en niñas. En poblaciones urbanas mayores de 10 años, la prevalencia de obesidad aumentó de 5 a 17% en niñas y de 4% a 13% en niños entre 1986 y 1994 (Albala et al., 2000).

En la población infantil y juvenil española (2-24 años), de acuerdo a los resultados del estudio enKid (Serra Majen et al., 2003), la prevalencia de obesidad se estima en un 13,9% y el sobrepeso en un 12,4%. En conjunto, sobrepeso y obesidad suponen el 26,3%. La obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%). En el grupo de varones, las tasas más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años. En las chicas, las tasas de prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 9 años.

Los resultados del estudio enKid han puesto de manifiesto que la obesidad en la población española en edad infantil y juvenil está adquiriendo dimensiones que merecen una atención especial. La prevalencia de obesidad según este estudio es más importante en la población en edad escolar, especialmente en los años que preceden al brote puberal. El consumo elevado de productos de bollería industrial y otros alimentos ricos en grasas, el bajo consumo de frutas y verduras y un estilo de vida sedentario (ver televisión más de 3 horas/día) se han identificado como factores determinantes de la obesidad en este grupo de edad (Aranceta et al., 2001).

Entre los factores que influyen en una mayor prevalencia de obesidad destacan, por un lado, los ligados al estilo de vida: mayor sedentarismo, menor consumo de frutas y verduras, así como el incremento del aporte calórico a expensas de grasas o de alcohol. De otra parte, la multiparidad, un bajo nivel socioeconómico y cultural, y residir en las comunidades autónomas del sureste del país, Canarias y del noroeste (Aranceta et al., 2005) son factores asociados a una prevalencia superior de obesidad en comparación con el resto.

El análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud (Gutiérrez Fisac et al., 2005) refleja un aumento en la prevalencia de obesidad más acusado en las personas con menor nivel educativo. El incremento absoluto fue mayor en los individuos con nivel de estudios bajo, en los que la obesidad pasó del 8,9 y el 10,7% en 1987 al 18,1 y el 20,5% en 2001 en hombres y mujeres, respectivamente. En los individuos con nivel alto de estudios, la prevalencia de obesidad pasó del 4,4 y el 3,7% en 1987 al 9,2 y al 6,1% en 2001 en hombres y mujeres, respectivamente. Estos datos son concordantes con los observados en los estudios de seguimiento realizados en población adulta de algunas comunidades autónomas, como Cataluña (ENCAT-II) y País Vasco (EINUT-II) basados en mediciones individuales de peso y talla. En población adulta, la prevalencia de

obesidad en España se sitúa en un punto intermedio entre los países del norte de Europa, Francia y Australia que presentan las tasas más bajas de obesidad, y EE.UU y los países del Este europeo, que presentan actualmente las mayores prevalencias. Debido a estas cifras, el Ministerio de Sanidad y Consumo considera a la obesidad como una de las prioridades en salud pública.

Es una realidad que en los últimos 50 años el aumento creciente y constante del número de obesos haya hecho que la obesidad, más que el hambre, se haya convertido en la causa más común de malnutrición en el mundo (“tenemos un problema y va a peor” M. Deitel, editor de *Obesity Surgery*, 2003).

En las tablas publicadas por la *Metropolitan Insurance Company* de Nueva York, en 1983, los pesos “ideales” para la supervivencia eran ya superiores a los que eran considerados solamente como pesos “deseables” en 1950. Esto fue atribuido entonces al aumento de la masa muscular debido a la moda de hacer ejercicio físico. Sin embargo, han pasado unas décadas y continuamos perdiendo la batalla.

En mayo de 2002, en la 55 Asamblea Mundial de la Salud, más de 80 naciones asistentes en colaboración con representantes de la industria alimentaria, encomendaron a la OMS formular un documento multidisciplinario, que se denominó *Global Strategy* (a semejanza del *International Tobacco Treaty*). El primer borrador de este documento fue presentado en enero de 2004 en Ginebra para su aprobación. Sin embargo los representantes de EEUU (el país con más obesos del mundo después de Samoa), respaldados por su poderosa industria alimentaria, cuestionaron los datos y hallazgos en los que se basa el documento e indicaron la necesidad de realizar más estudios. El informe declaraba que las dietas pobres/mal equilibradas y la falta de ejercicio son responsables del 60% de los 56,5 millones de muertes evitables que se producen cada año en el mundo.

El informe recomienda, entre otras medidas, que los gobiernos (Dietz WH, 2005):

- 1) Subvencionen ciertos alimentos y refrescos.
- 2) Graven con mayores impuestos otros alimentos y refrescos.
- 3) Restrinjan la publicidad de las comidas rápidas (especialmente la dirigida a los niños).
- 4) Fuerzan a las grandes compañías de alimentación a que reduzcan la cantidad de azúcar y grasas en sus productos.
- 5) Hagan obligatoria la educación física diaria en los colegios (esto en USA es un problema creciente).

Curiosamente las recomendaciones son las mismas que se proponían en diciembre de 2001 en el documento del gobierno federal, *The U.S. Surgeon General's Call to Action*. En Canadá la *Heart and Stroke Foundation* ha hecho recomendaciones superponibles dirigidas tanto a la industria de alimentos como al gobierno.

También resulta interesante saber que la mitad de los gastos médicos derivados de la obesidad están siendo sufragados por los contribuyentes a través de sus programas “*Medicare*” (programa federal del gobierno para personas mayores y discapacitados) y

“*Medicaid*” (programa federal y estatal de ayuda a los pobres), cuyo coste se está disparando, concretamente el 6,8 % de los gastos de *Medicare* y el 10,6 % de los de *Medicaid*.

En *General Surgeon* de Estados Unidos, David Satcher, afirmaba en 2001: “Estamos corriendo el riesgo de convertir en nulas las ganancias derivadas de los esfuerzos hechos en el tratamiento de enfermedades como la cardiopatía isquémica, cáncer, hipertensión y otros problemas crónicos de salud si fracasamos al afrontar los problemas de salud causados por la obesidad”.

En España resulta esperanzador ver como campañas publicitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo ha venido alertando acerca de los peligros de la obesidad, y como se anuncian medidas concretas tales como controlar o prohibir el uso de máquinas expendedoras de alimentos y bebidas tipo refresco en colegios y universidades. Mencionemos, como ejemplo, el Consenso SEEDO 2007 sobre sugerencias para la prevención de la obesidad en varios supuestos:

- En el Embarazo:
 - Intentar normalizar el índice de masa corporal antes de quedarse embarazada.
 - No fumar.
 - Realizar ejercicio moderado.
 - En diabetes gestacional, realizar un control meticuloso de la glucemia para evitar macrosomía y/o malformaciones fetales.
- En lactantes
 - Fomentar la lactancia materna durante un período mínimo de 3 meses.
 - Retrasar el inicio de bebidas azucaradas.
- En la familia:
 - Comer en un lugar fijo con la dedicación de tiempo necesaria.
 - No saltarse comidas, en especial el desayuno.
 - No ver la televisión mientras se come.
 - Utilizar platos pequeños para servir las raciones.
 - Evitar beber refrescos o zumos azucarados a diario.
 - Restringir a menos de 2-3 horas el tiempo dedicado a la televisión, videojuegos y ordenador.
 - Restringir el consumo de bollos, helados, palomitas, golosinas, aperitivos, etc.
 - Fomentar un mayor consumo de frutas y hortalizas (eslogan “5 al día”).
- En los colegios:
 - Revisar las máquinas expendedoras para que sirvan sólo productos saludables, agua y refrescos sin azúcar.
 - Evitar contratos comerciales con empresas que sirvan refrescos, golosinas, bollos, chucherías, etc.
 - Instalar fuentes de agua en diferentes lugares del recinto escolar.
 - Instruir a los profesores en educación nutricional, incorporando estos conocimientos en el curriculum escolar del alumno.
 - Controlar la calidad nutricional de los comedores escolares.

- Realización diaria de ejercicio físico (mínimo 30-45 min), no competitivo, fomentando los deportes de grupos y explicando los beneficios saludables de la práctica regular de actividad física.
- Educar a los niños desde la etapa preescolar hasta el bachillerato sobre la necesidad de una alimentación saludable y estilos de vida apropiados.
- Favorecer el empleo de transporte público para acudir al colegio, con rutas seguras para viandantes o carril-bici.
- Controlar los puestos de golosinas, helados, etc, en las proximidades de los colegios.
- En la comunidad:
 - Incrementar los espacios de recreo para los niños y adultos de todas las edades.
 - Desaconsejar siempre que sea factible el empleo de ascensores o escaleras mecánicas.
 - Proporcionar información sobre cómo aprender a comprar y seleccionar los alimentos más saludables, aprendiendo a interpretar la información nutricional de las etiquetas.
 - Explicar los condicionantes genéticos y ambientales que pueden predisponer a la obesidad del niño.
 - Ofrecer consejos adecuados sobre la introducción progresiva de alimentos.
 - Controlar adecuadamente las curvas de crecimiento-peso, observando cualquier desviación del percentil correspondiente.
 - Dar a los padres instrucciones e información sobre alimentación y estilo de vida saludables.
 - Identificando las situaciones de riesgo de obesidad: embarazo, lactancia, menopausia, abandono del tabaco, cese de actividad deportiva, fármacos relacionados con la ganancia de peso, situación vital estresante.
 - Identificando los trastornos del comportamiento alimentario y de la imagen corporal.
 - Incorporando protocolos de detección de sobrepeso y obesidad, fomentando la medición directa de peso, talla, perímetro de la cintura, así como la identificación de factores de riesgo asociados a la obesidad.
- En la industria:
 - Etiquetado nutricional adecuado, en especial de aquellos alimentos dirigidos a la población infantil, con colores que indiquen graduación de contenido en grasas o azúcares.
 - Fomentando juegos interactivos para niños para que aprendan a seleccionar alimentos.
 - En celebraciones, aportando también recursos de alimentos saludables.
- En relación con las Autoridades sanitarias:
 - Reconocer a la obesidad como una enfermedad crónica de primera magnitud.
 - Incluir en la cartera de servicios de Atención Primaria los programas de detección, diagnóstico y tratamiento del exceso de peso.
 - Encontrando fórmulas para ayudar a establecer programas saludables: tasas a alimentos que fomenten la obesidad y subvenciones a los más saludables.
 - Promocionando el consumo de frutas y hortalizas frescas.
 - Controlando la publicidad engañosa.

- Proporcionando incentivos a la industria que desarrolle productos más saludables y fomente la educación del consumidor.
- Proporcionando incentivos a los colegios que fomenten la educación nutricional, controlen los aspectos nutricionales de los comedores escolares y fomenten la actividad física.
- Planificando junto a urbanistas la posibilidad de crear espacios para el esparcimiento deportivo, subvenciones de instalaciones deportivas, carriles-bici, etc.
- Subvencionando el coste de los tratamientos de los programas de pérdida de peso para aquellos pacientes con mayor adherencia y compromiso para adelgazar.
- Controlando la publicidad de alimentos altamente energéticos dirigida a niños, en especial en la etapa preescolar (Speiser et al., 2005).

¿Por qué crece la prevalencia de la obesidad? Las causas son difíciles de explicar por la cantidad de factores implicados. Entre ellos podemos recordar los siguientes.

El más importante es el incremento de la ingesta calórica de la población. El *World Health Report* ha estimado el progreso en la ingesta en los últimos años, 2300 kcal en 1963, 2440 kcal en 1971, y 2720 kcal en 1992; y predice que para 2010 este será de 2900 kcal. Este incremento no se distribuye equitativamente por todo el mundo quedando zonas de malnutrición, aunque en Asia (principalmente en China e India) y en la mayoría de América Latina estos números mejoran poco a poco (Berrios X., 1994). El número de personas con acceso al menos a 2700 kcal se ha incrementado desde 145 millones en 1969 a 1800 millones en 1990 y se estima un crecimiento a los 2700 millones en 2010. Incluso cuando se corrige con el incremento de la población mundial, esto implica un incremento de diez veces el número de personas con acceso a dietas de alto contenido calórico.

Al mismo tiempo, se producen cambios en los requerimientos energéticos tanto en el trabajo como en el ocio, teniendo cada vez más tendencia al sedentarismo. El incremento de la conducta sedentaria se propone como una de las principales razones para el incremento de la obesidad en países desarrollados. La conducta sedentaria se mide de una forma poco fiable en función de las horas que se emplean en realizar algún deporte. Se ven diferencias importantes en el número de horas empleadas en trabajos sedentarios y en el tiempo que empleamos delante del televisor o de la pantalla del ordenador durante nuestro tiempo libre.

Los medios de transporte también son un factor. Por ejemplo, en Holanda el 30% de los trayectos cortos se realizan en bicicleta y un 18% se hace caminando. En el Reino Unido estos porcentajes son del 8% y del 12%, y en Estados Unidos del 1% y del 9% respectivamente. Estas actividades diarias acumuladas durante años, pueden explicar el pequeño pero persistente cambio en los requerimientos energéticos que aumentan la prevalencia de la obesidad.

Con pequeños cambios en el promedio del peso, la prevalencia de la obesidad se incrementa rápidamente. Por cada punto que aumenta el Índice de Masa Corporal (IMC)

hay un incremento de la prevalencia de obesidad de alrededor de 5 puntos porcentuales (Buchwald et al., 2004).

1.1.2. Definición.

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa corporal. El indicador más utilizado para su diagnóstico es el índice de masa corporal, considerando su buena correlación con el exceso de adiposidad y con la morbilidad y mortalidad asociada al exceso de peso.

$$\text{IMC (kg/ m}^2\text{)} = \text{peso (kg)/estatura (m}^2\text{)}.$$

En función de la grasa corporal, podríamos definir como sujetos obesos a aquellos que presentan porcentajes de grasa corporal por encima de los valores considerados normales, que son del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres adultas (Bray et al., 1998). Aunque el índice de masa corporal no es un excelente indicador de adiposidad en individuos musculados como deportistas y en ancianos, es el índice utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos y el recomendado por diversas sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales para el uso clínico, dadas su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población.

Para definir la obesidad se acepta como punto de corte un valor de IMC de 30 kg/m² o superior, aunque también se han establecido valores superiores al percentil 85 de la distribución de la población de referencia. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en el documento publicado en 1996 (SEEDO 1995), introdujo algunas modificaciones a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(WHO, 1997; Salas-Salvadó et al., 2007) recogidos en la tabla siguiente:

- 1) Se rebajó el límite inferior del peso normal a 18,5 kg/m².
- 2) Se subdividió la gama de sobrepeso en 2 categorías.
- 3) Y se introdujo un grado adicional de obesidad para los pacientes con IMC de 50 kg/m² o superior, que son tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento de cirugía bariátrica.

Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal en adultos.

Categoría	Valores límite de IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	< 18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (pre-obesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

Utilizando este mismo indicador la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Norteamericana del Corazón han definido también clases o grados y niveles de riesgo para la salud que aparecen recogidos en la tabla siguiente.

IMC (kg/m ²)	OMS, 1998	Am Heart Assoc	Riesgo
18,5-24,9	Normal	Normal	Promedio
25,0-29,9	Sobrepeso	Obesidad leve (1)	Leve
30,0-34,9	Obesidad clase I	Obesidad moderada (2)	Moderado
35,0-39,9	Obesidad clase II	Obesidad severa (3)	Severo
≥ 40,0	Obesidad clase III	Obesidad mórbida	Máximo

En la población infantil y juvenil se utilizan como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores específicos por edad y sexo de los percentiles 85 y 97 del IMC, respectivamente, empleando las tablas de Cole y colaboradores (Cole et al., 2000). Ello permitirá establecer comparaciones con estudios internacionales (Serra-Majén et al., 2003). En personas mayores de 60 años, se utilizará el IMC siguiendo los mismos criterios que en adultos.

1.1.3. La obesidad, un problema económico.

En EEUU se han realizado 100.000 intervenciones en 2003, se estima que unas 135.985 se han llevado a cabo en 2004, estabilizándose posteriormente (Nguyen 2011). Esto ha colocado una carga económica importante sobre los aseguradores tanto públicos (*Medicare* y *Medicaid*) como privados que ha dado lugar a esfuerzos por parte de los mismos para compensar los costes adicionales de la cirugía. La conclusión a la que llegan dichas aseguradoras es que hay varias opciones:

- 1) Aumentar el coste de las primas.
- 2) Reducir las cantidades reembolsadas.
- 3) Aumentar la tasa de copago que soportan los pacientes.
- 4) Negar la cobertura de los procedimientos.

Este aspecto es de capital importancia y permite una seria reflexión. Algunas aseguradoras empiezan a pagar/reembolsar los gastos derivados de la cirugía bariátrica cuyo coste se estima en unos 20.000 \$ USA (14.000 libras) del año 2000. Aparecen cada vez más artículos en los que se demuestra que:

1. El tratamiento quirúrgico es coste-efectivo (Salem et al., 2005) y coste-eficiente.
2. Se reduce sustancialmente la necesidad de medicación para las enfermedades relacionadas. En especial la destinada a tratar la HTA (es de lo que hay más estudios).
3. El bypass gástrico (BPG) en Y de Roux disminuye los requerimientos de medicamentos que se prescriben para el tratamiento de la hipertensión y la diabetes relacionadas con la obesidad hasta un 77,3 % (Potteiger et al., 2004).
4. Disminuyen los costes directos en cuidados de salud. Los costes iniciales de la cirugía pueden ser amortizados en 3,5 años (Sampalis et al., 2004).

5. La pérdida de peso tras el BPG en Y de Roux conlleva una reducción significativa en los gastos de medicación. Este ahorro compensa los costes del procedimiento inicial y representa un ahorro permanente para el paciente y la sociedad (Angus et al., 2003; Monk et al., 2004).

Hay una gran diferencia en el reembolso a los médicos cuando se comparan seguros públicos y privados (931 vs. 2.356 \$ US). Asimismo hay una gran diferencia en el pago a los hospitales (públicos 11.773 \$ vs. privados 4.435 \$ US).

El coste estimado del BPG abierto fue de 3.179 \$ US vs. 4.180 \$ US del realizado por laparoscopia. Concluye que es relativamente desincentivador para los cirujanos tratar a los pacientes con aseguramiento público. Lo contrario es cierto para los pacientes con seguro privado. Esta dicotomía impedirá el desarrollo de nuevos centros y colocará una gran presión sobre los cirujanos bariátricos para reducir los costes a través de la ejecución del BPG abierto.

En un estudio hecho para la Administración de Veteranos (sistema de cuidados de salud con pagador único) de EEUU: el coste del BPG es compensado, ya el primer año tras la cirugía, por la reducción de los costes globales en cuidados de salud. Los datos respaldan según los autores la asignación de recursos a los programas de cirugía bariátrica existentes.

También aparecen en la literatura científica artículos dando consejos a los médicos y cirujanos para que puedan saltarse las restricciones de las aseguradoras y tengan más facilidad para conseguir que les sean reembolsados los gastos de las operaciones bariátricas.

Existen una serie de procedimientos bariátricos no cubiertos por ser considerado como “experimentales” o “en fase de investigación” debido a que los metaanálisis de expertos de la literatura médica demuestra que son inseguros o que están insuficientemente estudiados. Citar como ejemplo los mencionados por una compañía, Aetna:

- By-pass gástrico en asa (en omega).
- Gastroplastias con grapas (diferente de la gastroplastia vertical con banda VBG).
- Operación de Cambio duodenal (de Marceau).
- By-pass biliopancreático (técnica de Scopinaro).
- Mini-By-pass gástrico.
- By-pass gástrico vertical con anillo de silastic (bolsa de Fobi).
- Balón intragástrico.
- BG-L (Banda gástrica ajustable por laparoscopia): salvo en ciertas circunstancias que expone previamente y que se refieren en exclusiva a los casos en los que estando indicada la cirugía, el by-pass gástrico no se puede llevar a cabo (cirrosis severa, enteritis por radiación, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades sistémicas graves y mal controladas (ASA IV), complicaciones intraabdominales que hacen inviable el BPG sobre todo por trauma o cirugía previa extensos).

- GVA (gastroplastia vertical anillada), salvo en los mismos casos que para la BGL.

De hecho sólo considera al BPG en Y de Roux, abierto o laparoscópico, como “medicamento necesario” cuando los pacientes reúnen todos los criterios de selección que describe y que son los comúnmente asumidos y aceptados.

El *staff* técnico de esta compañía, Aetna, una entre tantas, hace una extensa revisión amplia de la bibliografía (casi 200 citas) buscando evidencias válidas antes de decidirse no ya a pagar, sino, a ni siquiera a plantearse la posibilidad de hacerlo y sólo encuentra eficaz para tratar la obesidad mórbida el BPG. Sólo admiten operaciones restrictivas (concretamente BG y GVA) puras cuando el BPG es imposible.

Hay situaciones concretas en las que se ha empujado a pacientes y cirujanos a aceptar intervenciones que podían no ser adecuadas o que no eran la primera opción para ellos (hay referencias bibliográficas al respecto, con casos que han acabado en los tribunales). También los hospitales deciden en función del beneficio que obtienen y que en ocasiones no son los mismos ni por los mismos conceptos (un caso concreto, como no, en EEUU, el BPGL, está peor pagado para el hospital que para el cirujano y, en relación con el abierto ocurre lo contrario. Esto origina presiones por parte de los hospitales para que se hagan más bypass abiertos.

1.2. Clasificación según distribución de la grasa corporal.

Se han descrito 3 indicadores que permiten evaluar la distribución de la grasa corporal: la relación circunferencia cintura/circunferencia cadera (RCC), la circunferencia de cintura aislada (CC), y el diámetro sagital de abdomen.

Es importante efectuar alguna de estas mediciones, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I, ya que se ha observado una alta correlación entre la acumulación de grasa subcutánea abdominal y la grasa visceral, y entre éstas y el riesgo cardiovascular. La circunferencia de cintura ha mostrado una mejor correlación con adiposidad y riesgo cardiovascular que la relación cintura/cadera. El riesgo asociado a la obesidad según circunferencia de cintura se muestra en la siguiente tabla:

Circunferencia cintura (cm)	Normal	Riesgo moderado	Riesgo alto
Mujeres	< 80	80-70	≥ 88
Hombres	< 94	94-101	≥ 102

1.3. Mortalidad y morbilidad asociada a obesidad.

La obesidad se asocia a un aumento en la mortalidad general, encontrándose que un 20% de exceso sobre el promedio de peso incrementa la mortalidad en un 20% en hombres y en un 10% en mujeres. En comparación con personas de peso normal la obesidad se asocia a un riesgo 3 veces mayor de diabetes tipo 2, dislipemia, resistencia a la insulina, apnea del sueño y colelitiasis, un riesgo 2-3 veces mayor de cardiopatía

coronaria, hipertensión arterial, hiperuricemia, gota y artrosis de rodillas, y a un riesgo levemente aumentado de algunos tipos de cáncer (endometrio, colon, próstata, mama), síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, lumbago mecánico y mayor riesgo anestésico.

La obesidad se asocia también a problemas psicosociales tales como menor sociabilidad, baja autoestima, discriminación social y laboral, y mayor frecuencia de depresión y ansiedad. Independiente del IMC, la acumulación de grasa víscero-abdominal se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, muerte prematura, cáncer de mama y de endometrio. Estas asociaciones han puesto en el centro de la discusión al síndrome metabólico, y como éste puede actuar como nexo entre la obesidad y los principales factores de riesgo cardiovascular.

La morbilidad asociada al sobrepeso y la obesidad se ha comprobado en muchas alteraciones de salud entre las que cabe destacar la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la hipertensión, la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la colelitiasis, la osteoartrosis, la insuficiencia cardíaca, el síndrome de apnea del sueño, algunos tipos de cáncer, alteraciones menstruales, la esterilidad y alteraciones psicológicas.

En la tabla se resumen las alteraciones más comúnmente asociadas a la obesidad.

Alteraciones asociadas a la obesidad.

Órganos y sistemas afectados. Alteraciones	Tipo de afectación
Cardiovascular arteriosclerótica	• Cardiopatía isquémica • Enfermedad cerebrovascular
Cardio-respiratorias	• Insuficiencia cardíaca congestiva • Insuficiencia ventilatoria • Síndrome de apneas obstructivas del sueño
Metabólicas	• Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 • Hipertensión arterial • Dislipemia aterógena • Hiperuricemia
Digestivas	• Colelitiasis • Esteatosis hepática • Esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis • Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato
Músculo-esqueléticas	• Artrosis • Lesiones articulares • Deformidades óseas
Otras alteraciones	• Insuficiencia venosa periférica • Enfermedad tromboembólica • Cáncer ▪ mujer: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en posmenopausia;

	▪ hombre: colon, recto y próstata. • Hipertensión endocraneal benigna • Cutáneas (estrias, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo) • Psicológicas • Psicosociales • Disminución en la calidad de vida • Trastornos del comportamiento alimentario
--	---

El clínico debe realizar un esfuerzo en determinar las patologías asociadas al exceso ponderal, y especialmente aquellas susceptibles de mejoría tras pérdida de peso.

Especial interés presenta el síndrome metabólico. El síndrome metabólico constituye una constelación de factores de riesgo asociados a la obesidad abdominal que incluyen la dificultad en la utilización de glucosa (resistencia a la insulina), dislipemia aterogénica e hipertensión arterial. Es una entidad clínica especial que confiere un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y/o diabetes. Si bien la patogénesis del síndrome metabólico y de cada uno de sus componentes es compleja y no suficientemente conocida, la obesidad central y la resistencia a la insulina han sido consideradas los ejes centrales del síndrome.

Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico, entre las que cabe destacar la realizada por la Organización Mundial de la Salud en 1998 (WHO 1999) y la plasmada en el tercer informe de la *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults* (ATP-III 2001). Esta última clasificación, recientemente actualizada (Grundy 2005), es más simple y útil desde el punto de vista clínico, ya que la clasificación de la OMS requiere la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa y la determinación de insulina. Más recientemente, están tomando fuerza los criterios establecidos por la *International Diabetes Federation* (Alberti et al., 2005), donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (y otras poblaciones) y, además resulta ser una clasificación de uso clínico fácil y asequible.

La resistencia a la insulina, como eje central del síndrome metabólico, se acompaña de otras alteraciones que no se incluyen en los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, pero que suponen un incremento adicional del riesgo cardiovascular y otras alteraciones asociadas:

a) factores lipídicos: incrementos en la apo B y apo CIII, partículas de LDL pequeñas y densas (altamente aterogénicas), incremento de la lipemia posprandial, disminución de la apo A1;

b) factores protrombóticos: incremento de las concentraciones de PAI-1, de fibrinógeno, aumento de la viscosidad;

c) factores proinflamatorios: incremento del recuento de leucocitos, aumento de las citoquinas TNF-alfa, interleuquina-6, de la proteína C reactiva (García-Lorda et al., 2006), aumento de la resistina o disminución de la adiponectina;

d) presencia de microalbuminuria;

e) otros: hiperuricemia, hiper-homocisteinemia, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de apnea del sueño, síndrome de ovarios poliquísticos (Eckel et al., 2005).

La prevalencia del síndrome metabólico es diferente entre poblaciones debido a la influencia de la raza, sexo y edad en la definición del síndrome metabólico. De acuerdo a los criterios del ATP-III, la prevalencia media en EEUU se encuentra entre el 20-30% (Ford et al., 2002). La prevalencia estimada de síndrome metabólico en España según diferentes estudios epidemiológicos va desde un 17% en Segovia, un 25% en el estudio *Spanish Insulin Resistance Study* (Lorenzo et al., 2003), el 24,4% en Canarias (Álvarez-León et al., 2003) y hasta el 28,9% en Valencia (Ascaso et al., 2003). Estas diferencias pueden estar motivadas por la edad de los participantes, el IMC promedio de la muestra y la contribución porcentual de cada uno de los componentes al síndrome metabólico.

La obesidad, especialmente la visceral, incrementa el riesgo de morbilidad, no solamente de origen cardiovascular sino también de otras causas, como es el caso del cáncer o la diabetes y sus complicaciones.

La mayoría de estudios epidemiológicos poblacionales observan que la mortalidad empieza a aumentar cuando el IMC supera los 25 kg/m² (Troyano et al., 1996). Los individuos con un IMC superior o igual a 30 kg/m² presentan un aumento de aproximadamente entre el 50 y el 100% tanto de la mortalidad total como de la debida a enfermedades cardiovasculares respecto a la población con un IMC de 20 a 25 kg/m². El aumento de la mortalidad es modesto cuando el IMC se sitúa entre 25 y 30 kg/m² (Manson et al., 1987). La evaluación del riesgo de morbilidad que comporta el exceso de peso debe realizarse siempre en el contexto global de la historia clínica del paciente. Este cálculo del riesgo condicionará la estrategia antiobesidad que se debe seguir. El riesgo va a depender especialmente del exceso de peso, la distribución de la grasa corporal, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. Ante un paciente con exceso de peso, el clínico debe seguir los siguientes pasos para conocer el riesgo que caracteriza cada situación.

1. Determinación del riesgo relativo de morbilidad en función del grado de exceso de peso y distribución de la grasa. La determinación del grado de exceso de peso y la distribución de la grasa en el organismo sirven para evaluar el riesgo relativo de que el paciente presente comorbilidades metabólicas, otras enfermedades asociadas a la obesidad y enfermedades cardiovasculares. Especialmente la diabetes mellitus tipo 2, aunque en menor grado también la hipertensión arterial, la dislipemia y otras patologías anteriormente enumeradas se asocian estrechamente a estos factores.
2. Determinación del riesgo absoluto de morbilidad. La determinación del riesgo absoluto en un paciente que presente obesidad va a estimarse a partir de la valoración del riesgo relativo asociado al exceso de peso y la distribución adiposa, y de la determinación de factores de riesgo asociados a la obesidad. En la actualidad no existen datos propios sobre riesgo de mortalidad y cardiovascular asociados a la obesidad en población española. Siendo conscientes de ello, la SEEDO asume los siguientes niveles de riesgo e indica cómo calcularlos.

- 2.1. Identificación de aquellos pacientes obesos con riesgo absoluto de morbilidad muy alto. Todos los pacientes con obesidad que presenten los siguientes procesos asociados a la misma, deberán ser considerados de alto riesgo, por lo que necesitarán tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo y del exceso de peso corporal.
 - 2.1.1. Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica: Infarto de miocardio, angor estable o inestable, historia de cirugía coronaria, procedimientos arteriales coronarios (angioplastia), enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial carotídea sintomática y enfermedad cerebrovascular.
 - 2.1.2. Otras enfermedades frecuentemente asociadas a la obesidad: Diabetes tipo 2 o síndrome de apnea del sueño.
- 2.2. Identificación de pacientes obesos con riesgo absoluto de morbilidad alto. La pérdida de peso y el control metabólico de las comorbilidades deben ser el eje esencial del tratamiento de las siguientes situaciones que requieren control intensivo. Una pérdida del 5-10% del peso corporal se asocia a una mejoría de la mayoría de factores de riesgo modificables (Bautista Castaño et al., 2003).
- 2.3. Pacientes obesos con riesgo cardiovascular absoluto alto. Cuando el paciente presente dos o más de los siguientes factores de riesgo:
 - 2.3.1. Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, infarto de miocardio o muerte prematura en:
 - 2.3.1.1. padre o varón familiar de primer grado antes de los 55 años de edad,
 - 2.3.1.2. mujer familiar de primer grado antes de los 65 años de edad.
 - 2.3.2. Tabaquismo.
 - 2.3.3. Presión arterial sistólica > 130 o presión arterial diastólica > 85 mm Hg.
 - 2.3.4. Presencia de colesterol-LDL > 130 mg/dL.
 - 2.3.5. Presencia de colesterol HDL < 40 mg/dL en el hombre y < 50 mg/dL en la mujer.
 - 2.3.6. Presencia de glucemia basal alterada (glucemia en ayunas $\leq$ 100 mg/dL) o glucemia tras sobrecarga oral de glucosa a las 2 horas entre 126 y 200 mg/dL).
 - 2.3.7. Triglicéridos > 150 mg/dL.
 - 2.3.8. Proteína C reactiva ultrasensible > 3 mg/L.
 - 2.3.9. Edad (hombres $\geq$ 45 años, mujeres $\geq$ 55 años o posmenopáusicas).
 - 2.3.10. Cuando el paciente presente síndrome metabólico. Según Athyros, la presencia de síndrome metabólico confiere un aumento del riesgo independiente del grado de exceso de peso y parecido al de presentar diabetes tipo 2 (Athyros et al., 2004). Sin embargo, en la actualidad diferentes autores han demostrado que el riesgo de mortalidad cardiovascular que conlleva el síndrome metabólico no es superior al de la suma del riesgo de cada uno de los factores de riesgo presentes en este síndrome. De todas maneras, la pérdida de peso comporta una mejoría espectacular del síndrome.

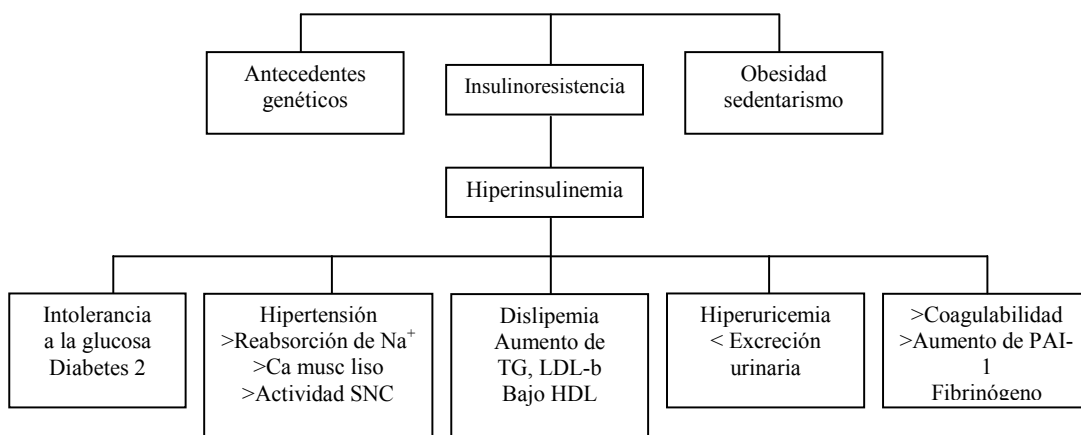
- 2.4. Pacientes obesos con alto riesgo de cáncer: Por un lado, mujeres posmenopáusicas con exceso de peso con antecedentes personales de cáncer de mama, y por otro, pacientes (hombres o mujeres) con obesidad y dos o más de los siguientes factores de riesgo:
 - 2.4.1. antecedentes familiares de cáncer de colon, endometrio u otro cáncer de origen epitelial,
 - 2.4.2. aumento de peso importante durante la menopausia,
 - 2.4.3. hiperinsulinismo, resistencia a la insulina o diabetes, y
 - 2.4.4. tabaquismo.
- 2.5. Otros factores de riesgo cardiovascular y factores emergentes. Existen otros factores de riesgo a considerar siempre que exista un exceso de peso u obesidad abdominal. Entre éstos cabe resaltar los siguientes:
 - 2.5.1. sedentarismo,
 - 2.5.2. niveles de ácido úrico elevados,
 - 2.5.3. niveles altos de homocisteína,
 - 2.5.4. niveles altos de lipoproteína (a),
 - 2.5.5. partículas LDL pequeñas y densas,
 - 2.5.6. aumento de los niveles periféricos de fibrinógeno.
- 2.6. Evaluación del riesgo en ancianos. Existen diferentes estudios que indican que el riesgo relativo de mortalidad asociado al índice de masa corporal es superior en los individuos jóvenes que en los de edad avanzada (Stevens et al., 1998). Sin embargo, existen otros estudios que no observan diferencias debidas a la edad en cuanto a mortalidad en función del grado de sobrepeso u obesidad (Ajan et al., 2004; Blackberry et al., 2004). Los resultados de un metaanálisis (Heiat et al., 2001) demostraron que el sobrepeso no comporta un aumento de mortalidad en ancianos en comparación con adultos. Ante esta controversia, la gran prevalencia de obesidad y aún sabiendo que la pérdida de peso se asocia a una mejoría de diferentes comorbilidades en el anciano (Elia et al., 2001), parece razonable no evaluar del mismo modo (en jóvenes y adultos) el riesgo que confiere la obesidad. La estrategia escogida de tratamiento del exceso ponderal deberá también tener en cuenta posibilidades de éxito y riesgos atribuibles a la edad.

1.4. Patogenia de la obesidad

Durante décadas se ha considerado a la obesidad como una enfermedad en la cual confluyen distintos factores genéticos y ambientales, pero se desconocían los mecanismos de regulación del balance energético, cuyas alteraciones favorecen el incremento de la adiposidad en animales y humanos.

Entre los principales mecanismos implicados podemos citar los que aparecen en la figura siguiente (Bray et al., 1998).

**Rol de la insulinoresistencia y de la hiperinsulinemia compensadora
en el síndrome plurimetabólico**



Describimos a continuación estos aspectos.

1.4.1. Regulación de los depósitos de energía (Bray et al., 1998e)

Balance de macronutrientes: La ecuación tradicional de balance energético describe la patogénesis de la obesidad como un desbalance en que la energía ingerida es mayor a la gastada. Esta ecuación puede complementarse con ecuaciones de balance para los distintos macronutrientes o aportadores de energía, como se muestra en el siguiente esquema:

Ingesta	Gasto	Depósitos	Autorregulación
Carbohidratos	Carbohidratos	Glicógeno	Excelente
Proteínas	Proteínas	Proteína Corporal	Excelente
Grasas	Grasas	Tejido Adiposo	Muy mala
Alcohol	Alcohol	Ninguno	Perfecta

Para los hidratos de carbono y las proteínas la oxidación aumenta en proporción a la ingesta. La oxidación de grasas, y por lo tanto el depósito, depende de la diferencia entre el gasto energético total y las calorías consumidas como hidratos de carbono y proteínas. La ingesta de alcohol también contribuye a la ingesta calórica total, además de disminuir la oxidación de los lípidos dietarios, agravando de ambas formas el desbalance calórico que conduce a la obesidad.

Regulación del gasto energético. Aparte del gasto energético basal, requerido para las funciones vitales, ante condiciones de sobrealimentación o hipoalimentación, el organismo cuenta con mecanismos adaptativos, que aunque en forma insuficiente, modifican los distintos componentes del gasto energético y/o la ingesta alimenticia. Así, después de un período de balance energético positivo que conduce a un incremento de peso, ocurre un aumento del gasto energético tanto de reposo como post-ejercicio y post-alimentación. Esto se relaciona a un aumento en los niveles de T3 y del tono

simpático. Por el contrario, luego de un período de balance energético negativo (disminución de peso), ocurre lo inverso, es decir disminuye el gasto energético, los niveles de T3 y el tono simpático, aumentando el tono parasimpático.

1.4.2. Patrón de alimentación y conducta alimentaria en la patogénesis de la obesidad.

Los factores ambientales son los principales condicionantes de la conducta alimentaria, y entre ellos destacan los hábitos y tradiciones familiares, la presión social, la disponibilidad de alimentos, y factores psicológicos asociados a cuadros de ansiedad y depresión.

Composición de la dieta. Existe clara evidencia de que los obesos consumen en forma habitual una dieta con mayor proporción de grasa que los sujetos con peso normal. Los individuos obesos y post-obesos manifiestan una preferencia por sabores provenientes de grasas. Esto podría precipitar la expresión de una predisposición genética como una baja tasa de oxidación de grasas.

La dieta de grupos de obesos estudiados en EEUU ha mostrado tener un 5 a 8% más calorías como grasas, en proporción a las calorías totales, que la de grupos controles. En la población chilena encuestada, se ha encontrado un incremento en el consumo de grasas, como proporción de las calorías totales, tanto en hombres como en mujeres (Carrasco et al., 1997, Berrios et al., 1992).

Las dietas ricas en grasas promueven ganancia de peso porque:

- 1) tienen mayor densidad calórica
- 2) son de mayor palatabilidad
- 3) producen menos saciedad
- 4) son menos termogénicas (menor incremento del gasto energético post-prandial).

Sin embargo, no es indispensable una sobreingesta de grasas para provocar un aumento en los depósitos de tejido adiposo sino que también puede inducirse por un exceso de ingesta de otros aportadores de energía, especialmente carbohidratos y alcohol.

Neurofisiología de la alimentación (Bray et al., 1997; Bray et al., 1998e). La conducta alimentaria es un acto consciente sobre el cual influyen factores ambientales y estímulos endógenos, integrados a nivel de sistema nervioso central. La capacidad de regular el apetito y la saciedad a nivel hipotalámico ha sido demostrada desde hace muchos años, identificándose las señales que incrementan o disminuyen el apetito, así como los mediadores químicos involucrados. Este conocimiento ha dado origen a un área de investigación denominada Neurofisiología de la Alimentación. Los núcleos arcuato y paraventricular en el hipotálamo ventromedial, son parte de un sistema que integra la composición corporal con la ingesta y el gasto energético. Los estímulos aferentes nerviosos (vagales y catecolamínicos), y hormonales (insulina, CCK, leptina, y glucocorticoides), relacionados con el estado metabólico, son recibidos en el hipotálamo donde modulan la liberación de péptidos que afectan la ingesta de alimentos y las señales hacia el eje hipotálamo-hipófisis (resultando en mediaciones endocrinas de

depósito de energía) y hacia el sistema nervioso autónomo (resultando en gasto energético y liberación de insulina).

Mediadores hormonales y químicos del balance energético (Carrasco et al., 1997; Lin et al., 1998; Bray et al., 1998).

Debemos considerar dentro de este grupo a la leptina, insulina, colecistoquinina, neuropéptido Y y otros péptidos.

Leptina: es una hormona sintetizada y secretada por el tejido adiposo. La administración endovenosa o intracerebral de leptina reduce la ingesta de alimentos e incrementa el gasto energético. Por su efecto sobre las hormonas liberadoras de hormona de crecimiento y de gonadotrofinas, la señal mediada por la leptina puede constituir un nexo entre los depósitos corporales de energía por un lado, y el crecimiento y la fertilidad por el otro. Las características de éste sistema son concordantes con el concepto de un "set-point" lipostático para la regulación del peso corporal. La leptina se ha relacionado con:

- 1) Una disminución secreción de neuropéptidos estimulantes del apetito: neuropéptido Y, HCM (hormona concentradora de melanina), orexinas A y B, galanina y AgRP (proteína rel. con Agouti).
- 2) Un incremento de la secreción de neuropéptidos inhibidores del apetito: melanocortinas, CART (regulador de la transcripción de receptores de anfetamina y cocaína), y CRH (hormona liberadora de corticotropina).
- 3) La inhibición de la secreción de insulina.
- 4) Niveles plasmáticos proporcionales al volumen de tejido adiposo.

Si bien la leptina ejerce un potente efecto antiobesidad en roedores deficientes de leptina, su rol en la patogénesis o en el tratamiento de la obesidad en humanos es incierto, ya que la mayoría de las personas obesas no tienen anomalías en la secuencia de codificación para la leptina.

El rol primario de la leptina sería indicar si los depósitos de grasa corporal son suficientes para el crecimiento y la reproducción. Si los depósitos son inadecuados, disminuyen la concentración plasmática de leptina y se produce hiperfagia, disminución del gasto energético e infertilidad. Los humanos obesos con niveles plasmáticos elevados de leptina no presentan ni disminución del apetito ni aumento del gasto energético.

Insulina. Muestra concentraciones plasmáticas proporcionales al volumen de adipocitos. Accede al sistema nervioso central a través de un sistema de transporte saturable y reduce la ingesta alimentaria inhibiendo la expresión del neuropéptido Y, incrementando el efecto de la CCK e inhibiendo la recaptación sináptica de norepinefrina (Smith et al., 1998; Lin et al., 1998).

Colecistoquinina (CCK). Es un péptido secretado por el duodeno en presencia de los alimentos que reduce la ingesta de nutrientes. Inhibe vaciamiento gástrico y envía al SNC señales de saciedad por vía vagal.

Neuropéptido Y. Péptido sintetizado en el hipotálamo y transportado por axones hacia el núcleo paraventricular, donde se encuentran sus mayores concentraciones. Es un potente estimulante del apetito. La expresión de su ARNm aumenta por efecto de la insulina y glucocorticoides, y disminuye por acción de la leptina y estrógenos. En roedores aumenta la actividad de la lipasa lipoproteica en el tejido adiposo, y disminuye la actividad del sistema simpático y la termogénesis de la grasa parda.

Otros péptidos y señales endocrinas. Otras numerosas hormonas modulan los depósitos de grasa a través de sus efectos sobre la ingesta de energía (ej. glucocorticoides y glucagón), sobre el gasto energético (ej. andrógenos, hormona tiroidea y del crecimiento), o sobre la proporción de energía depositada como tejido magro o grasa. Otros péptidos intestinales, incluyendo el péptido liberador de gastrina, la neuromedina B, enterostatina, y la amilina, pueden también contribuir a la regulación del balance energético en humanos.

Alteraciones de la conducta alimentaria. Las lesiones traumáticas, quirúrgicas o neoplásicas que afectan el área ventromedial del hipotálamo favorecen el incremento de peso a través de un aumento del apetito, pero constituyen causas infrecuentes de obesidad.

Los factores psicológicos pueden alterar gravemente la conducta alimentaria condicionando la manifestación de cuadros bien definidos y otros inespecíficos. Entre los primeros se describen el Síndrome de los atracones ("*Binge eating disorder*") y el Síndrome del comer nocturno ("*Night eating disorder*"), y entre aquellos menos definidos están los cuadros de hiperfagia y comer compulsivo, que generalmente se presentan asociados a ansiedad.

1.4.3. Actividad física y peso corporal.

Se ha observado en estudios transversales que un patrón de actividad física sedentario se asocia a un mayor IMC, sin poder determinarse si la conducta sedentaria origina ganancia de peso o es la consecuencia del exceso de peso.

En un estudio prospectivo se observó que un bajo nivel de actividad física recreacional en adultos predice una ganancia mayor de 5 kg a 5 años plazo (Sjögren et al. 1998). Si bien no se ha demostrado que un mayor nivel de actividad física habitual aumente el gasto energético de reposo, esto podría observarse en casos individuales en relación a un aumento en la masa muscular.

Por otro lado se ha demostrado que el entrenamiento físico aumenta tasa de oxidación de lípidos, lo cual permite amortiguar los efectos de una mayor de ingesta de grasas sobre la ganancia de peso.

1.4. 4. Factores de riesgo de ganancia de peso (Carrasco et al., 1997).

Podemos considerar diferentes tipos de factores.

Factores con agregación familiar. No hay duda, en el momento actual, que la obesidad tiene una importante base genética (estudio de Stunkard de 1986, citado por DeMaria y Sugerman). Investigaciones más recientes han demostrado que las influencias genéticas pueden ser responsables de aproximadamente un tercio de las variaciones del IMC. Estos factores genéticos causan las variaciones individuales en las tasas metabólicas en reposo, distribución de la grasa corporal y ganancia ponderal relacionada con la sobrealimentación. Se reconocen varias condiciones metabólicas con una fuerte base genética que facilitan un balance energético positivo y/o una mayor capacidad de depositar grasas, entre los cuales se destacan (estas alteraciones están presentes en el estado de pre-obesidad):

- 1) Bajo gasto energético de reposo y en 24 horas.
- 2) Baja tasa de oxidación de grasas.
- 3) Bajo nivel de actividad física espontánea.
- 4) Tono simpático disminuido.

En este sentido, para Rudolph Leibel, Jefe de Genética molecular de la Facultad de Columbia: “comer en exceso no es algo deliberado ni el resultado de una mala educación. Son los genes expresándose. La genética lo es todo”. En 1994 se descubrió el gen OB y la proteína derivada que produce, la leptina. Y el estudio de Stunkard, en 1986, realizado en 3.580 niños adoptados demostró la existencia de una estrecha correlación en lo referente al peso, entre los padres biológicos pero ninguna con los padres adoptivos, lo cual fue considerado como una prueba definitiva del origen genético de la obesidad.

Los factores genéticos se han relacionado con las variaciones en las tasas metabólicas en reposo, distribución de la grasa corporal y la ganancia de peso relacionada con la sobrealimentación.

Factores predictores y estimulantes del aumento de peso. Se reconocen condiciones fisiológicas como la pubertad, los embarazos y la menopausia, y situaciones ambientales tales como la suspensión del tabaco, la ingesta de alcohol o adicciones, el inicio de vida laboral, el matrimonio reciente y la suspensión de actividad física deportiva que pueden facilitar un aumento del peso corporal. De igual forma se consideran predictores de ganancia de peso el antecedente de padres obesos u obesidad durante la infancia, el sedentarismo, un bajo nivel socioeconómico y la historia de embarazos múltiples.

También es conocido el efecto favorecedor del incremento del peso corporal que pueden tener algunos tratamientos farmacológicos. Entre ellos mencionar:

- 1) Antipsicóticos: tioridazina, aloperidol, olanzapina, clozapina.
- 2) Anticonvulsivantes: valproato, carbamazepina, gabapentina.
- 3) Antidepresivos: imipramina, amitriptilina, litio, mirtazapina, IMAOs.

- 4) Antihistamínicos: ciproheptadina, clorfenamina.
- 5) Sulfonilureas: clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida.
- 6) Insulinoterapia.
- 7) Hormonas: progestágenos, corticoides.

1.4.5. Endocrinopatías y patologías genéticas asociadas a obesidad (Bray et al., 1997).

Aunque la creencia popular atribuye la obesidad a "problemas glandulares", las endocrinopatías son causas infrecuentes de obesidad. En el hipotiroidismo, especialmente en casos severos, puede observarse algún incremento en los depósitos de grasa, pero la mayor parte del sobrepeso corresponde a agua. En general, se considera que no más de un 2-3 % de los pacientes obesos presenta hipotiroidismo, siendo más frecuente en mujeres. Como causa aislada, el hipotiroidismo se asocia sólo a obesidad leve.

El síndrome de Cushing, causado por un exceso de producción de glucocorticoides, o por la administración exógena de corticoesteroides, origina una obesidad de tipo central o androide, la cual reconocidamente se asocia con un mayor riesgo enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes.

El hipogonadismo se asocia a veces con obesidad leve, aunque el mecanismo no está claro.

El síndrome de ovario poliquístico, enfermedad en que los ovarios producen una mayor cantidad de andrógenos, se asocia a un mayor riesgo de obesidad. En esta enfermedad se observa una disminución de los niveles de globulinas transportadoras de andrógenos, con lo cual la mayor acción androgénica favorece el depósito de grasa, con distribución de tipo central. En estas pacientes se observa una gran resistencia a la acción de la insulina e hiperinsulinemia compensatoria.

En relación a las causas genéticas de obesidad, se ha distinguido las alteraciones en genes que necesariamente determinan obesidad de aquellas en que existe una susceptibilidad y un mayor riesgo cuando confluyen otros factores metabólicos o ambientales que favorecen la adiposidad.

Existen varias enfermedades genéticas que dan origen a obesidad, pero cada una presenta características dismórficas especiales que facilitan su reconocimiento, y en su conjunto representan sólo una pequeña proporción de la población de niños obesos. Entre estas se describen el Síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alström, el síndrome de Cohen, el síndrome de Bongiovanni, la distrofia adiposo-genital, y el pseudohipoparatiroidismo.

1.5. Evaluación del paciente obeso

Como en cualquier patología médica es importante evaluar al paciente con una historia clínica y examen físico dirigido.

En la historia clínica se deben identificar potenciales factores que contribuyen a la obesidad (familiares, conductuales, metabólicos o endocrinos), las complicaciones médicas de la obesidad, la respuesta a tratamientos previos y los factores de precaución ante un plan de reducción de peso (embarazo, lactancia, antecedentes de anorexia nerviosa, adulto mayor). Además, es importante conocer antecedentes ocupacionales, actividad física laboral, factores predisponentes de sobrealimentación, y disponibilidad de alimentos. La edad y sexo, así como la historia del peso (edad de inicio obesidad, variaciones de peso, peso habitual, peso a los 18 años), son antecedentes importantes antes de planificar el tratamiento de estos pacientes.

Entre los antecedentes personales, se debe interrogar por la presencia de HTA, diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, cardiopatía coronaria, síndrome de apnea del sueño, asma bronquial, síndrome de reflujo gastroesofágico, patología del aparato locomotor, endocrinopatías (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico), lesiones hipotalámicas, cuadros neurológicos, y problemas psicológicos o psiquiátricos.

Entre los antecedentes familiares, es útil conocer la presencia de HTA, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipotiroidismo, obesidad, y cardiopatía coronaria.

Es muy útil realizar una breve anamnesis alimentaria que incluya frecuencia de comidas, presencia o no de desayuno, ingesta entre las comidas (“picoteo”), ayunos diurnos (+ 6 horas entre comidas), equilibrio entre macronutrientes y uso de alimentos bajos en azúcar y/o grasas.

En el examen físico debe registrarse peso, talla, presión arterial y pulso.

En la piel puede detectarse acné, hirsutismo, sequedad, edema y acantosis nigricans. En mucosas debe buscarse signos de anemia y en tiroides la presencia de bocio. Además se puede observar la distribución de los depósitos de grasa corporal y objetivar con medición de circunferencia de cintura.

Entre los exámenes de laboratorio podemos distinguir parámetros básicos (importante en todos los pacientes), exámenes condicionales (cuando los antecedentes lo sugieran), y exámenes especiales. Dentro de cada uno de ellos se puede detallar:

1. Exámenes básicos:
 - Hemograma.
 - Perfil lipídico: colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos.
 - Glicemia e insulinemia en ayunas.
 - Pruebas de función renal.
 - Pruebas de función hepática.
 - Ácido úrico.
 - Pruebas de función tiroidea: TSH- T4 libre.
2. Exámenes condicionales:
 - Glicemia e insulinemia 2 horas post-carga de glucosa (75g): ante obesidad de larga duración, historia familiar de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional o macrosomía fetal.

- FSH, estradiol: sospecha de menopausia.
- LH, FSH, testosterona libre, SHBG: sospecha de síndrome de ovario poliquístico.
- Cortisol plasmático y urinario libre: sospecha de síndrome de Cushing.

Entre los exámenes especiales están las mediciones de composición corporal aplicables en clínica, como la impedanciometría bioeléctrica (mide masa grasa, masa magra y agua), o el DEXA de cuerpo entero (mide masa grasa, masa mineral ósea y masa magra no ósea). También se dispone en algunos centros de un examen para la medición del gasto energético de reposo (calorimetría indirecta), que además permite estimar a través del cociente respiratorio (producción de CO_2 /consumo de O_2), el porcentaje de oxidación de lípidos e hidratos de carbono. Este examen puede ser de utilidad en situaciones en que se sospecha la presencia de un gasto energético de reposo o capacidad de oxidar grasas reducidas como factores favorecedores del exceso de peso o de la recuperación del peso perdido.

1.6. Tratamiento de la obesidad. Planteamiento general.

Los objetivos del tratamiento de la obesidad son:

- 1) favorecer la pérdida de peso o evitar un mayor incremento de peso,
- 2) controlar los factores de riesgo o enfermedades asociadas,
- 3) prevenir la recuperación del peso a largo plazo,
- 4) estimular un estilo de vida activo y
- 5) mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los pilares fundamentales del tratamiento son la intervención dietética y el aumento en la actividad física. Como herramientas para mejorar el cambio de hábito alimentario y de actividad física, se enfatiza la necesidad de apoyo psicológico y social, pudiendo elaborarse estrategias de terapia conductual.

Además existen alternativas de terapia con fármacos y cirugía de restricción gástrica, que se pueden aplicar ante el fracaso de las medidas previas, obligando a establecer criterios de intervención en dos campos claramente diferenciados pero complementarios entre sí, la prevención y la terapéutica. Del primero ya hemos comentado algunas indicaciones anteriormente.

Respecto al tratamiento de la obesidad, el cuándo y cómo hacerlo dependerá de tantas variables que no es fácil estandarizar un protocolo de actuación. Así, la edad, IMC, distribución de la grasa corporal, existencia de comorbilidades y el sedentarismo, nos llevarán a diferenciar las actitudes a tener ante el paciente obeso (SEEDO, 2007).

Población con IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 . Las personas con normopeso en principio no tienen una clara indicación de intervención.

Sin embargo, se ha de recomendar en todas ellas, sobre todo en aquellas situadas en la franja alta del grupo, el mantenimiento de hábitos saludables de dieta y ejercicio.

Especial vigilancia se mantendrá en este grupo cuando:

- 1) haya una importante carga familiar de obesidad;
- 2) el incremento ponderal haya sido exagerado en el último año (más de 5 kg);
- 3) en la composición corporal se observe un excesivo desarrollo del componente adiposo, especialmente abdominal (cintura de riesgo);
- 4) el individuo sea claramente sedentario;
- 5) existan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico o en la presión arterial.

Es importante en este grupo identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar obesidad e implementar en ellos las medidas de prevención.

Población con IMC entre 25 y 26,9 kg/m². En esta franja del IMC, en la que se incluye alrededor de un 20% de la población adulta española, la visita médica es obligada.

Si el peso es estable, la distribución topográfica de la grasa es femoroglútea y no existen otros factores de riesgo asociados, la intervención terapéutica desde el punto de vista médico no está justificada.

Si cualquiera de las citadas condiciones no se cumple, es aconsejable la intervención, que debería limitarse a los oportunos consejos relativos a la alimentación, al ejercicio físico y a la realización de controles clínicos periódicos.

Población con IMC entre 27 y 29,9 kg/m². En esta franja de IMC empieza a observarse un ligero incremento de la comorbilidad y mortalidad asociado a la acumulación adiposa, especialmente si ésta es de tipo central.

En este grupo poblacional, la visita y valoración médica son obligadas. Si el peso es estable, la distribución topográfica de la grasa es femoroglútea y no existe ningún factor de riesgo asociado, la intervención médica es opcional, aunque los consejos alimentarios y sobre actividad física y el control periódico son muy convenientes. Si alguna de las citadas condiciones no se cumple, el paciente debe ser tratado con el objetivo de perder un 5-10% de su peso corporal, y mantener estable en el futuro este nuevo peso.

Para conseguir este objetivo deben ser utilizadas las medidas dietéticas, de aumento de actividad física y de modificación conductual adecuadas a cada paciente. Si el objetivo propuesto no se ha conseguido en un plazo máximo de seis meses, puede estar justificada la utilización de fármacos.

Población con IMC entre 30 y 34,9 kg/m² (obesidad grado I). Presenta alto riesgo de aparición de comorbilidades. La alteración del metabolismo hidrocarbonado, en especial la aparición de diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial, son ya muy frecuentes.

El tratamiento de esta situación es obligatorio. La dieta hipocalórica y el ejercicio físico personalizados deben complementarse con el tratamiento de las comorbilidades, que pese a mejorar todas con la pérdida de peso, podrán precisar casi en su totalidad, al menos por un tiempo, el uso de los fármacos correspondientes. La utilización supervisada de fármacos antiobesidad puede ser muy beneficiosa.

Los pacientes deben ser evaluados al inicio en una unidad de obesidad especializada y su seguimiento será compartido con los médicos de Atención Primaria. El objetivo principal es reducir el peso al menos un 10% para que disminuya el riesgo cardiovascular. El mantenimiento del peso perdido mediante el seguimiento adecuado del paciente será otro objetivo fundamental tras la pérdida ponderal.

Población con IMC entre 35 y 39,9 kg/m² (obesidad grado II). Esta situación se acompaña de una alta comorbilidad, por lo que la estrategia terapéutica debe ser parecida a la del apartado anterior, aunque los objetivos propuestos han de intentar superar la pérdida del 10% del peso corporal.

Si los citados objetivos no se cumplen en un período de tiempo razonable (seis meses) y el paciente padece comorbilidad importante, debe ser remitido a una unidad hospitalaria de obesidad especializada con el objetivo de estudiar la posibilidad y conveniencia de otras medidas terapéuticas (dieta de muy bajo contenido calórico, cirugía bariátrica, etc).

Población con IMC entre 40 y 49,9 (obesidad grado III) o igual o superior a 50 kg/m² (obesidad grado IV). La obesidad grado III y IV implica gravedad, principalmente cardiovascular extremadamente importante que todavía se exacerba ante el fracaso terapéutico a las medidas habituales de dieta y ejercicio.

La cirugía bariátrica es frecuentemente el tratamiento de elección para la mayoría de estos pacientes, por lo que éstos tienen que ser remitidos a unidades de obesidad especializadas. En espera de la cirugía, al mejorar el pronóstico, si el paciente pierde peso puede estar indicado el inicio de dietas de muy bajo contenido calórico (Rubio et al., 2007).

Cuales sean las medidas seleccionadas en un paciente en particular, es importante el manejo multiprofesional en que intervengan nutricionistas, kinesiólogos o profesores de educación física, especialistas en salud mental, y médicos con formación en el área.

1.7. Dietoterapia.

La planificación de la alimentación de un paciente obeso debe incluir una fase de reducción en la cual la ingesta de energía debe ser inferior al gasto energético de mantenimiento (balance energético negativo), con el objetivo de lograr una pérdida de peso entre 0,5 y 1 kg semanal, idealmente por un periodo no mayor a 6 meses. Después de lograda una meta razonable (por ejemplo la pérdida de un 10% o más del peso inicial), debe iniciarse la fase de mantenimiento en la que se enfatiza la incorporación de hábitos alimentarios que prevengan la recuperación del peso perdido.

Algunos principios básicos que deben considerarse al planificar la alimentación son:

- 1) Ingesta de al menos 3 comidas más refrigerios y/o colaciones.
- 2) Incluir desayuno y evitar periodos de ayuno diurno.
- 3) Variedad de alimentos: favorece cambio de hábito alimentario, evita deficiencias de nutrientes esenciales.
- 4) Considerar costumbres y disponibilidad de alimentos.

Las dietas hipocalóricas tradicionalmente se han clasificado en dietas de muy bajas calorías y dietas hipocalóricas balanceadas o moderadas.

Las dietas de muy bajas calorías. En general aportan entre 400 y 800 kcal/día, requieren suplementos vitamínicos, son deficientes en ácidos grasos esenciales, pueden ocasionar efectos colaterales frecuentes (caída de pelo, colelitiasis, ortostatismo, constipación), requieren mayor supervisión médica, y pueden inducir mayor adaptación metabólica (descenso del gasto energético) y una mayor pérdida de masa libre de grasa (masa muscular). Estas dietas no debieran usarse ya que no favorecen la adopción de hábitos alimentarios adecuados y no se relacionan con mejores resultados a largo plazo.

Las dietas hipocalóricas balanceadas o moderadas. En general aportan entre 800 y 1400 kcal/día, pueden cubrir las necesidades de macro y micronutrientes, presentan menos efectos colaterales y riesgos, y pueden alcanzarse con alimentos habituales. Estas dietas inducen una reducción de peso gradual, pueden aplicarse por periodos de 3 a 6 meses. Cuando aportan menos de 1200 kcal/día se recomienda suplementar con hierro, zinc, ácido fólico y vitamina B6. Estas son las dietas que más se aplican y se asocian a mejores hábitos alimentarios en el largo plazo.

El objetivo de la fase de reducción de peso es lograr que el paciente se mantenga en balance energético negativo. Para asegurar lo anterior es necesario estimar o medir el requerimiento calórico individual. Además, antes de decidir el grado de restricción calórica se debe considerar la edad, las patologías concomitantes, el perfil psicológico, y el exceso de grasa corporal. En general se calcula que una restricción calórica de 500 kcal/día inducirá una pérdida de ~0,5 kg por semana y una restricción de 1000 kcal/día se traducirá en una reducción de ~1 kg semanal (Bray et al., 1998).

Macronutrientes en la dieta hipocalórica. El aporte proteico deberá ser de alrededor de 1,5 g/kg/día, y de alto valor biológico. Las ventajas de este aporte son su mayor efecto de saciedad, su mayor efecto termogénico (mayor elevación postprandial del gasto energético). Además, se ha demostrado que este aporte ayuda a preservar la masa magra (balance nitrogenado menos negativo).

Un adecuado aporte de hidratos de carbono (50% aporte energía), es importante por su capacidad de disminuir la cetosis y ayudar a mantener el tono simpático y los niveles de T3 circulante. Se recomienda que este aporte sea en base a alimentos con bajo índice glicémico insulinémico y/o con alto contenido de fibra dietaria.

Las grasas deben aportar menos del 30% de las calorías totales, con una baja proporción de grasas saturadas y trans (< 8%), y una mayor contribución de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. Además se deben cubrir los requerimientos de ácidos grasos esenciales (mínimo 3 g/día de ácido linoleico). Se ha demostrado que las grasas con menor longitud de cadena y mayor insaturación se movilizan más fácilmente desde los depósitos y son más oxidables (Bray et al., 1998). Son alimentos que aportan grasas altamente oxidables:

- 1) Ac. α -linolénico (18:3 n-3): pescados grasos.
- 2) Ac. linoleico (18:2 n-6): maíz, pipa de uva.
- 3) Ac. oleico (18:1 n-9): aceite de oliva, aceitunas, almendras, avellanas, pistachos.

Vitaminas y minerales. Estos componentes deben suplementarse en regímenes con menos de 1000 kcal/día, especialmente el grupo de micronutrientes antioxidantes como la vitamina C, vitamina E, β -caroteno, zinc y selenio.

Es importante asegurar una ingesta adecuada de calcio aportando lácteos bajos en grasa y evitar la deficiencia de hierro y anemia con un aporte de carnes bajas en grasa (Fe-hem), y leguminosas (Fe-no hem) acompañadas de aportadores de vitamina C. Es importante además recomendar la suspensión del consumo habitual de bebidas alcohólicas.

1.8. Ejercicio físico en el tratamiento de la obesidad.

Este es uno de los pilares del tratamiento de la obesidad. En relación con el ejercicio físico hay que diferenciar (Bray et al., 1998):

- 1) Actividad física: cualquier movimiento producido por grandes grupos musculares, que eleva la frecuencia cardíaca sobre los valores de reposo y resulta en gasto energético.
- 2) Ejercicio físico: actividad física planificada, estructurada y repetitiva con el objetivo de mejorar o mantener la condición física.

En el tratamiento de la obesidad, la actividad física ofrece ciertos beneficios que no siempre se logran destacar al momento de conversar con el paciente. Durante la fase de reducción de peso la actividad física puede ser de utilidad en prevenir la adaptación metabólica, disminuir la pérdida de masa magra, mejorar la adherencia a un plan multidisciplinario de tratamiento, dar una sensación de bienestar físico y mental e inducir un mayor gasto energético favoreciendo el balance energético negativo.

Sin embargo, el principal rol de la actividad física está en la prevención de la recaída después de bajar de peso y en la mejoría de algunos factores de riesgo cardiovascular (resistencia insulínica, dislipidemia, hipertensión arterial). Por esto, se recomienda en la etapa de tratamiento reductor iniciar actividad física gradual para lograr un acondicionamiento físico, aumentando la intensidad del ejercicio en la etapa de mantenimiento del peso corporal.

El aumento en la actividad física puede promoverse indicando ejercicios de baja intensidad, incluyendo actividades de la vida diaria, como caminar, arreglar el jardín,

subir escaleras, o actividades estructuradas como realizar caminatas, montar en bicicleta, bailar o nadar con braceo lento. En general, estas actividades requieren mayor dedicación diaria (al menos 1 hora/día), pero tienen la ventaja de no requerir mayor supervisión y ser factibles de mantener en el largo plazo.

Otra alternativa es desarrollar ejercicios moderados o intensos, en sesiones de 45 a 60 minutos, en planes individuales o en grupo bajo la supervisión de un especialista (kinesiólogo o profesor de educación física). Para estos ejercicios se utilizan aparatos como bicicleta estática, escalador, cinta ergométrica, aparatos para guiar trabajo de abdominales y maquinas de musculación. Esta alternativa se recomienda principalmente en las fases iniciales para lograr un acondicionamiento físico.

El objetivo final de la indicación de ejercicio físico es que una persona sedentaria se transforme en una físicamente activa y logre mantener el peso reducido.

1.9. Terapia conductual en obesidad.

Los objetivos de esta modalidad de tratamiento son modificar los hábitos alimentarios y de actividad física de los pacientes.

Entre las técnicas aplicadas a pacientes obesos se describen las siguientes:

- 1) Auto-monitoreo: registro diario y detallado de la ingesta de alimentos y circunstancias en que ocurre. El objetivo de esta técnica es el diseño de estrategias de intervención, la autoevaluación del progreso del tratamiento, y la identificación de influencias ambientales sobre el acto de comer y actividad física.
- 2) Control de estímulos: limitar la exposición a estimulantes de la sobrealimentación (por ejemplo separando el acto de comer de otras actividades).
- 3) Mejorar la nutrición: ayudar al paciente a elegir alimentos en forma balanceada y flexible.
- 4) Reestructuración cognitiva: identificación y modificación de actitudes e ideas erróneas en relación a la regulación del peso.
- 5) Red de apoyo: para mejorar el control de estimulantes de sobrealimentación y aumentar apoyo social y familiar para controlar el peso.
- 6) Prevención de recaídas: promover el mantenimiento de la pérdida de peso.

1.10. Farmacoterapia de la obesidad.

En primer lugar debemos señalar que el tratamiento farmacológico de la obesidad no debería ser ni la primera ni la única opción terapéutica. Deberían utilizarse fármacos si después de un período de tratamiento sólo con dieta no se hubiere conseguido una pérdida equivalente al 10% del peso inicial. En tal caso los fármacos anti-obesidad estarían indicados, con un control y ajuste de dosis, por parte de facultativos especializados.

De manera general el diseño de los fármacos para el tratamiento de la obesidad se establece en base a las siguientes consideraciones (Goldstein et al., 1992; Formiguera et al., 1998; Weigle et al., 2003):

- 1) Reducir la ingesta calórica. En este sentido se pueden amplificar las señales anorécticas o bloquear las señales orécticas. Parte de las señales se pueden modular modificando las señales aferentes de los depósitos de grasa tales como la leptina o alterando el ligando a los receptores hipotalámicos.
- 2) Disminuir la absorción intestinal de grasas.
- 3) Aumentar la pérdida de calor (termogénesis). Esta estrategia puede implicar la modulación de un buen número de señales que participan en el metabolismo de las grasas.
- 4) Estimular la apoptosis del tejido adiposo y/o la generación de nuevos adipocitos.

Pero estas consideraciones generales pecan de simplismo. El organismo humano se resiste a perder peso incluso cuando la propia acumulación de grasa compromete su supervivencia.

Existen mecanismos complejos que ante una importante pérdida de peso se activan. En este sentido podría pensarse que el abordaje integral de la pérdida de peso que modificara tanto la adquisición como el consumo de energía, es decir el tratamiento combinado deberían alcanzar mejores éxitos. Es una consideración también teórica que no tiene evidencias generales.

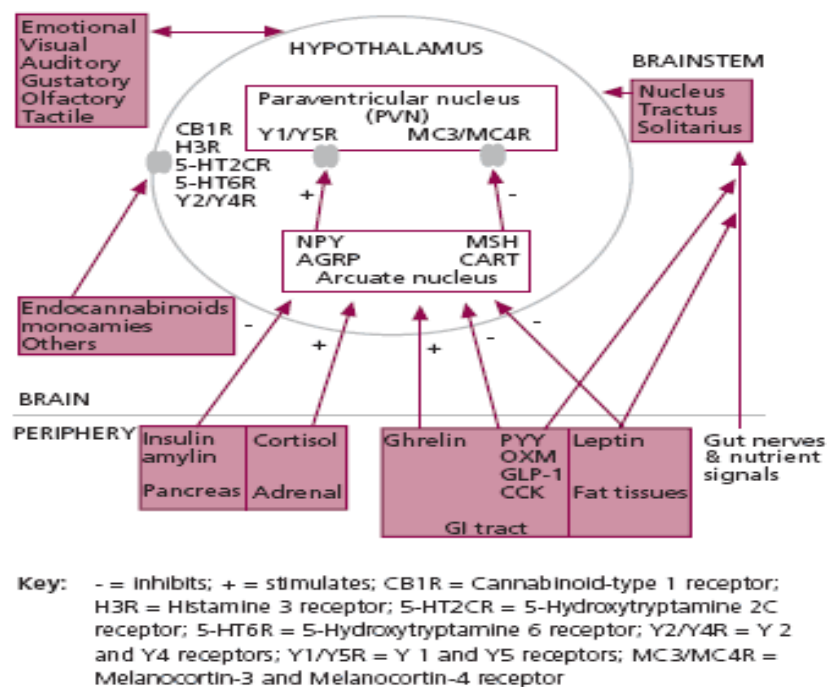
En el momento actual disponemos de dos únicos fármacos con indicación explícita para el tratamiento de la obesidad a largo plazo que han sido validados por las agencias internacionales del medicamento. Estos fármacos son de interés no sólo porque facilitan la pérdida de peso que no se alcance sólo con tratamiento dietético, sino porque facilitan el mantenimiento de las pérdidas ponderales logradas (Uppenberg et al., 1999).

Los péptidos principales actualmente identificados del intestino que parece inducir la saciedad incluyen neuropéptido Y, glucagón-like-péptido-1 (GLP-1), colecistocinina (CCK) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), mientras grelina induce el apetito.

Una remota complicación al sistema son los niveles circulantes de insulina y leptina los cuales no sólo transportan la información sobre las reservas de energía a largo plazo al hipotálamo, sino que también inhiben el apetito directamente.

La barrera de hematoencefálica es mínima alrededor del hipotálamo para permitir a estos péptidos relativamente grandes realizar su función. En el núcleo arqueado del hipotálamo, las señales periféricas son enviadas más lejos a lo largo de las neuronas que usan sus propios péptidos como NPY y MSH.

La figura siguiente resume la interacción de estos procesos dentro del control de la ingesta de los alimentos.



Los fármacos en uso o en fase experimental para el tratamiento de la obesidad potencialmente actúan sobre todos los componentes de la ecuación de balance energético:

$$\text{Cambio de peso} = \text{ingesta energía} - \text{gasto energético}$$

Igualmente, las características ideales de un fármaco para el tratamiento de pacientes obesos se resumen en (OMS, 1997):

- 1) Reducción demostrada en peso y enfermedades asociadas.
- 2) Efectos laterales tolerables y/o transitorios.
- 3) Sin reacciones adversas mayores después de años de uso.
- 4) Eficacia mantenida a largo plazo.
- 5) Sin propiedades adictivas.
- 6) Mecanismo(s) de acción conocido(s).
- 7) Costo razonable.

Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de la obesidad en base a su mecanismo de acción se consideran: i) Fármacos anorexígenos, aquellos que disminuyen el apetito o aumentan la saciedad; ii) Fármacos que aumentan el gasto energético; iii) Fármacos que interfieren con la absorción o el metabolismo de los nutrientes; iv) Productos dietéticos (reconocidos como no fármacos) (Galicia et al., 2002, Rivera et al., 2007).

Se pueden clasificar atendiendo a su mecanismo de acción en:

1. Fármacos anorexígenos. Inhibidores apetito y/o estimulantes de saciedad:
 - a. Adrenérgicos controlados: dietilpropión, mazindol, fentermina.
 - b. Adrenérgicos no controlados: fenilpropanolamina, efedrina.
 - c. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina.
 - d. Acción dual (adrenérgico-serotoninérgico): sibutramina.
 - e. CB1 antagonistas: rimonabant.
2. Fármacos que aumentan el gasto energético. Termogénicos-lipolíticos: efedrina/cafeína.
3. Fármacos que interfieren con la absorción o el metabolismo de los nutrientes. Inhibidores de la absorción de grasas: orlistat*.

*(Actualmente solo orlistat, está indicado a nivel nacional para su uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad).

1.10.1. Sibutramina.

Se trata de un inhibidor de la re-captación de norepinefrina, serotonina y dopamina, potenciando el efecto de estos neurotransmisores sobre el Sistema Nervioso Central. En animales de experimentación con obesidad, la sibutramina disminuye el peso y esta pérdida se atribuye a un estímulo de la anorexia y de la termogénesis, de manera independiente del neuropéptido Y (NPY). En humanos, diversos estudios publicados avalan la eficacia anti-obesidad de esta sustancia. Si se administra durante un año se alcanza una pérdida de peso que oscila entre 4,7% y un 7,3%, pérdida que se acompaña de una mejoría del perfil lipídico.

Al ser ingerido vía oral en dosis única diaria produce una disminución de ingesta de alimentos dosis-dependiente, siendo indicada en un rango de 10-15 mg/día. Presenta un efecto prolongado por la vida media prolongada de sus metabolitos (M1=14 horas, M2=16 horas), por lo cual debe indicarse en dosis única matinal.

La estimulación del sistema adrenérgico induce un leve efecto termogénico, con un aumento de hasta 5% en el gasto energético de reposo y un menor descenso del metabolismo en la fase de reducción de peso.

La sibutramina ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia, así como disminuir el índice cintura-cadera (ICC). Esta mejoría ha sido significativa siempre que se haya acompañado de pérdida de peso.

Este fármaco está indicado en personas con un IMC > 30 ó > 27 si hay factores de riesgo como HTA, diabetes o dislipemias. Se utiliza en combinación con una dieta hipocalórica, a dosis de 10 mg/día que se puede aumentar hasta 15 mg/día si no se obtiene una disminución de peso superior a 1.8 kg o un 1% del peso inicial. En ningún caso se aconseja pasar de 15 mg/día.

No debe utilizarse en casos de cardiopatía, HTA mal controlada e insuficiencia hepática o renal, debe emplearse con precaución junto con fármacos anticongestivos (efedrina,

fenilpropanolamina o pseudoefedrina) y no debe ser utilizado concomitantemente con los inhibidores de la MAO. Su absorción no varía con la ingesta de alimentos. Sus efectos secundarios son de intensidad leve a moderada. (McNeely et al., 1998; Bray et al., 1999).

Los efectos colaterales más frecuentes son sequedad bucal, cefalea, insomnio, astenia, aumento de y pulso. También puede producir aumento de la tensión arterial, de hecho, no debería administrarse en hipertensos no controlados, y estreñimiento (Connoley et al., 1999; James et al., 2000; Brown et al., 2001; Casado et al., 2003).

Está contraindicado su uso, además de en hipertensión arterial no controlada, en cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia hepática severa y en pacientes en terapia con inhibidores de la monoaminooxidasa. Por el riesgo de inducir síndrome serotoninérgico se debe tener precaución por el uso concomitante de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), y antimigrañosos (ergotamina, sumatriptán).

La agencia española del medicamento, en nota informativa de 2010/1, declaró la suspensión cautelar por desfavorable balance riesgo-beneficio (AEMPS 2011).

1.10.2. Orlistat y otros fármacos que interfieren la absorción o el metabolismo de los nutrientes.

Dado que la digestión de los alimentos y su metabolismo se asocian con el control de la ingesta, no es extraño que se hayan desarrollado fármacos que actúen en este nivel. Así, hay fármacos que actúan inhibiendo el vaciado gástrico, la absorción o que modulan su metabolismo:

- a) **Fármacos que inhiben el vaciado gástrico:** Los fármacos que inhiben el vaciado gástrico producen un aumento de la sensación de saciedad. Ésta es un área en desarrollo y en la actualidad se están investigando sustancias derivadas de las amilinas o del denominado GLP-1 (Gutzwiller et al., 2004).
- b) **Fármacos que inhiben la absorción de las grasas y los carbohidratos:** Otra forma de actuar sobre la reducción calórica es regular la acción de las enzimas intestinales que intervienen en la absorción y la digestión de las grasas y los carbohidratos. Dentro de esta línea tenemos tres sustancias: el orlistat, la acarbosa y la fibra.

Orlistat es un derivado oxigenado de la lipastatina, producto natural del streptomices toxytricini, que actúa inhibiendo las lipasas gastrointestinales, en concreto de la lipasa pancreática, que impide la hidrólisis intestinal de los triglicéridos. Puede llegar a disminuir la captación de las grasas de la dieta en un 30% consiguiendo una pérdida de peso comparable a la que se consigue con una dieta baja en grasas. En estudios a largo plazo, en tratamientos a dos años, se ha demostrado que, en el segundo año de tratamiento, la recuperación de peso es mucho menor en el grupo tratado con orlistat (Davidson et al., 1999).

En ensayos clínicos en humanos obesos ha mostrado un efecto reductor de peso significativamente mayor, y una mayor proporción de pacientes que mantienen una reducción de 5-10 % del peso inicial después de 2 años de seguimiento, en comparación con placebo. Los estudios de dosis respuesta han determinado que el efecto máximo, medido por la excreción de grasa fecal, se observa al usar una dosis diaria de 360 mg (120 mg, 3 veces al día, con cada comida).

Además de la reducción de peso con orlistat se ha estudiado su efectividad en mejorar el control de las comorbilidades.

Un reciente trabajo (Xendos) (Torgerson et al., 2004) ha aportado importantes datos respecto a la eficacia de orlistat no sólo en la pérdida de peso sino también en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, una de las mayores la diabetes mellitus. En este estudio, se demuestra que tras cuatro años de tratamiento con orlistat no sólo se logra una mejoría de peso sino que además, en pacientes intolerantes a la glucosa, se logra, cuando se asocia a cambios nutricionales y de estilo de vida una reducción del 52% de nuevos casos de diabetes. En este estudio, en diabetes tipo 2 se ha observado reducción en las dosis de hipoglicemiantes orales, mejor control glicémico y reducción en Hb glicosilada. También se han obtenido reducciones significativas en colesterol total, colesterol LDL, y relación LDL/HDL a 1 año de seguimiento (estudio multicéntrico US).

En el estudio multicéntrico europeo se observó una reducción significativa en la presión arterial diastólica en comparación con placebo. Estos datos suponen un factor añadido a las recomendaciones internacionales que reducciones de peso menores suponen mayores efectos beneficiosos no sólo relativos a la obesidad sino también sobre otras enfermedades asociadas como la diabetes.

Uno de los inconvenientes es la elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales, especialmente cuando el paciente no sigue una dieta baja en grasas, en este caso el paciente puede sufrir de un molesto aumento en el número de defecaciones y en la urgencia fecal (con evacuaciones aceitosas o manchadas, dolor de estómago, mayor número de evacuaciones). Se manifiestan al inicio del tratamiento, suelen ser de carácter leve-moderado y desaparecen con el uso prolongado (Heck et al., 2000; Lindgarde, 2000; Scheen et al., 1999). Entre los efectos observados en pacientes en tratamiento con orlistat y dieta hipocalórica baja en grasas, los de mayor frecuencia son deposiciones oleosas (30,9 %), aumento de volumen de deposiciones (20,4 %), goteo oleoso (17,5 %), deposiciones líquidas (14,9 %), urgencia fecal (9,6 %), e incontinencia fecal (7,0%).

Otro inconveniente es que puede provocar malabsorción de vitaminas liposolubles, siendo recomendable, ante su uso prolongado, la utilización de suplementos orales de vitaminas A, D, E y K.

Está contraindicada en síndrome de malabsorción crónico y en colestasis. Considerando que reduce la absorción intestinal de colesterol y que produce una disminución significativa del colesterol LDL, independiente de la reducción del peso

corporal, se está considerando su utilización como agente hipolipemiante (Rivera et al., 2007).

La **Acarbosa** es un inhibidor de la alfa-glucosidasa intestinal, que es la enzima que hidroliza los hidratos de carbono a azúcares sencillos. Actúa retardando la absorción de glúcidos a escala intestinal, pero los estudios sobre su eficacia en el tratamiento de la obesidad concluyen que no hay una reducción significativa de peso con las dosis habitualmente toleradas por el hombre (Björntorp, 2001).

La **fibra** es un conjunto de macromoléculas de origen vegetal no digerible por el ser humano. Es objeto de interés porque se le atribuye un efecto profiláctico en un grupo de enfermedades. Este efecto estaría en relación con su capacidad de la regulación del tránsito gastrointestinal y del retraso en la absorción de algunos nutrientes. Como además producen sensación de distensión, de plenitud y de saciedad, se utilizan en el tratamiento de la obesidad.

Los preparados más habituales son los **derivados de la pectina, del glucomanano y de las gomas naturales** (goma guar). Se administran 15 minutos antes de las comidas junto con cantidades pequeñas de alimentos sólidos para cerrar el píloro y dar tiempo a que gelifiquen. Sus efectos secundarios más frecuentes son flatulencia, náusea y diarrea. En los ensayos realizados en obesos no han demostrado eficacia ni en la disminución de la sensación de hambre ni en la pérdida de peso (Clapham et al., 2001).

1.10.3. Fármacos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Fluoxetina y Sertralina

Los más utilizados son la fluoxetina a dosis máxima de 60 mg/día, la paroxetina a dosis de 20 mg/día que puede aumentarse hasta un máximo de 50 mg/día, y la sertralina a dosis máxima de 100-200 mg/día. Son fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión y los trastornos obsesivos-compulsivos que han demostrado producir pérdida de peso a corto plazo (6 meses), aunque después de ese período el peso se recupera a pesar de continuar con la medicación. Al no haber demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo, su uso ha quedado restringido al tratamiento de la depresión y conductas bulímicas que a menudo se asocian a ésta (Clapham et al., 2001).

Fluoxetina: Existe una frecuente asociación entre cuadros depresivos que cursan con angustia y/o ansiedad, y ganancia de peso por sobreingesta alimentaria. En pacientes depresivos se observa que los antidepresivos tricíclicos inducen un incremento del apetito, a diferencia de la fluoxetina que promueve una reducción de peso por disminución de la ingesta calórica.

Estudios en pacientes obesos no depresivos, han mostrado un efecto dosis-dependiente de la fluoxetina sobre el apetito (20-80 mg/día), con especial acción en pacientes con tendencia compulsiva a comer (síndrome de los atracones o "*binge-eating disorder*"), aunque también es efectiva en reducir la ingesta calórica global en pacientes

con sobreingesta alimentaria relacionada con períodos de estrés y/o ansiedad, o con la suspensión del hábito tabáquico.

Como, en principio, fluoxetina no induce dependencia ni adicción, es posible utilizarla por períodos prolongados, una vez comprobada su buena tolerancia. Sin embargo, su efectividad disminuye progresivamente después de los 6 meses de tratamiento.

Los efectos colaterales se dan hasta en un 20% de los pacientes y en algunos casos obligan a suspender su uso, siendo todos estos efectos reversibles. Los efectos colaterales más frecuentes (10-20%) son insomnio, somnolencia, cefalea, náuseas y ansiedad. Con menor frecuencia (<10%) se puede observar temblor, vértigo, sequedad bucal, disfunción sexual, sudoración y poliuria. En forma ocasional puede darse aumento en la presión arterial, contractura muscular o hiponatremia. Su utilización está contraindicada combinada con los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (Clapham et al., 2001).

Sertralina: Este antidepresivo en algunos pacientes produce un efecto ansiolítico y un aumento en la sensación de saciedad al utilizarse en dosis de 50 a 100 mg/día. Si bien su efecto sobre la ingesta de alimentos es menos marcado que el de fluoxetina, también es menor la frecuencia de efectos colaterales.

1.10.4. Efedrina y Cafeína.

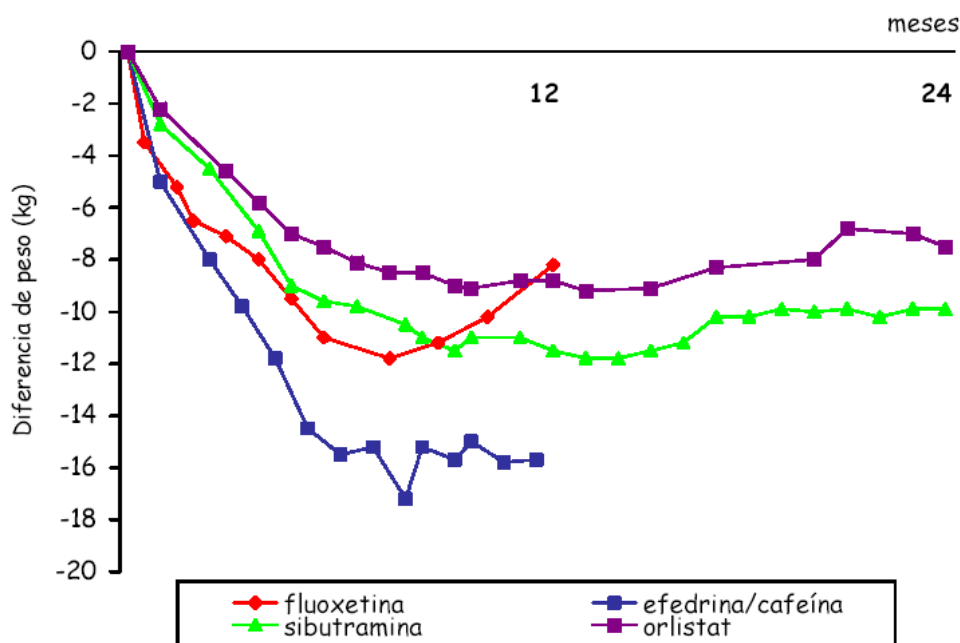
La efedrina es un fármaco que estimula los receptores β_1 , β_2 y β_3 -adrenérgicos, su efecto termogénico conduce a un incremento en el gasto energético y utilización de grasas como combustible energético y su efecto supresor del apetito reduce la ingesta. Pero por mecanismos de adaptación de receptores su efecto disminuye al cabo de algunas semanas. En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos como aumento de la presión arterial y temblores. Por este motivo y porque se incrementa también su eficacia, se suele asociar a cafeína para potenciar sus efectos sin aumentar su dosis (Bray et al., 1999).

La cafeína es una xantina que inhibe los receptores de adenosina y la fosfodiesterasa y ha demostrado un efecto anorexígeno y estimulante del gasto energético dosis-dependiente, además de incrementar la oxidación de lípidos. Este fármaco potencia la acción de la efedrina y bloquea la adaptación de los receptores (“*down-regulation*”), permitiendo mantener en el tiempo el efecto metabólico de la efedrina.

En estudios de al menos un año de duración, se demostró que la combinación de ambas drogas era superior en su efecto reductor de peso que cada una por separado y que placebo. La combinación efedrina-cafeína era una indicación hace algunos años para el tratamiento de la obesidad en varios países europeos (Dullo et al., 1987).

Por su acción adrenérgica debe tenerse especial cuidado con su uso en pacientes con hipertensión arterial, arritmia, antecedentes de accidente cerebrovascular, infarto al miocardio y patologías psiquiátricas (cuadros ansiosos, crisis de pánico).

Entre los fármacos antes citados, 4 de ellos han sido evaluados en estudios controlados con 1 año o más de seguimiento: fluoxetina (Darga et al., 1991), efedrina-cafeína (Astrup et al., 1992), sibutramina (Formiguera et al., 1999) y orlistat (*US Multicenter Study*) y su efecto aparece recogido en la figura siguiente.



Los derivados anfetamínicos tales como anfepramona (dietilpropión), fenproporex, fentermina y mazindol, aunque mantienen su aprobación por la FDA (*Food and Drugs Administration*, Estados Unidos), ya no son aceptados en nuestro país, salvo en casos muy especiales y utilizados en condiciones muy específicas como fármacos anorexígenos.

Su uso sólo se recomienda durante periodos muy cortos de tiempo (12 semanas), por el potencial de inducir dependencia, y con importantes precauciones por sus efectos colaterales sobre el sistema nervioso (excitabilidad, irritabilidad, insomnio, depresión al finalizar tratamiento), y sistema cardiovascular (HTA, arritmias).

1.10.5. Rimonabant.

Rimonabant es el primero en una nueva clase de fármacos llamados CB1 antagonistas. Bloquean la unión de cannabinoide endógeno a receptores neuronales CB1. Mientras la activación de estos receptores por el cannabinoide endógeno aumenta el apetito, bloqueándolos en el hipotálamo parece bajar el apetito y causa la pérdida de peso (Ravinet et al., 2003).

Cuatro grandes ensayos randomizados estudiaron individuos obesos sometidos a una dieta baja en calorías, mostró una pérdida de peso constante de aproximadamente 13 libras en un año, y 11 libras en dos años favoreciendo rimonabant sobre el placebo (Padwal et al., 2007). Fue observada también mejoría de HDL y triglicéridos, glucosa y

HbA1C, y una reducción de la circunferencia de cintura. Los efectos secundarios eran la náusea suave, la diarrea, y los trastornos del humor. Este efecto sobre los trastornos del humor es inquietante y es una preocupación cuando este agente sea más extensamente prescrito. Fue aprobado en Europa (2006), revisado por la FDA en 2007 y en suspensión cautelar por la AEMPS el 23/10/2008 (AEMPS 2008).

Los ensayos clínicos comentados con rimonabant en obesidad (programa RIO, de Rimonabant In Obesity) consisten en 4 ensayos clínicos de 1-2 años de duración, en fase III: *RIO-Europe*, *RIO-Lipids*, *RIO-North America*, y *RIO-Diabetes*. Fueron diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de rimonabant en el tratamiento de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos en 6.600 pacientes con sobrepeso y obesidad. La medicación fue asignada de manera similar en todos los ensayos RIO, de tal manera que los sujetos participantes fueron aleatorizados a recibir rimonabant 20 mg/día, rimonabant 5 mg/día, o placebo durante un año.

El primer estudio publicado, *RIO-Europe* (VanGaal et al., 2005), reclutó a sujetos obesos con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ ó $>27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidad, definida como hipertensión arterial o dislipemia. Después de un año, el 67% de los que completaron el estudio perdió $>5\%$ del peso inicial y el 49% perdió $>10\%$. Además, diferentes componentes del síndrome metabólico mejoraron, incluyendo disminución de las concentraciones de glucosa e insulina, así como variaciones del perfil lipídico (disminución de triglicéridos e incrementos del cHDL) comparados con el grupo placebo.

El segundo estudio, *RIO-Lipids* (Despres et al., 2005), se realizó en una población de 1.036 sujetos obesos o con sobrepeso con dislipemia conocida, sin tratamiento farmacológico. Al finalizar el estudio, los individuos asignados a 20 mg/día de rimonabant redujeron significativamente el peso corporal ($-6,9 \text{ kg}$) y la circunferencia de la cintura ($-7,1 \text{ cm}$). Las concentraciones de cHDL se incrementaron en un 23,4% y las de los triglicéridos disminuyeron en un 15,8%. Estas modificaciones en el perfil lipídico son mayores de lo esperado para una pérdida de peso como la observada, lo que indicaría una acción de rimonabant de manera independiente a otros lugares de actuación de la molécula. La disminución de la proteína C reactiva (27% de reducción vs. 11% de placebo) y el incremento de la adiponectina en un 57,7% apuntarían en esta misma dirección. Como resultado de las acciones anteriores, la prevalencia de síndrome metabólico, en esta población de estudio, cambió del 52,9% al inicio del ensayo a un 25,8% tras un año de tratamiento con 20 mg de rimonabant.

El estudio *RIO-Diabetes* (Scheen 2006) incluyó a 1.047 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tratados en monoterapia con rimonabant (20mg/día). Los objetivos del ensayo fueron la evaluación del efecto de rimonabant en la pérdida de peso en un periodo de un año y determinar su capacidad para prevenir la recuperación de peso en el segundo año de tratamiento. Los objetivos del estudio también incluían la valoración de la mejora de los factores de riesgo asociados con la obesidad abdominal (medida por el contorno de la cintura) como la dislipidemia, el metabolismo de la glucosa y el síndrome metabólico, así como la evaluación de la seguridad y tolerancia en un periodo de dos años.

Al final de 12 meses de tratamiento, la pérdida de peso asociada a rimonabant fue de 5,3 kg en comparación con 1,4 kg del grupo placebo. Los niveles de hemoglobina glicosilada disminuyeron el 0,6% (incremento de 0,1% en el grupo placebo), de tal manera que el 43% de los pacientes que recibió rimonabant consiguió mantenerse con unas concentraciones de HbA1C por debajo del 6,5%, en comparación con el 21% de aquellos que recibieron placebo. Los beneficios alcanzados con rimonabant (20mg/día) al final del primer año del estudio se mantuvieron en el segundo año de tratamiento con buenos perfiles de seguridad y tolerancia frente al placebo.

Los pacientes tratados durante dos años conjuntamente con dieta y ejercicio experimentaron una reducción del peso corporal y del contorno de la cintura, lo que demuestra la reducción de la grasa abdominal, un indicador clave de enfermedad cardiovascular. También, alcanzaron un importante aumento en los valores de colesterol HDL, una reducción de los triglicéridos y una mejora en la sensibilidad a la insulina. Los efectos secundarios fueron mínimos (náuseas y vértigo) y de corta duración. Las conclusiones presentadas en diversos estudios muestran que el tratamiento a dos años con rimonabant 20mg/día reduce significativamente el peso, la grasa abdominal y disminuye los factores de riesgo cardiovascular y los desórdenes metabólicos (Carai et al., 2005; Scheen et al., 2006).

El último ensayo, *RIO-North America* (Pi-Sunyer et al., 2006) incluyó a 3.045 obesos. El objetivo de este estudio fue analizar si la pérdida de peso conseguida con rimonabant podía mantenerse tras la retirada del fármaco. Tras finalizar el primer año de seguimiento, los sujetos volvieron a aleatorizarse para continuar con rimonabant o reasignarse a un grupo placebo. La pérdida de peso tras el primer año fue similar a la observada en los otros ensayos RIO (-6,3 kg con 20 mg/día de rimonabant).

Tras dos años de seguimiento, la pérdida de peso del brazo rimonabant fue de 7,4 kg, mientras que los individuos reasignados a placebo habían recuperado la mayor parte del peso perdido. La prevalencia de síndrome metabólico disminuyó con rimonabant (de 34,8% a 21,1%) en comparación con placebo (31,7% a 29,9%). Los cambios en las concentraciones de cHDL, triglicéridos, insulina y HOMA (*Homeostatic Model Assessment- insulin resistance*) en los pacientes que recibieron rimonabant, fue aproximadamente el doble de lo atribuido sólo a la pérdida de peso. El ensayo clínico en marcha STRADIVARIUS (*Strategy To Reduce Atherosclerosis Development In Volving Administration of Rimonabant—the Intravascular Ultrasound Study*)(STRADIVARIUS, 2006) está diseñado para determinar si 20 mg/día de rimonabant administrado durante 18-20 meses puede reducir la progresión de la arteriosclerosis coronaria, evaluada mediante ultrasonografía intracoronaria (*IVUS: intravascular ultrasound*) en pacientes con obesidad abdominal asociada a hábito tabáquico y/o síndrome metabólico, en el que se demuestre por angiografía una estenosis conoraria del 20-50% de la luz del vaso.

En suma, rimonabant se presenta como un fármaco que actúa no sólo sobre el peso corporal, sino también sobre los factores de riesgo cardiometabólicos asociados al exceso de peso.

Los efectos adversos de rimonabant se relacionan con el bloqueo de los receptores CB1: náuseas, diarreas y trastornos del ánimo o ansiedad son los síntomas más comunes.

1.10.6. Productos dietéticos

Los **derivados del té verde** tienen propiedades termogénicas y promotoras de pérdida de peso similares a la efedrina, ambos se han utilizado en combinación. El té actúa a través de su contenido en polifenoles y xantinas:

- a) De los polifenoles, el más potente es el epigallocatecol, captado por el tejido adiposo donde inhibe a la catecol-o-metil-transferasa (enzima que degrada la NA) e impide la acción, de forma parcial de enzimas digestivas (amilasa y lipasas), disminuyendo la absorción de nutrientes.
- b) Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa, (aumentando el adenosin monofosfato cíclico intracelular) y activando así la lipólisis de los triglicéridos. Los cuerpos cetónicos resultantes provocan saciedad. Estos efectos ya se han demostrado en humanos aunque todavía no se dispone de ensayos clínicos que demuestren su eficacia en programas de pérdida de peso (Clapham et al., 2001).

El **Chitosan** es un biopolímero de tipo polisacárido, poli-nacetilglucosamina, no digerible, derivado de la desacetilación alcalina del exodermo de crustáceos, que forma agregados a nivel intestinal con ácidos grasos y colesterol, disminuyendo su absorción y favoreciendo su eliminación en las heces. Al llegar al ambiente ácido del estómago, se solubiliza y atrapa las grasas protegiéndolas de la acción enzimática. Además de disminuir el aporte calórico, disminuyendo la absorción de lípidos, actúa a modo de fibra. Existen algunos trabajos que pretenden demostrar la eficacia y seguridad del chitosan en los programas de pérdida de peso. Entre los efectos secundarios del chitosan, destacan el estreñimiento y las náuseas de forma transitoria. Está contraindicado en alérgicos a los crustáceos (Clapham et al., 2001).

El **Olestra** es un poliéster de sacarosa con ácidos grasos de cadena larga que no se absorbe y que se utiliza como sustituto de las grasas. Se emplean dosis de 30 g/día junto con una dieta hipocalórica. Produce diarrea, flatulencia y heces grasas. No debe utilizarse en niños, ni embarazadas por la deficiencia de lípidos que ocasiona (Clapham et al., 2001).

1.10.7. Características de los ensayos clínicos sobre fármacos antiobesidad. Fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos.

Existen numerosos fármacos, con diferentes mecanismos de acción, que se encuentran en evaluación de su eficacia y seguridad en pacientes obesos, tales como bupropion (indicado en depresión y en tratamientos para el tabaquismo), metformina (biguanida de amplio uso en diabetes tipo 2), y topiramato (indicado como anticonvulsivante y en trastornos afectivos).

El desarrollo farmacéutico para el tratamiento de obesidad es un campo activo y dinámico, que ha explotado en los últimos años como revela el conocimiento científico

de la ingesta de alimentos, la saciedad y el gasto de energía. Dos vías principales están siendo exploradas:

- 1) La inhibición de entrada de energía controlando el centro hipotalámico de la alimentación.
- 2) Y el intento de acelerar gasto de energía.

Una revisión comprensiva de objetivos potenciales para fármacos antiobesidad revela muchas posibilidades para el futuro (Bays et al., 2004). Desde que una nueva droga aparece en el mercado puede transcurrir una década, esto será algún tiempo antes de que los científicos se decidan por una de las vías apuntadas que será la que realmente consiga una pérdida de peso clínicamente significativa.

Existen muchas formas de modular el centro nervioso de la alimentación, desde los péptidos del intestino, el páncreas, y la grasa a la participación de múltiples vías dentro del sistema nervioso, y estos son la mayor parte de los objetivos que se persiguen. La redundancia extensa en el sistema humano hace de la probabilidad de alcanzar una pérdida de peso significativa de más del 10 % bastante baja: si usted cambia un sistema, hay todavía otros múltiples para compensar.

Un acercamiento acertado farmacológico probablemente tendrá que implicar un acercamiento para interrumpir múltiples sistemas, o puede requerir un objetivo más arriba en el cerebro, más allá del punto donde todos estos caminos periféricos ejercen sus efectos.

El desarrollo de un fármaco para aumentar el gasto metabólico del cuerpo puede ser el acercamiento más prometedor porque esto puede permitir a individuos comer sin restricciones severas y todavía experimentar una pérdida significativa de peso y grasa.

El desarrollo de nuevos fármacos sigue un camino establecido desde hace décadas. Sin embargo, algunas compañías innovadoras han estado experimentando combinando estudios en fase ½ con objeto de acortar el tiempo de desarrollo a la mitad. Requiere manejar un ensayo único con una combinación de estudios de dosis única y múltiple en la población diana (pacientes obesos) que identifiquen datos seguros e información farmacodinámica preliminar.

Cualquier acercamiento es válido, pero es importante en estos estudios iniciales recoger múltiples datos farmacodinámicos y no sólo datos de la pérdida de peso y la circunferencia de cintura, que es sumamente variable y lleva muchos meses de trabajo.

Como en la obesidad no hay ningún marcador sérico bien establecido, se deben utilizar cuestionarios para medir parámetros como el hambre y la saciedad.

La recogida de datos sobre la entrada calórica, la composición del cuerpo (evaluado por DEXA , TC abdominal o RMN) y el gasto de energía también son útiles.

Dependiendo el mecanismo de acción, la inclusión de recogida de efectos adversos específicos gastrointestinales o neurológicas, debe ser garantizada en estos estudios.

La existencia de efectos adversos específicos gastrointestinales o neurológicos, es un dato muy relevante tanto para definir la dosis como para determinar el intervalo inter-dosis en los estudios fase 2b.

Y la pérdida de peso esperada es uno de los parámetros más usados en los estudios fase 3.

En este tipo de estudios, se implican también un placebo, múltiples dosis de fármaco (4-6), e idealmente otro fármaco (o terapéutica de control) con el que efectuar la comparación tanto para asegurar el correcto diseño del ensayo como para evaluar la comerciabilidad.

La longitud de los estudios debería estar, como mínimo, entre cuatro y seis meses, y el número de pacientes entre 40 y 80 por brazo para obtener datos de pérdida de peso suficientes. Las medidas de seguridad farmacodinámicas mencionadas anteriormente serían incluidas en este estudio.

Un estudio más centrado podría evaluar el impacto sobre la tensión arterial y el pulso, parámetros de lípidos (y posiblemente las subfracciones), la glucosa en plasma y los niveles de insulina, HbA1C, y marcadores cardiovasculares (como hsCRP, PAI-1, adiponectina, etc.).

Antes de la iniciación de los ensayos clínicos fase 3, la farmacocinética y los perfiles de respuesta de dosis de un nuevo producto de control de peso deberían ser bien definidos. Los estudios en fases 3 son extensos, caros y requieren gran cantidad de recursos. En estos estudios es importante incluir poblaciones ancianas y de minorías étnicas en la pruebas fase 3 como requieren las agencias reguladoras. Si se sospecha que el fármaco va a tener efectos sobre lípidos, tensión arterial, o sobre el control de glucosa antes de alcanzar la pérdida de peso, el estudio en fase 3 incluiría ensayos separados en poblaciones específicas de comorbilidad, como ha sucedido con rimonabant.

Las elevadas tasas de abandono (entre el 40-50 %) son un problema persistente en los estudios de obesidad a largo plazo principalmente porque los fármacos que se estudian no alcanzan las expectativas de pérdida de peso del sujeto estudiado. Esto requiere que los estudios sean más largos, así reparten la pérdida de peso en 12 ó 24 meses porque las agencias reguladoras requieren análisis de “intención de tratar” (ITT). Todas las medidas de seguridad mencionadas anteriormente serían incluidas en la fase 3 o como mínimo en las subpoblaciones de los estudios.

Para ensayos de obesidad, la inclusión de medidas de calidad de vida tiene valor de mercado y fármaco-económico aún cuando las autoridades reguladoras no permitan tales datos en la información de prescripción.

Las combinaciones de ensayos con otras drogas antiobesidad del mercado, podrían ser incluidas para asegurar la eficacia y seguridad para indicaciones complementarias. La FDA aconseja primero realizar una fase 2 para mostrar que la combinación tiene al menos dos veces la pérdida de peso observada con cada uno de los

componentes individuales y luego el examen de la combinación contra el placebo en la fase 3 (al menos una duración de 12 meses) (*Food and Drug Administration*, 2007).

Finalmente, el patrocinador puede pensar en realizar un ensayo “*hard outcome*” aunque ellos sean caros, con consumo importante de recursos, y requieran un compromiso a largo plazo. Sin embargo, la experiencia de la pérdida de peso post cirugía del estudio sueco sobre obesidad (*Swedish Obese Subjects Study*) sugiere que incluso tras pérdida de gran cantidad de peso (mucho más de la observada con medicación), puede llevar diez años para observar un cambio estadístico (Sjöström et al., 2004).

1.10.8. Nuevos fármacos antiobesidad que actualmente se encuentran en ensayos clínicos

Diversos fármacos están bajo evaluación clínica para el tratamiento de la obesidad, los más interesantes son aquellos que se encuentran en ensayos clínicos de fase II y III. En estudios de fase III, el fármaco más usado es rimonabat, anteriormente descrito.

En los ensayos clínicos de fase II, se encuentran los fármacos P57, ATL-962 y AOD-9604 (Bays et al., 2004; Rivera et al., 2007):

1. El compuesto P57 de Phytopharma, es un extracto del cactus Hoodia con un principio activo y mecanismo de acción desconocido, el cual reduce significativamente la ingesta promedio de calorías en pacientes con sobrepeso.
2. El compuesto ATL-962 de Allzyme, es una pequeña molécula inhibidora de la lipasa gástrica y pancreática, la cual produce una pérdida de peso en sujetos obesos y substancialmente puede ser más eficaz que el propio orlistat.
3. El fármaco AOD-9604 es un fragmento del péptido de la hormona del crecimiento oralmente activo que selectivamente activa la lipólisis en el tejido adiposo. En ratas obesas Zucker y de tipo ob/ob ha mostrado una reducción del peso corporal sin los efectos adversos observados normalmente con la hormona del crecimiento. En un estudio de fase II, a una dosis de 10 mg/7días, este fragmento del péptido produce una pérdida de peso de 1,0 kg comparada con 0,4 kg del placebo.

1.10.9. Futuro del tratamiento de la obesidad

No hay duda que los agentes terapéuticos que disponemos para el tratamiento de la obesidad son limitados.

Es por ello que existen suficientes motivaciones para investigar la eficacia de nuevos agentes. Algunos de los resultados obtenidos en animales de experimentación son muy prometedores (Weigle et al., 2003; Gomis et al., 2004).

GLP-1 y análogos. Los análogos de GLP-1 o los inhibidores de su degradación han sido considerados como un tratamiento de futuro de la diabetes mellitus tipo 2 asociada a obesidad ya que, a la vez que mejoran la captación de glucosa por los tejidos

periféricos, mantienen la plasticidad celular del islote pancreático y provocan sensación de plenitud gástrica con pérdida de apetito.

Este último efecto ha sido explorado por algunos laboratorios farmacéuticos con la idea de modificar las características de la molécula y lograr un efecto anti-obesidad más potente. Alguna molécula ha demostrado no sólo un efecto periférico sobre el control de la saciedad sino también probablemente central.

Adiponectina. Tras el descubrimiento de la leptina se pensó que modulando la secreción de leptina se podría lograr un potente efecto anti-obesidad. La verdad ha resultado que, en humanos, la leptina sólo es eficaz en aquellos pacientes que presentan un defecto en la leptina, que son una extrema minoría.

Más reciente el descubrimiento de la adiponectina ha generado también un buen número de especulaciones respecto a la importancia de encontrar fármacos capaces de modular su expresión.

PPAR-gamma. Una de las sorpresas terapéuticas del último decenio del pasado siglo ha sido el descubrimiento que los agonistas de los receptores PPAR-gamma eran capaces de mejorar la resistencia a la insulina y modular la generación de nuevos adipocitos.

En este momento existen dos agonistas que se utilizan en la práctica clínica diaria, la rosiglitazona y la pioglitazona. Ambas se han mostrado eficaces en disminuir la resistencia a la insulina, las concentraciones plasmáticas de glucosa si bien con un discreto aumento de peso global. Un análisis más pormenorizado de su efecto demuestra que ambas sustancias provocan una remodelación del tejido graso con un aumento de adipocitos generados de novo. Ello ha dado pie a la generación de nuevas moléculas con efectos sobre el receptor de PPAR que provocan cambios en el peso.

También los inhibidores de fosfatasa han demostrado ser útiles en el tratamiento de la obesidad experimental en diversos modelos murinos, inducidos obesos por dieta de cafetería o dietas ricas en contenido energético. Estos agentes actúan fosforilando PPAR gamma y generando un aumento en la expresión de UCP-1. Los animales aumentan su termogénesis a la vez que pierden apetito lo que sugiere un posible efecto central.

Actuaciones Neuroendocrinas

Un componente lipídico natural, la **oleilentanolamida**, ha mostrado su capacidad de regular la conducta alimentaria en experimentos con animales lo que ha permitido ensayar modificaciones de esta molécula como tratamiento del sobrepeso (Rodríguez de Fonseca et al., 2001; Fu et al., 2005).

La hormona represora del apetito **PYY3-36** liberada por el intestino después de cada comida, envía señales al cerebro, concretamente a centros del hipotálamo, que despiertan la sensación de saciedad originando una disminución del apetito. Se ha observado que los obesos producen tres veces menos esta hormona. Por lo que

administrar dosis de esta hormona a las personas que sufren obesidad podría contribuir a limitar su apetito y por lo tanto, ayudarles a adelgazar. Pero se desconoce la respuesta del organismo a elevados niveles de PYY3-36 a largo plazo (Batterham et al., 2003).

Actuaciones Genéticas

En este caso las opciones más prometedoras son:

1. El **gen GAD2**, situado en el cromosoma 10 y relacionado con la producción del ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuyo efecto inductor del apetito contribuiría al desarrollo de sobrepeso en las personas (Boutin et al., 2003) y su control abre un nuevo campo de acción contra la obesidad.
2. Mutaciones en el **gen del receptor de melanocortina MC4** parecen contribuir de forma decisiva en el desarrollo de obesidad clase II ($IMC \geq 35$) inducida por hiperfagia (List et al., 2003).

Fármacos en Proceso de Investigación

El diseño y desarrollo de nuevos fármacos con potente actividad antiobesidad se enfoca en blancos moleculares centrales y periféricos que se resumen en esta tabla (Hillebrand et al., 2002).

Dianas de nuevos compuestos antiobesidad.

Órgano	Blanco Molecular
Hipotálamo	• 5-HT • noradrenalina • cannabinoides • histamina • melanocortina • hormona concentradora de melanina (HCM) • neuropéptido Y (NPY) • factor neurotrófico ciliar (FNTC)
Tracto gastrointestinal	• colecistoquinina (CCK) • ghrelina • péptido YY fragmento 3-36 (PYY3-36) • lipasa pancreática
Tejido adiposo	• acetil-coenzima A (ACC), • acetil coenzima A carboxilasa tipo 2 (ACC2) • adrenoreceptores β_3 • diacilglicerol acetiltransferasa (DGAT) • hormona del crecimiento • leptina • proteínas desacopladas
Hígado	• deshidrogenasa 11β hidroxí esteroidea tipo 1 (11β-HSD1) • receptores de la hormona tiroidea
Músculo esquelético	• proteína fosfatasa tirosina 1B (PTP 1B) • proteínas desacopladas

Entre las líneas más novedosas de investigación están:

1. Antagonistas del receptor serotoninérgico 5-HT₆

Los receptores 5-HT tienen un importante papel en la regulación central de la ingesta de alimentos. El receptor 5-HT₆ ha sido implicado en la obesidad por estudios que muestran que la ingesta de comida está disminuida en ratas. En esta línea, Biovitrum desarrolló el compuesto BVT-5182C, el cual ha permitido una reducción en el peso corporal en ratas con una dieta de obesidad inducida. Sin embargo, recientes investigaciones evidencian que la distribución de los receptores 5-HT₆ en el cerebro de los ratones es muy diferente al de ratas o al de humanos, por lo cual su papel en la homeostasis de energía requiere más investigaciones (Woolley et al., 2001; Hirst et al., 2003; Bickerdike et al., 2003)

2. Antagonistas del receptor R1-HCM

La hormona concentradora de melanina (HCM) es un neuropéptido de 19 aminoácidos que está presente en el hipotálamo, el cual se activa como respuesta a las señales emitidas por el neuropéptido Y, la proteína relacionada con el gen agouti y la propiomelanocortina en la vía de la homeostasis de energía. Esta vía se puede interrumpir por el antagonismo farmacológico del receptor R1-HCM e inhibir la entrada de alimentos, produciendo una pérdida de peso (Borowsky et al., 2002).

Uno de los compuestos antagonistas del receptor R1-HCM es el denominado T-226296, el cual presenta una IC₅₀= 5,5 y 8,6 nM, para el receptor humano y de rata, respectivamente. Su administración vía oral en ratas (30 mg/kg) produce una supresión completa de la ingesta de alimentos inducida por la administración de la HCM, indicando que este compuesto tiene una actividad oral antagonista del receptor R1-HCM a través del paso de la barrera hematoencefálica (Takekawa et al., 2002).

3. Agonistas de los receptores MC₄

Considerables evidencias en modelos genéticos de ratones indican que los agonistas de los receptores MC₄ no solamente tienen un efecto potencial en la pérdida de peso sino también un efecto benéfico en condiciones de comorbilidad que son asociadas con la obesidad, tales como la hiperinsulinemia.

El agonista PGE-657022, ha mostrado una alta afinidad por el receptor MC₄, el cual induce una disminución en la ingesta de comida, el peso corporal y la masa grasa cuando es administrado crónicamente en roedores obesos. Sin embargo, su uso puede estar limitado por sus efectos cardiovasculares y la estimulación de la actividad eréctil (O'Rahilly et al., 2004; Goodfellow et al., 2003).

4. Agonistas de los receptores de leptina

Una de las principales moléculas secretadas por el tejido adiposo, e indudablemente la que ha recibido más atención, es la leptina, hormona de 167 aminoácidos que circula por la sangre y que es sintetizada específicamente en el tejido

adiposo blanco (su función principal es el almacenamiento de energía en forma de lípidos, fundamentalmente triglicéridos).

Recientemente, el compuesto agonista de leptina CBT-1452, ha producido una reducción substancial del 10% en el peso corporal en ratas con una dieta de obesidad inducida y reducción en un 20% en la ingesta de comida (Veniant et al., 2003).

5. Agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos

Los agonistas β_3 adrenérgicos son sustancias termogénicas, sin los efectos cardiovasculares de la efedrina, que actúan sobre los receptores del tejido adiposo marrón (íntimamente relacionado con la termogénesis de los animales que mantienen su temperatura corporal frente al medio ambiente). El compuesto CP-114,271, presenta una IC_{50} = 0,06 nM respecto al receptor β_3 -adrenérgico, y posee una afinidad 100 veces mayor a este receptor que a los subtipos β_1 y β_2 -adrenérgicos.

El compuesto más potente y selectivo de esta serie de estructuras es el denominado SR-59062, derivado del núcleo de ariletanolamina.

El compuesto derivado de urea denominado L-755507, es el agonista más potente del receptor β_3 -adrenérgico con una CI_{50} = 0,43 nM. Sin embargo, su principal problema es que presenta una baja biodisponibilidad por vía oral (1%).

Tratando de resolver este problema se sintetizaron compuestos análogos como el L-749372, derivado del núcleo de ariloxipropanolamina, el cual presenta una biodisponibilidad oral en perros del 47%. Los primeros ensayos clínicos realizados en humanos han demostrado baja eficacia, a diferencia de los resultados hallados en ratones (Kordik et al., 1999).

1.10.10. Fármacos de uso no aceptado para el tratamiento de la obesidad en la actualidad

1. **Anfetaminas y metanfetamina:** Estos agentes actúan incrementando la liberación de las catecolaminas de las terminaciones nerviosas finales en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo y producen una disminución o supresión del apetito. Su eficacia varía según los estudios y el tiempo de seguimiento. En principio, se produce una disminución de peso hasta los 6 meses, para después estabilizarse y aumentar una vez dejado el tratamiento. La mayoría se utiliza por un período corto de 3 meses e individualizando cada caso (Galicia et al., 2002).

En la actualidad, las anfetaminas (anfetamina, metanfetamina y fenmetracina) han sido retiradas del mercado debido a su potencial de abuso y adicción. Posteriormente, se desarrollaron otros fármacos noradrenérgicos a partir de modificaciones bioquímicas de la estructura de las anfetaminas que disminuyeron su acción central y su poder de adicción, sin eliminarlo totalmente. Entre estos, se incluyen la fentermina, dietilpropión, fendimetracina,

benzfetamina, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex y mazindol (Galicía et al., 2002; Connolly et al., 1999).

El más utilizado ha sido la fentermina en combinación con la fenfluramina, retirándose del mercado al asociarse dicha combinación con valvulopatías e hipertensión pulmonar. También, la fenilpropanolamina ha sido retirada del mercado al asociarse a infartos hemorrágicos y accidente cerebrovascular hemorrágico en mujeres (Connolly et al., 1999). Otros efectos secundarios de los fármacos noradrenérgicos incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, sequedad de boca, sudoración, náuseas, estreñimiento, euforia, palpitaciones, hipertensión arterial y arritmias. Los estudios sobre la eficacia y la seguridad de todos los fármacos descritos comprenden 6 meses de tratamiento como máximo y muestran diferencias moderadas (Campfield et al., 1998).

2. **Agonistas serotoninérgicos:** Entre estos agentes se encuentran la fenfluramina y dexfenfluramina. Estos fármacos tienen similitudes bioquímicas con los derivados anfetamínicos pero su acción se ejerce sobre los receptores de serotonina (5-HT), estimulando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación, por lo que carecen del efecto estimulante de la noradrenalina (NA) y de su potencial de abuso. Entre los efectos secundarios del tratamiento combinado de fenfluramina-fentermina destacan el desarrollo de tolerancia, la pérdida de memoria (reversible) y sobre todo la hipertensión pulmonar y la valvulopatía cardíaca, más frecuentes en aquellos pacientes con $IMC \geq 30$ y con un tratamiento superior a los tres meses. Por estos motivos fueron retirados del mercado en 1997 (Clapham et al., 2001).
3. **Hormona tiroidea y extractos de tiroides:** promueven pérdida de peso con gran compromiso del compartimento muscular, aceleran la pérdida de masa ósea, y se asocian a arritmias e hipertrofia cardíaca cuando se utilizan por período prolongados.
4. **El tiratricol o ácido triiodotiroacético:** también ha sido prohibido para su uso en obesidad considerando su potencial de riesgo como derivado de hormona tiroidea.
5. **Diuréticos y laxantes:** producen una reducción brusca de peso, por pérdida de agua (deshidratación), con el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas severas por depleción de potasio.

1.10.11. Fármacos carentes de fundamento científico

Productos naturales con supuesto efecto termogénico o lipolítico no han demostrado eficacia en estudios controlados contra placebo efectuados en humanos, pero que están comercializados son: el picolinato de cromo, ácido hidroxicitrico y la L-carnitina.

1.11. Cirugía gastrointestinal en obesidad.

El tratamiento médico de la obesidad, integrando cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física, terapia conductual y apoyo farmacológico, constituye la alternativa de primera elección. Sin embargo, en el grupo de obesos severos y mórbidos ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sólo 5-10% logra mantener una reducción significativa de peso después de algunos años.

En estos pacientes la cirugía "bariátrica" (cirugía que altera la anatomía del tubo digestivo con el objetivo de reducir la ingesta y/o absorción de alimentos), ha mostrado consistentemente un mayor éxito a 5 y 10 años plazo al inducir y mantener una pérdida de peso de al menos el 50% del exceso de peso, mejorar las comorbilidades y funciones psicosociales en directa proporción al peso perdido, mejorar la actitud hacia la alimentación y la conducta alimentaria alterada, e incrementar el nivel de actividad y capacidad física.

En los consensos internacionales (OMS, 1997), se han esbozado las indicaciones, precauciones y contraindicaciones para esta modalidad terapéutica: Actualmente, son indicaciones aceptadas de cirugía gastrointestinal en obesidad (Guisado et al., 2002; Steinbrook et al., 2004):

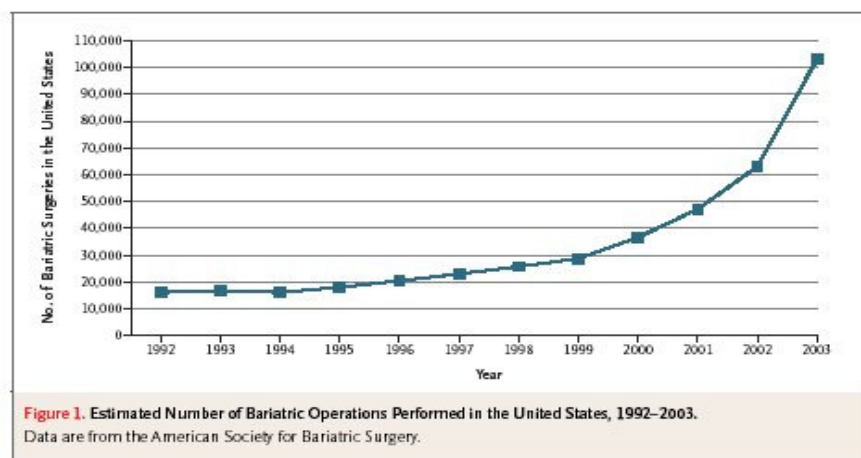
- 1) Fracaso del tratamiento médico en un programa multidisciplinario que incluya dieta, tratamiento farmacológico, actividad física y apoyo psicológico o terapia conductual.
- 2) Alto riesgo para la salud por obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), o pacientes con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ y comorbilidad de alto riesgo o con amenaza vital.

En el protocolo de 2005 de la consejería de salud de la Junta de Andalucía (Junta de Andalucía 2005) sobre la asistencia sanitaria a pacientes con obesidad mórbida, se indican unos requisitos que han de cumplir los pacientes que se sometan a cirugía bariátrica:

- 1) Edad comprendida entre 18 y 60 años.
- 2) $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ o IMC de 35 kg/m^2 con patologías asociadas a la obesidad.
- 3) Pacientes con obesidad mantenida al menos durante 5 años y que los distintos tratamientos conservadores para pérdida de peso, debidamente controlados, hayan fracasado.
- 4) Ausencia de trastornos endocrino-metabólicos responsables de la obesidad.
- 5) Ausencia de psicopatología y adicción a sustancias que impliquen alguna contraindicación absoluta.
- 6) Compromiso de adhesión a las normas y revisiones indicadas por los facultativos.
- 7) Consentimiento informado mediante rúbrica de los documentos oficiales establecidos.

La epidemia de la obesidad, al menos en EEUU ha desencadenado una segunda epidemia, la cirugía bariátrica. El número de operaciones gastrointestinales realizadas anualmente en los Estados Unidos, a causa de una severa obesidad ha aumentado de

aproximadamente 16.000 a comienzos de 1990 a 103.000 el 2003, tal como muestra la figura (Steinbrook et al., 2004).



Número estimado de intervenciones bariátricas desde 1992 a 2003.

Este incremento se puede explicar fácilmente por un aumento en el número de personas extremadamente obesas unido al fracaso de las dietas, los ejercicios y la terapia medicamentosa y, por supuesto, al desarrollo de los procedimientos laparoscópicos.

La cirugía bariátrica no es una cirugía cosmética (Guisado et al., 2002; Steinbrook et al., 2004). Es una cirugía gastrointestinal mayor, de elevado costo y que es realizada en individuos cuya obesidad pone en riesgo vital al paciente. Aunque muchas de estas intervenciones están cubiertas por los seguros, las coberturas dependen de la compañía, del procedimiento quirúrgico y de la situación médica del paciente. Esta cirugía también es realizada en adolescentes severamente complicados aunque dentro del total, constituyen un pequeño porcentaje.

En los adultos, el sobrepeso ha sido definido por un IMC ≥ 25 Kg/m², obesidad como IMC ≥ 30 Kg/m² y obesidad mórbida como IMC ≥ 40 Kg/m². En los EEUU, la prevalencia de sobrepeso en adultos, ajustada por edad, aumentó de 55,9% a 64,5% entre el período de 1988 a 1994 y 1999 a 2000, respectivamente. La prevalencia de obesidad aumentó del 22,9% al 30,5% y la obesidad mórbida del 2,9% al 4,7% en los mismos períodos. Entre personas de 12 a 19 años, la prevalencia de sobrepeso se incrementó del 10,5% al 15,5%, de acuerdo al Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

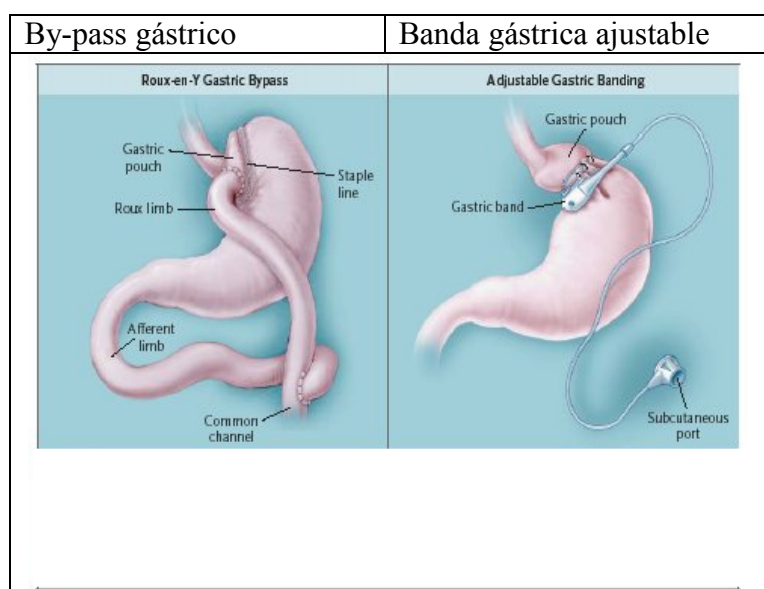
En el último consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) se recomendó considerar la cirugía en aquellos individuos que estén muy motivados y a la vez, muy bien informados sobre los riesgos de la operación y que los acepten y después de haber fracasado en un programa no quirúrgico compuesto de dieta, ejercicio, cambios de hábitos alimenticios y apoyo psicológico. Los potenciales candidatos son pacientes con IMC >40 Kg/m² o con IMC >35 y con serias complicaciones tales como una severa apnea, problemas cardiovasculares, diabetes tipo 2 o enfermedades articulares.

El panel no recomienda cirugía en niños no adolescentes porque la población joven no ha sido suficientemente estudiada.

Las técnicas más utilizadas en los últimos años son aquellas que restringen la capacidad gástrica con o sin un procedimiento que cause mala-absorción intestinal. En términos generales se pueden clasificar en:

Técnicas restrictivas	Gastroplastía vertical con banda Banding fijo o ajustable Gastrectomía tubular
Técnicas mixtas de predominio restrictivo	Bypass gástrico
Técnicas mixtas de predominio malabsortivo	Derivación biliopancreática de Scopinaro Derivación biliopancreática de Larrad Cruce duodenal Derivación biliopancreática laparoscópica sin gastrectomía (DBPSG)

Como vemos existen varios tipos de operaciones pero en los últimos años, fundamentalmente se realizan la banda gástrica, el bypass gástrico, el cruce (*switch*) duodenal y la última en describirse, con gran aceptación entre los cirujanos la gastrectomía tubular. Ninguna es la técnica ideal y tendríamos que tratar de adaptar a cada paciente una técnica concreta y no una misma técnica para todos (Buchwald et al., 2005).



1.11.1. Técnicas restrictivas.

Son técnicas cuestionadas hoy en día aunque su uso sigue suponiendo un 24.4% sólo la banda gástrica y un 5% la gastroplastia vertical. La gastrectomía tubular (*sleeve gastrectomy*) es una técnica descrita recientemente, bien acogida por los cirujanos en general, principalmente como primer paso de las intervenciones en superobesos.

Estas técnicas se contraindican en superobesos, hábito alimenticio con ingesta frecuente de dulces o picoteadores, trastorno por atracones, pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático o esofagitis.

La banda gástrica está indicada cuando existe un nivel adecuado de comprensión de lo que supone una técnica restrictiva, buen cumplimiento de la dieta preoperatoria, compromiso del paciente de cumplir las recomendaciones y controles del equipo terapéutico a largo plazo, consentimiento informado con conocimiento de la probabilidad de reintervención a largo plazo.

La banda gástrica se podría proponer como alternativa menos agresiva en los pacientes con elevado riesgo quirúrgico por su edad o estado de salud, así como en los casos de pacientes con IMC $<40\text{kg/m}^2$ con comorbilidades graves asociadas.

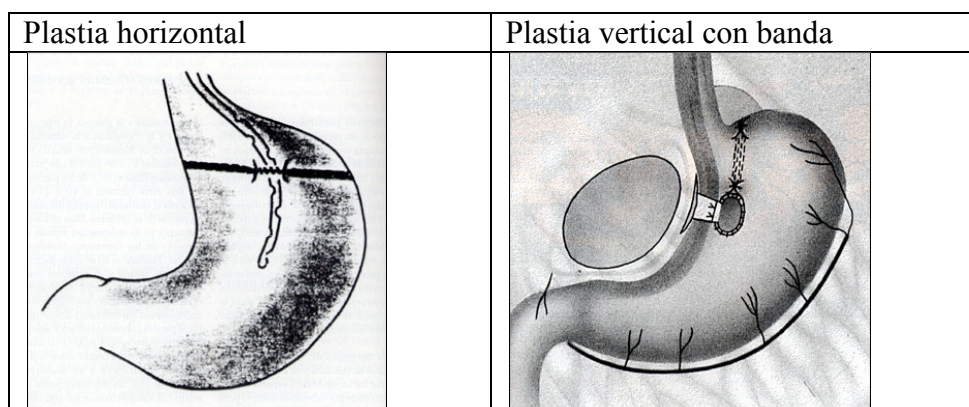
En desuso hoy día encontramos la gastroplastia vertical, las recomendaciones de uso serían similares a la de la banda gástrica.

La gastrectomía tubular (GT) es una técnica descrita en los últimos años, se utiliza en pacientes con IMC $>60\text{kg/m}^2$ y en los IMC $>50\text{kg/m}^2$ con patología cardiopulmonar severa, como primer tiempo para proporcionar una pérdida inicial de peso y permitir pasado unos meses (12 a 18), una segunda intervención que puede ser un bypass o un cruce duodenal.

La aceptación de esta técnica a sido tal que algunos autores la utilizan en pacientes con IMC bajos con comorbilidades importantes o en mayores de 55 años.

La gastroplastia vertical anillada. Es un procedimiento en el que se realiza un reservorio gástrico verticalizado de unos 20cc que se comunica con el resto del estómago por un orificio de 1,5 cm de ancho. Alrededor de esta comunicación con el estómago se coloca una banda de silicona. Fue descrita por primera vez por Mason en 1982 (Mason et al., 1982).

De ésta forma, se consigue que el paciente operado se llene pronto de volumen y tenga una saciedad precoz y duradera, lo que contribuye a modificar su comportamiento alimentario. Se han desarrollado variantes horizontales de la plastia.



Las horizontales presentan resultados poco satisfactorios y mayor índice de recidiva. Sin embargo, han tenido un resurgimiento gracias a que son factibles por vía laparoscópica.

Banda gástrica. La banda gástrica es una tira de silicona de unos 13 mm de ancho según los distintos tipos que ofrece el mercado, dotada de una cámara interior expandible que, cuando se cierra, forma un anillo circular de unos 10 cm de circunferencia interior. Se halla conectada al puerto de acceso por unos de sus extremos y a través de un tubo hueco del mismo material, de unos 50 cm de longitud. El puerto de acceso es un dispositivo de titanio con un septo de alta presión en su cara externa que es autosellante cuando se penetra con una aguja. Una vez conectado a la banda a través del tubo, permitirá el ajuste percutáneo del diámetro del estoma.

La colocación, que se realiza principalmente por acceso laparoscópico, se realiza tras la apertura de la pars flácida del ligamento gastrohepático buscando descubrir la base del pilar diafragmático derecho, disección retrocardial desde dicho nivel y hacia el 'ángulo de His, creando un túnel estrecho a través del cual se coloca la banda. Se delimita un reservorio gástrico superior de unos 10 ml de capacidad.

Esta técnica conlleva menores riesgos que la cirugía convencional, permite iniciar la toma de alimentos por vía oral en el mismo día de la intervención quirúrgica y condiciona un postoperatorio menos molesto con alta hospitalaria precoz (2-3 días).

Un mes después de la intervención el diámetro de la banda es ajustada bajo control radiológico. Esto nos permite modificar el paso de los alimentos a través de la banda, consiguiendo una reducción de la comunicación entre las dos partes del estómago, aumentando la saciedad. Este sistema proporciona a la intervención un carácter personalizado (ajustable) a las características de cada paciente. Se trata de una técnica "simple- restrictiva" que actúa limitando la cantidad de alimentos que se ingieren.

Actualmente esta técnica es totalmente reversible siendo posible retirar la banda, si la situación lo precisara, sin secuela alguna al no haberse alterado la anatomía del estómago ni de ningún otro órgano interno.

Esta técnica actúa generando saciedad precoz. Sus resultados en términos de reducción de peso y de mejoría de la patología asociada son satisfactorios. Sin embargo, en el largo plazo su resultado ha demostrado ser inferior al del bypass gástrico.

La colocación de una banda gástrica ajustable se enmarca en el contexto del tratamiento integrado de la obesidad, por lo cual es preciso seguir unas indicaciones dietéticas concretas en lo que respecta a la distribución de comidas, evitar el consumo de alimentos de alta densidad energética así como el abuso de líquidos hipercalóricos (batidos, refrescos azucarados, etc.) y mantener una actividad física habitual, a fin de garantizar la obtención de resultados satisfactorios a largo plazo.

El índice de complicaciones es bajo, siendo los efectos secundarios más frecuentes los problemas relacionados con la ingesta de alimentos (vómitos) o con la

banda (deslizamiento). Ambos pueden ser evitados en gran medida siguiendo las indicaciones de los especialistas.

Aún siendo un procedimiento técnicamente atractivo no representa una buena opción para los pacientes "golosos" o para los extremadamente obesos (Oria et al., 1999; Weiner et al., 2001; Angrisani et al. 2002; Blanco Engert et al., 2003; Fielding et al., 2005; O'Brien et al., 2005; Suter et al., 2005;)

Gastrectomía tubular (GT). Se trata de una gastrectomía longitudinal de la curvatura mayor. La división del estómago se inicia 6 a 10 cm proximal al píloro, dejando un remanente antral de 150 a 200cc para facilitar el vaciado gástrico. El tubo gástrico se realiza posicionando una sonda de 32 a 60 F a lo largo de la curvatura menor y grapando hasta el ángulo de His. Elimina gran parte de las células productoras de grelina.

Es más fácil de realizar que las técnicas mixtas, presentando menor morbimortalidad. Al no tener componente malabsortivo, el seguimiento es más fácil y apenas requiere suplementos nutricionales. El porcentaje de peso perdido se sitúa en los doce primeros meses entre el 50 y el 75%. El mantenimiento del peso es el problema de esta técnica, por lo que debe asociarse otra en un segundo tiempo entre los 12 y los 18 meses, que puede ser un bypass, un cruce duodenal o una derivación biliopancreática. (Regan et al., 2003; Baltasar et al., 2006). En la primera reunión internacional de consenso sobre la gastrectomía tubular en New York en octubre de 2007, 87 cirujanos rellenaron cuestionarios sobre la técnica, el 93,8% la realizaban como primera técnica, alcanzando 56% de pérdida de exceso de peso a los 3 años.

Representó el 2% de las intervenciones de obesidad en EEUU en 2008. (Needleman et al., 2008)

Jacobs et al. publican en 2009 un estudio a 2 años retrospectivo con esta técnica concluyendo que es superponible al bypass, pero, lógicamente necesitan estudios a más largo plazo para comparar tanto con el mismo bypass como con las bandas gástricas (Jacobs et al., 2009).

1.11.2. Técnicas mixtas de predominio restrictivo.

Bypass gástrico (BPG). Consiste en reducir quirúrgicamente la capacidad gástrica creando un pequeño reservorio o bolsa gástrica proximal cuya salida es un asa de intestino delgado en forma de Y (Y de Roux) y desde donde la comida se deriva directamente al intestino delgado. La bolsa gástrica es separada del resto del estómago.

Esta técnica fue creada en reemplazo del by pass yeyunoileal, hace aproximadamente 20 años. Asocia una plastia hecha con sutura mecánica, creando una bolsa de no más de 30 ml en el fundus gástrico, que se anastomosa a un asa desfuncionalizada en Y de Roux. Este reservorio debe ser pequeño y vertical, principalmente a expensas de la curvatura menor, para asegurar la máxima restricción, favorecer la saciedad precoz, un vaciamiento rápido al intestino delgado que favorezca

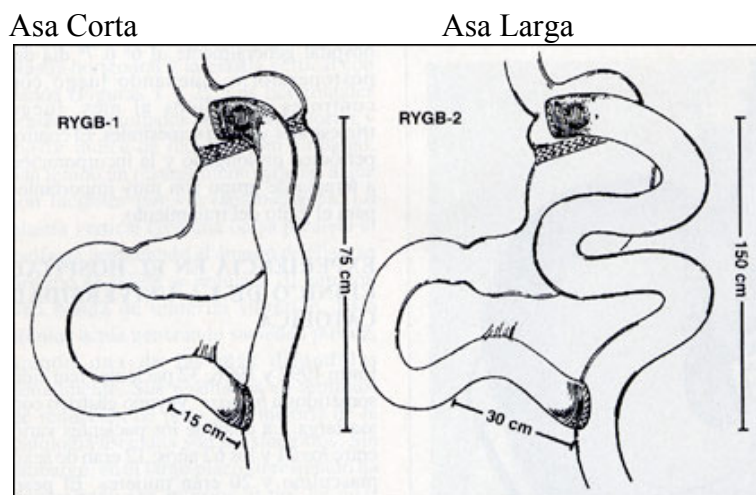
el dumping postprandial y reducir tanto el peligro de dilatación con el tiempo como la producción local de ácido.

La anastomosis gastroyeyunal es el factor determinante de la evolución postoperatoria. Hay muchos aspectos relacionados con el cirujano y con la técnica que intervienen en la cicatrización e integridad de la anastomosis. Las fugas son difíciles de diagnosticar precozmente y causan en pocas horas sepsis grave con elevada mortalidad.

La anastomosis puede ser manual o mecánica, y ésta a su vez lineal o circular. El calibrado de la misma a 10-12 mm de diámetro interno se lleva a cabo ya sea utilizando una sonda tutor, mediante la propia sutura circular mecánica o colocando una banda por encima de la anastomosis. Esto es lo que limitará el vaciamiento del reservorio y por tanto el grado de restricción del bypass.

Cuando se realiza una anastomosis mecánica circular se utiliza o bien la grapadora de 21mm que crea un estoma de 12,4mm o bien la de 25mm que crea un estoma de 16,4mm, un anillo de salida más estrecho puede causar mayor restricción pero también más estenosis y el fracaso de la cirugía. Cuando se utiliza esta técnica, que con el tiempo ha demostrado ser la que tiene resultados más consistentes, se puede usar un asa en Y de Roux de longitud habitual (50-60 cm) o un asa larga, de aproximadamente 120 a 150 cm. (Simpfendorfer et al., 2005; Higa et al., 2000; Wittgrove et al., 2000; MacDonald et al., 1999)

By pass yeyuno gástrico con asa corta (izquierda) y asa larga (derecha).



Esta alternativa busca dejar un segmento intestinal largo, separado del flujo biliar pancreático, creando así una malabsorción parcial de lípidos, lo que contribuiría a un mejor resultado. Estudios prospectivos confirman esta suposición, por lo que esta técnica tiene un sitio preferencial en enfermos con un IMC mayor de 50.

La mayoría de los autores hoy en día acepta que hay que seccionar el estómago completamente para prevenir la disrupción de la sutura y evitar así el fracaso de la cirugía, problema que se veía anteriormente sobre todo con la gastroplastia vertical u horizontal anillada, además esta sección contribuye a inhibir la secreción de grelina. Es

necesario tener presente que aún seccionando el estómago, puede producirse una fístula gastro gástrica, en un porcentaje bajo de los pacientes.

Es una técnica "compleja" con bajo componente malabsortivo y efecto predominantemente restrictivo, que impide que el paciente pueda comer los alimentos de forma rápida además de conseguir que éstos no sigan el curso normal a lo largo del aparato digestivo.

Al igual que otras técnicas se puede realizar mediante abordaje laparoscópico, representando en 2003 unas dos terceras partes de los bypass realizados en nuestro país, con resultados similares al abordaje abierto, con mejores estadísticas en cuanto a estancia hospitalaria, y a hernias de pared abdominal, siendo igual de seguro que el abordaje abierto en mayores de 50 años y en megaobesos (Gonzalez et al., 2003; Kreitz et al., 2003).

Dadas las características de la intervención es frecuente que las tomas de alimentos azucarados favorezcan la aparición de cierto malestar o mareos, fenómeno conocido como "dumping", que contribuye a modular el comportamiento alimentario. Otros efectos secundarios a largo plazo son las deficiencias de absorción de hierro, ácido fólico y vitaminas del complejo B (anemia), así como de calcio (osteoporosis). La mejor forma de prevenirlos es el tratamiento médico con suplementos vitamínicos, que deben tomarse sistemáticamente tras la intervención.

Es una operación de alto rendimiento para los "golosos" y muy obesos ya que posibilita la obtención de una pérdida significativa de peso y su mantenimiento posterior, favoreciendo una mejoría en la calidad de vida con baja incidencia de vómitos.

El bypass gástrico se está convirtiendo en el *gold estándar* de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad (Shikora et al., 2005) y es hoy día la técnica más usada a nivel mundial (Buchwald et al., 2005).

Las principales complicaciones de la técnica son la dehiscencia anastomótica y la hemorragia, ambas pueden comprometer la vida de los enfermos (Nguyen et al., 2004).

La dehiscencia anastomótica supone hasta un 4,3 % de complicaciones en el bypass gástrico laparoscópico, no se diferencia de la recogida en la técnica abierta (5,6%). Las causas pueden ser muchas, pero se pueden dividir en dos categorías: Causas ocasionadas por fallo mecánico o del tejido y aquellas ocasionadas por causas isquémicas. En ambas, la presión intraluminal sobrepasa la fuerza del tejido y de la línea de sutura resultando en dehiscencia. La isquemia se describe al 5-7 día de postoperatorio cuando la herida está entre la fase inflamatoria y la de fibrosis. La mayoría de las dehiscencias aparecen en los 2 primeros días de postoperatorio por fallo de la línea de sutura en tejido bien perfundido (Baker et al., 2004; Gonzalez et al., 2004).

La causa de la hemorragia tras bypass laparoscópico está en relación con la línea de sutura. Hay cuatro sitios potenciales de sangrado, el reservorio gástrico, la

gastroyeyunostomía, la yeyunoyeyunostomía y el estómago excluido (Nguyen et al., 2004).

La gravedad de ambas complicaciones es importantísima, más aún en las dehiscencias ya que el sangrado es más fácilmente detectable. Habitualmente se comportan de forma subclínica u oligosintomáticas en la mayoría de casos, siendo el primer y, a veces, único dato llamativo el aumento de la frecuencia cardíaca antes que las alteraciones analíticas, la fiebre o hallazgos radiológicos.

Los refuerzos de pericardio bovino parecen, en los estudios realizados hasta el momento, que mejoran los resultados de sangrado de la línea de sutura, siendo fáciles y rápidos de colocar, parecen un buen complemento que añadir al cuidado extremo en la realización de las líneas de sutura, así como el uso de compuestos de fibrina que también mejoran estos aspectos de la sutura (Shikora et al., 2004; Lee et al., 2004)

1.11.3. Técnicas mixtas de predominio malabsortivo

La derivación bilio-pancreática. La experiencia con los pacientes con intestino corto que motivaban pérdidas de peso muy importantes permitió teorizar sobre la posibilidad de que una intervención quirúrgica en la que se creara voluntariamente un intestino corto pudiera dar lugar a una pérdida de peso estable y sin graves complicaciones que corrigiera el exceso del depósito graso del paciente obeso.

Con este criterio, las intervenciones malabsortivas actualmente en uso son las derivaciones biliopancreáticas en sus tres modalidades: la primitiva de Scopinaro, la variante de Larrad y el cruce duodenal de Marceau, Hess y Baltasar.

La técnica consiste en la medición desde la válvula ileocecal del intestino estirado. Se coloca una señalización a 50 cm donde se realizará la anastomosis del cabo proximal de sección. Se continúa la medición de 200 a 250 cm más, donde se secciona el intestino. De esta forma se obtiene un cabo oral o proximal que conducirá la secreción biliopancreática que se anastomosa al íleon distal a 50 cm de la válvula ileocecal, donde estaba señalizado y otro distal, que posteriormente se anastomosará al estómago y transportará los alimentos ingeridos.

Las anastomosis pueden hacerse instrumentales o manuales, debiendo cerrar el espacio mesentérico para evitar la posibilidad de hernias internas. Tras el tiempo inframesocólico se realiza el supramesocólico, se practica bien una gastrectomía dejando un remanente gástrico entre 200 y 400 cc., o una partición gástrica con sección del estómago, abandonando el estómago distal y anastomosando el cabo distal de sección del intestino en latero lateral al muñón gástrico.

Scopinaro ha descrito dos montajes fundamentales: el mitad-mitad (*half-half*), en el cual secciona el intestino hacia la mitad del mismo (asa alimentaria y biliopancreática de unos 250cm cada una); y el *ad hoc stomach*, en el que el remanente gástrico es ajustado como el canal alimentario a las características alimentarias y peso de los pacientes. Desde 1992, ha alargado el canal alimentario a 300 cm para disminuir aún

más la incidencia de hipoproteinemias, siendo su técnica de referencia en la actualidad. El canal común lo crea siempre a 50 cm de la válvula ileocecal (Scopinaro et al., 1998 y 2000).

La modificación de Larrad realiza la gastroyeyunostomía seccionando el yeyuno a 50-60 cm del ángulo de Treitz, por lo que el canal alimentario comprende casi todo el intestino delgado y el biliopancreático, corto, el duodeno y los 50-60 cm de yeyuno proximal. El canal común, a 50 cm de la válvula ileocecal, es semejante al descrito por Scopinaro. La anastomosis gastrointestinal se realiza siempre retrocólica. Todas las anastomosis se realizan a mano son seda 00, monoplano, intentando evitar los muñones ciegos de los montajes latero laterales (Larrad et al., 2004; Marceau et al., 2005).

Es una técnica "compleja" en la que, además de reducir el volumen del estómago ("efecto restrictivo"), también se reduce la capacidad del intestino para la absorción de los alimentos ("componente malabsortivo"). Esta intervención disminuye la absorción de las grasas. La reducción del tamaño del estómago (habitualmente se reseca parte) consigue que los pacientes coman menos cantidad. Constituye el procedimiento más invasivo, por lo que su indicación está restringida a casos muy seleccionados con alteraciones importantes del comportamiento alimentario, que hacen imposible conseguir una reeducación de los hábitos nutricionales. Las pérdidas de peso son muy satisfactorias y mantenidas a pesar de comer todo tipo de alimentos. Pero requieren una vigilancia cuidadosa a largo plazo por los efectos secundarios a los que puede dar lugar (déficit de absorción de hierro, calcio, vitaminas liposolubles y proteínas, anemia y diarreas). Estos aspectos obligan a mantener un control médico apropiado para el resto de su vida y un tratamiento médico sustitutivo preventivo.

Cruce duodenal. El cruce duodenal es una técnica alternativa a la derivación biliopancreática de Scopinaro que incorpora un mayor componente restrictivo mediante una gastrectomía tubular de menos de 50 cc de capacidad. Se trata de una intervención de dificultad técnica, pero muy buenas pérdidas de peso y calidad de vida. Hess lleva a cabo el primer cruce duodenal en marzo de 1988 en una mujer con IMC de 60 que 17 años después mantiene IMC de 29 y Marceau fue el primer autor que publica la más extensa experiencia con el cruce. Baltasar ha ampliado la casuística. Gagner la inicia por laparoscopia en julio de 1999 y Baltasar publica la primera experiencia española y la segunda mundial.

La operación del cruce duodenal consiste en gastrectomía tubular subtotal vertical (GT) con preservación de píloro como acción restrictiva. Derivación biliopancreática excluyendo la mitad proximal del intestino delgado con un asa común de 65 a 100 cm distal como método malabsortivo y un asa digestiva de 185 a 235 cm hasta completar los 300 cm con el asa común (Marceau et al., 1993; Baltasar et al., 1996; Hess et al., 1998; Ren et al., 2000; Baltasar et al., 2001; Baltasar et al., 2002; Rabkin et al., 2004; Gagner et al., 2005; Baltasar et al., 2006).

Derivación biliopancreática laparoscópica sin gastrectomía (DBPSG). Esta técnica surge con el fin de facilitar la realización de estas técnicas y disminuir la agresión sobre el paciente, la diferencia fundamental con los previos es que el

remanente gástrico se deja excluido en el interior de la cavidad abdominal, al igual que en el bypass (Scopinaro et al., 1998; Scopinaro et al., 2002).

1.11.4. Resultados.

En general, el bypass logra una mayor pérdida de peso y es más probable que revierta los problemas médicos asociados con la obesidad mórbida, tales como la diabetes. Vomitar es un riesgo común asociado a casi todas las intervenciones y los pacientes con bypass gástrico tienen un mayor riesgo de deficiencias nutricionales y de dumping. Las mayores complicaciones de la cirugía bariátrica incluyen embolia pulmonar, fallo respiratorio, escapes de jugos digestivos a través de dehiscencias de suturas, obstrucción intestinal o estenosis y sangrado.

El nivel de riesgo está en relación directa con el procedimiento utilizado y la edad del paciente, el grado de obesidad y alguna complicación médica. No existe un registro seguro que permita anticipar riesgos o muertes ocasionadas por el procedimiento. La mortalidad post-operatoria no excede el 2% en los Estados Unidos y en nuestro país.

Con el aumento de la demanda por la cirugía bariátrica han surgido dos grandes desafíos, el primero es mejorar la seguridad de las intervenciones y el segundo es aprender más acerca de las consecuencias a largo plazo y del mecanismo mediante el cual la cirugía bariátrica provoca reducción de peso.

El Instituto de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Hepáticas (NIDDK) de los Estados Unidos inició en el año 2003, un estudio longitudinal, multicéntrico de cirugía bariátrica con el objeto de contestar preguntas claves sobre los riesgos y beneficios de las operaciones y sus efectos fisiológicos. Ellos postulan que existe una ausencia de trabajos científicos controlados que permitan establecer mecanismos básicos y fisiológicos sobre las consecuencias a largo plazo de las diferentes intervenciones.

Los mayores metaanálisis han comparado los resultados y complicaciones de las técnicas aplicadas más frecuentemente en obesidad mórbida, la gastroplastia con banda vertical (GVA) y el bypass gástrico (BPG) con Y de Roux. La tabla siguiente muestra las principales diferencias entre ambas técnicas en relación con la pérdida de peso y posibles complicaciones.

Pérdida de peso	GVA	BPG Y Roux
% exceso peso 3 años	40-63	68-72
% exceso peso 10 años	55	77
Mortalidad perioperatoria	0-1	0-2.5
Sepsis	0-1	0-2.5
Estenosis neopíloro	4-20	3.5-22
Úlcera	1-8	2.2-11
Anemia	-	30-39
Déficit: Fe	-	28-56
Folato	-	1.8-14
Vit. B12	17	22-37
Reoperación	41-45	1-10

El estudio de Jan y colaboradores, que compara el BP con la colocación de bandas gástricas por laparoscopia, concluye que ambas producen una pérdida de peso sustancial con poca mortalidad.

Los intervenidos por banda tienen menos tiempo operatorio, menos pérdida de sangre en la intervención, y menos estancia hospitalaria comparado con lo pacientes intervenidos por BP. La incidencia de complicaciones mayores y menores no se diferencia significativamente, sin embargo la morbilidad después de BP son potencialmente mayores y el porcentaje de reoperaciones es mayor en el grupo de bandas (Jan et al., 2005)

Otro meta-análisis, sumando la experiencia europea y norteamericana, han estudiado el efecto de la cirugía antiobesidad sobre las comorbilidades (adaptado de Kral) (Kral et al., 2001, 2002):

	% Resolución	% Mejoría
Hipertensión	60-65	90
Diabetes tipo 2	90-95	100
Dislipemia	70	85
Asma	>95	100
Apnea del sueño	100	100
Insuficiencia cardíaca	60	90

(Resolución = suspensión de terapia; Mejoría = reducción medicamentos)

En la actualidad los estudios en cirugía bariátrica se han ampliado para analizar, además de los parámetros de cambio de peso y mejoría en las comorbilidades, la mejoría en la calidad de vida de los pacientes como parte de los criterios de éxito terapéutico. Según un estudio sueco (todavía no finalizado), el riesgo de mortalidad es nueve veces mayor en los pacientes obesos no operados, y la incidencia de diabetes es de 0,2% para los operados, frente al 6,3 % de los no operados.

Se deben citar también las contraindicaciones aceptadas de la cirugía bariátrica:

- 1) Enteropatías.
- 2) Procesos neoplásicos.
- 3) Algunas enfermedades sistémicas: lupus eritematoso, cirrosis, enfermedad de Cushing, arteriosclerosis severa, enfermedad cardiaca congestiva.
- 4) Alcoholismo y drogodependencia.
- 5) Psicosis y algunas patologías psiconeuróticas.
- 6) Aquellos pacientes que muestran expectativas poco realistas del tratamiento quirúrgico.

La cirugía bariátrica es la aproximación más exitosa en el tratamiento de la obesidad severa y en revertir o prevenir el desarrollo de enfermedades severas asociadas a la obesidad (Solomon et al., 2004; Martikainen et al., 2004).

Veremos a continuación los resultados ajustados a las distintas técnicas.

1.11.4.A. Resultados de las técnicas básicamente restrictivas.

1.11.4.A.1 Gastroplastia Vertical Anillada (GVA).

Sus resultados son buenos inicialmente, pero tiene un alto porcentaje de fracasos, que lleva en muchos casos a la realización de cirugía de revisión, mediante conversiones a otras técnicas, fundamentalmente el BPG. La causa más frecuente de los fracasos es la pérdida insuficiente de peso, aunque también es frecuente la intolerancia alimenticia con vómitos frecuentes, el reflujo gastroesofágico o la intrusión de la banda en la luz gástrica.

Los resultados en cuanto a la pérdida de peso a corto plazo (1-2 años) se encuentran alrededor del 13 % de disminución del IMC, y entre el 55 y el 70 % de pérdida del exceso de peso (PEP), pero en trabajos con resultados a más largo plazo, estos porcentajes no pasan del 56 %, y con tendencia a la reganancia de peso con el tiempo. Ha sido descrita una pérdida progresiva de peso durante los primeros cinco años tras la cirugía, pero con inversión de esa tendencia en un segundo periodo de cinco años. Muchos trabajos refieren PEP inferiores al 50 %, de forma sistemática a partir de los cinco años de seguimiento. En general, la calidad de vida tras la operación, se ve vinculada a la pérdida de peso, y disminuye mucho cuando el paciente recupera peso perdido, lo que muchas veces coincide con un grado variable de intolerancia alimentaria. También se han descrito casos de reflujo gastroesofágico aumentado y no se aconseja realizar esta técnica en pacientes con reflujo patológico.

El resultado de la intervención en cuanto a la mejoría de las comorbilidades es positivo: mejoría o resolución a largo plazo de la diabetes mellitus tipo 2 en el 68-75 % de los pacientes, de la dislipemia en el 70-80 %, de la HTA en el 72-80 % y del síndrome de apnea del sueño en el 76-89 %.

Hay pocos trabajos que recojan diferencias entre la GVA realizada de forma abierta y laparoscópica, ya que el desarrollo de esta última coincidió con el inicio del declive de la técnica. En general, la mortalidad recogida es pequeña, del 0,2-0,3 %, y las complicaciones más frecuentes son leves, sobre todo referentes a problemas relacionados con la herida, como infecciones graves (2-3 %) y eventraciones a más largo plazo (10-20 %), en los casos realizados con cirugía abierta.

1.11.4.A.2. Banda Gástrica Ajustable (BG)

Colocada casi exclusivamente por vía laparoscópica, su uso se inició a principios de los 90, y se ha extendido a partir del año 2000, fundamentalmente en Europa y en Australia. En Estados Unidos se está difundiendo más lentamente, debido sobre todo a la tardanza en ser autorizado el uso de los dispositivos por parte de la FDA americana.

Otra razón fueron las diferencias encontradas por los autores norteamericanos en los resultados y complicaciones de las series americanas iniciales con respecto a las europeas y australianas, por lo que en un primer momento desaconsejaron su uso.

La técnica de colocación de la banda ha variado ligeramente a lo largo del tiempo: la inicial colocación en situación perigástrica, como se comentó en el apartado

de técnica, se acompañaba de un aumento de complicaciones y unos peores resultados. Actualmente, se coloca penetrando por la pars flácida, y rodeando el esófago para salir por el ángulo de His. Esta modalidad técnica, unida a una mayor experiencia en los sistemas de llenado y control de la banda, han hecho mejorar los resultados con respecto a los primeros, aunque sigue existiendo una gran dependencia del seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes para conseguir el éxito. La importancia de los equipos multidisciplinares y del seguimiento personalizado en el éxito de este procedimiento es lo que posiblemente ha ocasionado que esta técnica esté poco extendida en el ámbito de la medicina pública, al menos en nuestro país.

En general la BG se emplea en pacientes con un IMC medio inferior a 50 kg/m², habiéndose descrito peores resultados cuando los pacientes son superobesos. Sin embargo, otros autores lo han propuesto como primer tiempo de una técnica más agresiva, para conseguir la pérdida de peso inicial y reducir el riesgo operatorio.

Los resultados en general de la BG son inferiores a los de las demás técnicas, sobre todo en los dos primeros años. La pérdida de peso conseguida es más lenta, aunque se prolonga más en el tiempo, y está descrito que puede llegar a alcanzar el mismo nivel que con el BP. Sin embargo, la mayoría de las series y los metaanálisis publicados, coinciden en darle una capacidad de reducción del IMC de alrededor del 10%, con unos niveles de PEP del 46 %. El nivel de evidencia es bajo, ya que existen muchas series con resultados no concordantes. Elementos de duda en las series referidas son la escasez de número de pacientes seguidos a largo plazo, la pérdida de seguimiento en cualquier plazo de los pacientes (en algunas series superior al 40 %), la mezcla con pacientes sometidos a reintervención para retirar la banda y convertir a una técnica mixta, etc. Otro aspecto que arroja sombras de duda sobre la intervención es la mención en algunas series de hasta un 25 % de pacientes con escasa respuesta en cuanto a la pérdida de peso, que posteriormente requieren la conversión a otras técnicas, porcentaje que no se da en esa proporción en el resto de procedimientos.

La eficacia de la BG en cuanto a la resolución de comorbilidades es también más reducida, sobre todo en aquellas patologías que se influyen por las incretinas además de por la pérdida de peso. Así, el porcentaje de pacientes con resolución de la diabetes es sólo del 56 %, el más bajo de todas las técnicas, inferior incluso a la GVA. El porcentaje medio de pacientes con resolución de la hiperlipidemia es del 59 %, del 43 % para la hipertensión y del 95 % de la apnea del sueño.

La mayor fortaleza de la BG es su escasa morbilidad grave, y la casi nula mortalidad perioperatoria, que es del 0,1 % si se hace por vía laparoscópica. A largo plazo, tampoco hay mortalidad, ya que es el sistema que produce menor alteración metabólica y nutricional.

Sin embargo, es una técnica que presenta complicaciones frecuentes, que si bien no son graves, pueden requerir una reintervención, tales como deslizamiento de la banda, prolapso gástrico, dilatación del reservorio gástrico, dilatación esofágica, estenosis, etc.

De hecho, a largo plazo, es la técnica que presenta un mayor índice de reintervenciones, que pueden llegar al 25 % de los casos. Un problema especial es el relativo al reflujo, ya que hay autores que refieren mejoría tras la intervención y otros que refieren empeoramiento. Hay autores que aconsejan hacer un estudio funcional esofágico, y contraindican la intervención en casos de reflujo severo o hipotonía del esfínter esofágico inferior. Las complicaciones debidas al dispositivo, a sus conexiones y al reservorio subcutáneo son también frecuentes y obligan a veces a reintervenciones con anestesia local o general.

1.11.4.A.3. Gastrectomía Tubular (GT)

Es una técnica que se ha incorporado recientemente al grupo de operaciones admitidas para el tratamiento de la obesidad mórbida, aunque en las últimas reuniones de consenso, se hace siempre la matización de que se desconocen su efectividad y su morbilidad a largo plazo. La escasa experiencia de uso como técnica única bariátrica (separada de su utilización como primer tiempo de cirugía mixta) hace que no existan hasta el momento estudios controlados de sus resultados, y no está incluida en los metaanálisis efectuados sobre cirugía bariátrica. Aunque puede hacerse por vía abierta, la mayoría de ocasiones se realiza laparoscópicamente, y esto ha favorecido la expansión actual de esta técnica.

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 By-Pass gástrico (0,4 %). Hay algunos estudios sobre la necesidad de reforzar la línea de sutura gástrica, que no han podido concluir que resulte útil.

Sus resultados, todavía sin extensas series a largo plazo, muestran buenos resultados 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 %. Hay datos contradictorios acerca de si favorece el reflujo gastroesofágico.

1.11.4.B. Resultados de las técnicas mixtas.

1.11.4.B.1. By-Pass Gástrico (BPG)

Es la técnica más difundida, y la más antigua de las que se utilizan actualmente, ya que lleva usándose más de 40 años, manteniendo perfectamente su vigencia. En su versión más extendida, el asa alimentaria es corta (50-100 cm).

Este procedimiento se inició por vía abierta, y solamente en los últimos diez años se ha extendido por laparoscopia. Esto hace que muchos de los equipos quirúrgicos más antiguos mantengan todavía un porcentaje apreciable de cirugía abierta, aunque desde hace varios años, esta opción es minoritaria. Los resultados por una vía o por la otra son similares, y esta afirmación es prácticamente la única en cirugía bariátrica que tiene un nivel de evidencia 1A a raíz de los estudios practicados.

La efectividad del BPG es alta, y su nivel de mortalidad, sin ser tan bajo como el de las técnicas restrictivas, se mantiene en unos niveles reducidos, inferiores en general a los de otras técnicas de cirugía mayor. Los resultados en cuanto a pérdida de peso

alcanzan una reducción del IMC del 16 %, con una PEP media del 58 % antes de los 2 años, que más tarde llega al 63 %, y en general se mantiene cercano al 60 % con el paso del tiempo.

Los resultados del BPG en la resolución de las comorbilidades son también muy buenos, con un porcentaje de resolución de la diabetes por encima del 80 %, aunque a largo plazo, puede bajar hasta el 71 %. Aunque no se resuelva, prácticamente todos los pacientes experimentan mejoría y disminuyen dosis de sus tratamientos. El porcentaje de resolución o mejoría de la hiperlipidemia es del 93 %, el de la hipercolesterolemia, del 95 % y de la hipertrigliceridemia, del 94 %. La HTA se resuelve en el 75 %, y mejora hasta en el 87 % de los casos. La apnea del sueño se resuelve en el 80 % de casos, mejorando hasta en un 95 % de pacientes. Es muy alto el nivel de resolución del reflujo gastroesofágico, que ha permitido a algunos autores proponerla directamente como técnica antirreflujo.

Aunque la mortalidad del BPG ha sido referida hasta de un 5 %, la acumulación de datos en series controladas permite afirmar hoy en día que la mortalidad de la BP es de un 0,5 % en series realizadas por vía abierta, y disminuye al 0,2 % en las laparoscópicas, y estos resultados tienen un alto nivel de homogeneidad (nivel de evidencia 1B). Más difíciles son las conclusiones sobre complicaciones, pues los datos referidos son heterogéneos, la forma de expresarlos variable, la selección de eventos es diferente, etc. En general, las complicaciones mayores en los casos laparoscópicos se refieren alrededor del 2 %.

1.11.4.B.2. By-Pass Gástrico Distal (BPGD)

El BPGD tropieza para su estudio con su propia definición, ya que algunos autores consideran distales aquellos casos que tienen un asa alimentaria superior a 150 cm, aunque otros mencionan los 250 cm. Dada la variabilidad de la longitud del intestino delgado, probablemente la mejor manera de definir los BPGD sería por la longitud del asa común, considerando aquellos que la tienen inferior a 100 cm. Estas dificultades de medida y definición hacen que no existan estudios controlados que permitan alcanzar niveles de evidencia de tipo I.

Los escasos estudios que se han hecho sobre la longitud idónea del asa alimentaria no han llegado a conclusiones evidentes. Parece ser que en pacientes con un IMC igual o inferior a 50 kg/m², la longitud del asa no es relevante, pero en pacientes superobesos (IMC >50 kg/m²), aparece una PEP significativamente mayor. Cuando el asa alimentaria llega a los 250 cm se refiere la aparición de problemas nutricionales. El nivel de evidencia de estas series es de tipo IIA.

1.11.4.B.3. Resultados de las técnicas básicamente malabsortivas.

Las técnicas malabsortivas están menos extendidas, ya que presentan mayor dificultad técnica, lo que ha hecho que no se popularicen por laparoscopia.

Posiblemente son las únicas técnicas que se siguen realizando mayoritariamente por vía abierta, aunque la mejoría en la instrumentación y la incorporación de

variaciones como la supresión de la gastrectomía hace que aumente su uso en los últimos tiempos. No hay prácticamente ningún trabajo que compare ambas técnicas, y en general hay pocos estudios controlados, por lo que los metaanálisis generalmente engloban a las dos bajo el mismo epígrafe.

La adición del cruce duodenal disminuye el fenómeno de dumping, y sobre todo el de la úlcera del estoma. La gastrectomía tubular conserva los vagos y el píloro, pero los teóricos beneficios en el hábito alimentario y la pérdida de peso no han podido ser demostrados. Cuando se emplea la laparoscopia, disminuyen el dolor y las complicaciones de la herida.

No hay duda, con un nivel de evidencia 1B, de que son las técnicas que consiguen una mayor pérdida de peso, que se mantiene a largo plazo. Son además, las más útiles contra la superobesidad, consiguiendo que más de un 70 % de pacientes con $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ tengan una $PEP > 50 \%$. 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. En general, permiten una ingesta mayor que en las otras técnicas, pero también suelen presentar tendencia a las diarreas.

Su efectividad en la pérdida de peso llega al 73 % de PEP a partir de los dos años, aunque hay trabajos que recogen pacientes seguidos más de 10 años, con una PEP media del 77 %. Son también las técnicas más eficaces en la resolución de comorbilidades: Resolución de la diabetes en el 97 % de casos, de las hiperlipidemias en el 99-100 %, de la HTA en el 82 % (mejoría en el 92 %), de la apnea del sueño en el 95 %.

Sin embargo, estas técnicas logran esos resultados a costa de una mayor mortalidad: un porcentaje del 0,9 % en vía abierta y del 0,7 % en laparoscópica durante el primer mes (nivel de evidencia IB). 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. 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), Ca y Fe.

1.11.4.C. Niveles de evidencia.

Existe un nivel de evidencia 1B sobre la efectividad de la cirugía bariátrica en general para la pérdida de peso en pacientes con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, con una PEP global media superior al 50 %.

También hay un nivel de evidencia 1B sobre la efectividad de la cirugía bariátrica en general para la resolución de comorbilidades ligadas a la obesidad, fundamentalmente la diabetes tipo 2, la HTA, la dislipemia y la apnea obstructiva del sueño.

Hay un nivel de evidencia 1B sobre la reducida mortalidad en general de la cirugía bariátrica, que a pesar de las dificultades propias del tipo de pacientes, se mantiene en una cifra global del 0,4 %. Existen incluso estudios que demuestran una mortalidad, en pacientes obesos mórbidos operados, diez veces inferior a la de obesos mórbidos sin operar, en un seguimiento a cinco años.

Las diferencias globales en resultados y en morbimortalidad de las distintas técnicas presentan en general una evidencia de nivel 1B, a excepción de la comparación entre la cirugía del BPG abierta y laparoscópica, que demuestra, con nivel 1^a, que no hay diferencias entre ambas.

En general, las técnicas restrictivas tienen resultados inferiores en cuanto a pérdida de peso, con una PEP ligeramente por encima del 50 % en la GVA, y por debajo del 50 % en el BPG. Estos porcentajes tardan en alcanzarse, y tienden a disminuir con el tiempo. No existen todavía datos evidentes sobre la PEP conseguida con la GT. Su efectividad en la resolución de comorbilidades es buena, pero inferior a las demás técnicas, con un 50-60 % de resolución de diabetes, y hasta un 70 % de las demás comorbilidades. Por otro lado, son técnicas más fáciles, con una mortalidad baja (< 0,3 %), que se reduce hasta casi nula (0,1 %) en la BG. Para ser efectivas, necesitan colaboración del paciente y apoyo multidisciplinar, y a la larga tienen alrededor de un 24 % de reintervenciones, muchas de ellas para conversión a otras técnicas.

Las técnicas mixtas consiguen un buen resultado en pérdida de peso, alrededor del 60 % a largo plazo, y buena efectividad en la resolución de comorbilidades, que está por encima del 70 % de la diabetes, por encima del 80 % en la HTA, y por encima del 90 % en las demás comorbilidades, incluyendo el reflujo gastroesofágico, para el que supone especial indicación. La mortalidad no es elevada, ha disminuido con la laparoscopia y la experiencia de los grupos y se encuentra entre el 0,2 y el 0,5 %. Sus efectos mejoran con la disciplina del paciente, pero pueden ser buenos incluso sin su colaboración, y el porcentaje de reintervenciones está alrededor del 3 %.

Las técnicas malabsortivas son las más eficaces en pérdida de peso a largo plazo (por encima del 70 %), y en cuanto a porcentaje de pacientes con resolución de comorbilidades, que está por encima del 90 % en todas ellas, y en algunas roza el 100%. Sin embargo, son las técnicas más complicadas, la curva de aprendizaje es larga, sobre todo en laparoscopia, y la mortalidad es la más alta, encontrándose alrededor del 1 %. Además, necesitan un seguimiento por parte del médico, con reposición de elementos deficientes y tendencia a la malnutrición. Esto hace que también aumente la mortalidad a largo plazo, con respecto a las demás técnicas (Angrisani et al., 2007, Buchwald et al., 2004, 2007, 2009, Chapman et al., 2004, Colquit et al., 2005, Farrell et al., 2009, Kim et al., 2003, Luján et al., 2004, O'Brien et al., 2005, 2006, Suter et al., 2005).

1.11.4.D. Complicaciones específicas más frecuentes de los procedimientos quirúrgicos

A continuación describiremos aquellas complicaciones más exclusivas o típicas de cada técnica quirúrgica.

1.11.4.D.1. Banda gástrica

La banda gástrica es la técnica bariátrica con menor tasa de complicaciones postoperatorias tempranas, aunque presenta algunas complicaciones específicas.

Prolapso gástrico. También conocido como deslizamiento de la banda, ocurre cuando parte del estómago inferior a la banda se hernia cefálicamente a través de la misma. La incidencia de prolapso varía del 2,2 al 24 %. Aunque generalmente se hernia el fundus, cualquier parte del estómago puede estar implicada. Existen tres tipos de prolapso. Anterior, posterior y concéntrico.

El prolapso anterior se produce cuando el fundus se hernia a través de la banda, más frecuente con la técnica de la “pars flácida”. Se produce por fallo en la plicatura gástrica sobre la banda. En el prolapso posterior la porción gástrica herniada corresponde con la curvatura menor y es más típico de la técnica “perigástrica”. Se produce por un exceso en la disección perigástrica.

La técnica de la “pars flácida” se relaciona con una menor incidencia de prolapso de la banda y la misma eficacia en la pérdida de peso. La dilatación concéntrica se produce por una migración con deslizamiento cefálico de todo el estómago situado inferior a la banda o por dilatación del estómago existente por encima de la banda. Se produce por ajustar demasiado la banda, por una colocación de la misma demasiado baja o por un mecanismo verdadero de prolapso.

Los síntomas son de náusea, reflujo gastroesofágico, intolerancia alimentaria inicialmente a sólidos y dolor abdominal. Se presentan normalmente de forma subaguda. En caso de presentarse como un abdomen agudo, debemos pensar en una perforación o complicación grave.

Habitualmente el diagnóstico se realiza mediante esofagograma, aunque una radiografía simple de abdomen puede ser suficiente. Es típica la rotación de la banda dirigida hacia la cadera izquierda del paciente y no hacia el hombro izquierdo, que indica una posición normal. Además, de la presencia de estómago dilatado por encima de la banda y un nivel hidroaéreo, así como diferentes grados de obstrucción al paso de contraste.

El tratamiento debe ser el ingreso del paciente para recolocación o retirada de la banda gástrica en quirófano. El primer paso debe ser desinflar la banda y vaciar el estómago, para luego incidir sobre la membrana que envuelve a la banda y deshacer la plicatura gástrica para intentar reducir el estómago herniado. Si no es posible se debe abrir la banda.

Migración de la banda gástrica. Se produce cuando existe erosión de la pared gástrica e inclusión intraluminal de la banda en el interior del estómago. Se suele producir en los dos primeros años tras su colocación.

Se ha encontrado una relación directa entre la tensión del estómago envuelto sobre la banda y la incidencia de migraciones (1 -4%). La incidencia real sólo se puede saber si se realiza endoscopia rutinaria a todos los pacientes, pues existen hasta una 30% de pacientes asintomáticos. Cuando aparecen los síntomas, éstos varían desde el malestar abdominal crónico, hasta la infección recurrente del reservorio o fístula.

El tratamiento es la retirada de la banda por endoscopia, lo cual requiere dispositivos especiales para cortar la banda o mediante cirugía. La recolocación de otra banda no es aconsejable en estos casos.

Problemas del reservorio. El sistema para el ajuste de la banda es una fuente de complicaciones. (4,5-11%). Las más frecuentes son la infección, desconexión, ruptura o acodamiento. Pueden ser debidas a una incorrecta manipulación del dispositivo o a deterioro del mismo. Suele ser necesario su recambio. La frecuencia de estas complicaciones ha disminuido con la mejora de los nuevos dispositivos.

El reservorio debe ser colocado distal a la entrada del tubo en el abdomen, evitando los acodamientos. Debe ser anclado a la fascia del recto anterior por suturas irreabsorbibles. Una vez colocado, el tubo sobrante debe ser devuelto a la cavidad abdominal.

1.11.4.D.2. Gastrectomía tubular

Aunque aparentemente es un procedimiento “sencillo”, no está exento de complicaciones perioperatorias graves. Así, la línea de grapado supone un riesgo de sangrado y fuga (1%-5%). El refuerzo de la línea de grapas disminuye la incidencia de estas complicaciones. Algunos cirujanos refuerzan esta línea con sutura continua a lo largo de la misma, invaginando las grapas, mientras que otros autores defienden que es más eficaz el refuerzo cargando en todo su espesor, no existiendo datos en la literatura que nos aclaren este punto. Se han utilizado también, las cargas reforzadas con polímeros de glicólico, que han demostrado una disminución del sangrado intraoperatorio. Por último, se han empleado pegamentos biológicos para el refuerzo.

Ningún método, sin embargo, ha demostrado que se elimine del todo, el riesgo de sufrir complicaciones.

Fuga del Ángulo de Hiss. Aunque no es exclusiva de la gastrectomía tubular, pudiendo producirse en otras técnicas que actúan sobre el fundus gástrico como el Bypass o la gastroplastia vertical anillada, es la complicación más característica y difícil de tratar de la gastrectomía tubular con o sin cruce duodenal, con una incidencia publicada entre el 1 y el 5% .

La especial disposición de la musculatura del estómago a este nivel, la pobre irrigación de la unión esofagogástrica, la ausencia del fundus gástrico y las altas

presiones que soporta esta zona, la convierten en un lugar anatómicamente predispuesto a la disrupción de la línea de grapas. Estas especiales características, además dificultan su tratamiento y ponen en peligro la vida del paciente.

Se han descrito diferentes técnicas para el tratamiento de esta complicación, con resultados dispares, no existiendo un consenso sobre la mejor opción. Sin embargo, las técnicas propuestas apuntan a que el punto clave para el cierre de la fístula es disminuir la presión intraluminal del tubo gástrico, favoreciendo el drenaje distal de las secreciones.

Es importante recordar en este punto, que en caso de sepsis abdominal debe ser prioritaria la revisión quirúrgica del paciente con lavado, drenaje de la cavidad y posterior tratamiento de sostén en unidad de vigilancia intensiva, como ante cualquier fuga.

En cuanto al tratamiento del defecto, se ha descrito el uso de prótesis endoluminales autoexpandibles durante 6-8 semanas, con buenos resultados, aunque provocan gran incomodidad en los pacientes, que suelen referir tos, dolor precordial, regurgitaciones frecuentes y sialorrea. No siempre consiguiendo el cierre de la fuga tras su retirada.

Con respecto a la reparación quirúrgica se ha descrito la reparación primaria del defecto, que tiene una alta tasa de fracaso si no se asocia a otros gestos que favorezcan el drenaje. La ampliación del defecto y posterior anastomosis con un asa de yeyuno en Y de Roux se ha realizado con buenos resultados, aunque es quirúrgicamente compleja.

Por último, en caso de fracaso de otros tratamientos, la gastrectomía total puede ser la mejor opción.

Todas estas opciones, pretenden favorecer el drenaje del contenido gástrico y disminuir la presión intraluminal, por lo que también se ha propuesto como una opción inocua y eficaz en algunos casos, la dilatación forzada del píloro y de todo el tubo gástrico con balón de 60 F con control fluoroscópico, en el intento de dilatar el tracto de salida de la gastrectomía y evitar posibles zonas estenóticas que pudieron quedar en la tubulización y que estén perpetuando la fuga.

1.11.4.D.3. Bypass gástrico

Estenosis. Es una de las complicaciones potenciales típicas del BPG. La causa es multifactorial: tensión de la anastomosis, reacción a cuerpo extraño, errores técnicos, úlcera marginal, isquemia y fuga.

La incidencia de estenosis varía entre el 6% y el 15%. Los factores que más influyen en aumentar el diagnóstico de estenosis son, el seguimiento por parte del cirujano que intervino al paciente y la endoscopia de rutina.

La técnica anastomótica es crucial en la incidencia de esta complicación. La grapadora de 21mm produce más estenosis (21%) que la de 25 mm (10%) y ésta a su

vez más que la lineal (3%). Higa et al han comunicado una tasa de estenosis con anastomosis manual del 5%. Otros autores han descrito diferencias en la tasa de estenosis dependiendo de la sutura, menor con material reabsorbible y con monofilamento.

El empleo de bandas para anillar el reservorio también aumenta la incidencia de estenosis.

La clínica de presentación es de intolerancia a la ingesta de comida blanda o sólida después de haberla estado ingiriendo con normalidad. Hay que tener en cuenta, que el objetivo tras cirugía bariátrica es que el paciente pueda ingerir una dieta variada sin dificultad, tanto en sabores como en consistencia. Si el paciente no es capaz de comer sólidos masticados, debemos buscar esta complicación. Además, contrariamente a lo que se pudiera pensar, los pacientes que sólo ingieren purés o líquidos, perderán menos peso y desarrollarán déficits nutricionales. La clínica se presenta típicamente entre la tercera y la cuarta semana postoperatoria.

El método ideal diagnóstico se realiza por endoscopia, ya que podemos obtener información acerca de la causa del problema y además realizar el tratamiento en el mismo acto, se considera estenosis cuando el diámetro es menor a 10mm o no pasa el fibroscopio flexible. El esofagograma con bario en varios planos, es una buena alternativa para el diagnóstico en caso de no disponer de endoscopista.

El tratamiento es la dilatación endoscópica o fluoroscópica con balón, en una o varias sesiones, que no debe exceder de los 15mm para evitar fracasos en la pérdida de peso de los pacientes.

Úlcera marginal. Son relativamente frecuentes tras BPG, habiéndose comunicado una incidencia de hasta un 12%. Es más frecuente en pacientes fumadores y que toman AINES. La técnica utilizada para la anastomosis, la existencia de un reservorio demasiado grande, la colocación de anillas y la presencia del *Helicobacter pylori* aumentan su incidencia.

Los síntomas típicos son el dolor y el sangrado, en ocasiones se presentan como una perforación, habitualmente en la cara anterior, por lo que es fácilmente reparable.

La endoscopia flexible será el método más útil para el diagnóstico, para el tratamiento de un sangrado activo y para comprobar la respuesta al tratamiento médico.

El tratamiento es primariamente médico con inhibidores de la bomba de protones, respondiendo hasta un 90% de los pacientes. En ocasiones de refractariedad al tratamiento, estenosis no dilatables o fístula reservorio-gástrica, la resección quirúrgica será necesaria.

Hernias Internas. Todas las técnicas bariátricas mixtas, crean una serie de espacios artificiales, que pueden ser lugar de complicaciones por herniación del intestino a través de éstos. Por lo tanto, las hernias internas no son exclusivas del BPG, aunque es la técnica en la que mejor se han estudiado.

Las hernias internas son iatrogénicas, pueden ocurrir con la variante antecólica o con la retrocólica, incluso en el BPG de una sola anastomosis. Se producen en cirugía abierta y con laparoscopia y se pueden presentar en el postoperatorio inmediato o en el tardío.

La obstrucción intestinal tras BPG puede tener diferentes etiologías según cuándo se produzcan. Las obstrucciones inmediatas (primeros 30 días tras la cirugía) suelen deberse a problemas en la anastomosis yeyuno-yeyunal (acodamiento, estenosis...) y otros menos frecuentes como edema, estenosis, hematoma y hernias de pared. En ese período las hernias internas son muy infrecuentes y normalmente se las atribuye a un defecto de la técnica en su cierre. Generalmente, su incidencia aumenta una vez el paciente ha perdido una cantidad significativa de peso (período posterior a los 6 meses tras la cirugía).

Los 3 defectos mesentéricos clásicos creados en la variante retrocólica son:

a) el espacio de Petersen, que es el que hay por debajo del asa alimentaria que asciende para la anastomosis con el estómago;

b) el espacio entre el asa de Y de Roux que sube y el ojal del mesocolon en la variante retrocólica es otro punto posible de hernia, que se denomina hernia mesocólica o transmesocólica; obviamente, si el asa es antecólica, este espacio no existe; y

c) el defecto mesentérico creado en la anastomosis entero-entérica

La cirugía laparoscópica limita la formación de adherencias y favorece la movilidad libre de las asas intestinales y la posibilidad de desplazamiento de éstas a través de orificios herniarios creados por la propia cirugía.

Aunque se ha dado mucha importancia a la obstrucción intestinal como forma de presentación, debemos tener en cuenta que las hernias internas presentan mucho más a menudo otra clínica: dolor crónico intermitente periumbilical o epigástrico con o sin vómitos (posiblemente en relación con episodios de encarceración y resolución espontánea). En este punto es importante resaltar, que los pacientes deben estar informados acerca de esta complicación y consultar al cirujano en casos de dolor abdominal o síntomas de obstrucción.

Cuando estos síntomas están presentes y se ha descartado otras afecciones (úlcera, colelitiasis, déficit de lactosa...), se deben realizar estudios radiológicos. La mayoría de los autores en las series analizadas practican un tránsito con Gastrografin oral y TC si hay dudas. En las radiografías se puede observar distensión del fundus. En el tránsito, un apelotonamiento de asas en un cuadrante (generalmente el hipocondrio izquierdo). En la TC se puede apreciar distensión de asas y del estómago e ingurgitación de vasos mesentéricos. Es conveniente que estos estudios sean revisados por un cirujano que conozca las variantes anatómicas de las distintas técnicas. Estos estudios pueden ser normales hasta en un 20% de pacientes con hernias internas. Por lo tanto, si hay un alto índice de sospecha, la tendencia actual es la laparoscopia/laparotomía exploradora para evitar episodios agudos que pueden ser potencialmente mortales (necrosis intestinal

masiva). Cuando el asa herniada es la aferente (biliopancreática), las consecuencias pueden ser letales en horas y los pacientes pueden no dar clínica de vómitos si se produce obstrucción proximal a la yeyuno-yeyunostomía. En estos casos, el tránsito puede ser normal y el alto índice de sospecha junto con las radiografías y la TC, que muestra distensión característica del remanente gástrico, pueden salvar la vida del paciente.

Está demostrado que el cierre de los defectos mesentéricos reduce el riesgo de hernia interna, aunque no lo elimina. Así que la mejor medida para prevenir esta complicación es el cierre sistemático con sutura continua de material no reabsorbible de los orificios durante la cirugía primaria. Además, la revisión y cierre de estos orificios, en caso de tener que intervenir al paciente por otra causa (colecistectomía...), parece una medida prudente. El uso de pegamento biológico se ha mostrado igual de eficaz que el cierre con sutura, en la prevención de hernia interna.

1.11.4.D.4. Técnicas malabsortivas (Derivación Biliopancreática de Scopinaro y Cruce duodenal)

La tasa de complicaciones postoperatorias publicadas de estas intervenciones varía entre el 3% y el 43%, dependiendo de los autores, de la vía de abordaje utilizada y de la selección de los pacientes. Existen varios factores relacionados con un incremento de la morbilidad postoperatoria: IMC >65, la morfología androide, la cirugía de revisión y la curva de aprendizaje.

Las tres complicaciones potencialmente mortales más comunes de estos procedimientos son la embolia pulmonar, la hemorragia y la sepsis abdominal por fuga.

Fuga del muñón duodenal. La fuga del muñón duodenal (0.25-1%) es difícil de diagnosticar, pues es una zona poco accesible a los estudios de imagen. En ocasiones el diagnóstico de sospecha se realiza por la salida de bilis por el drenaje abdominal.

El estudio de medicina nuclear (HIDA) puede demostrar el flujo de bilis desde el duodeno a la cavidad peritoneal. La colangiografía percutánea puede realizar el diagnóstico definitivo y permite la colocación de un drenaje externo, aunque es difícil de realizar en pacientes con vía biliar no dilatada y esteatosis hepática. Ante signos de sepsis abdominal, como en cualquier otra fuga, el tratamiento debe ser la revisión quirúrgica para lavado y drenaje de la cavidad y reparación del muñón, si es posible. En ocasiones la sutura o el grapado del mismo no es suficiente y se requiere realizar una duodenostomía.

Úlcera marginal. Scopinaro comunicó inicialmente un 12.5% de incidencia, que disminuye al 8% con resecciones gástricas más amplias y al 3% con el uso profiláctico de omeprazol. En el CD esta incidencia es mínima debido a la eliminación con la gastrectomía tubular, de la mucosa productora de ácido.

Retraso del vaciamiento gástrico. El vaciado gástrico dependerá del tamaño de la anastomosis y de la actividad propulsiva del estómago. La estenosis de la anastomosis ocurre más en el CD, debido al menor diámetro de la luz duodenal, las

causas son comunes a las ya comentadas para el BPG, aunque responden menos a dilatación y precisan de revisión quirúrgica con frecuencia. Después de resección gástrica se produce hasta un 27% de casos de gastroparesias, que pueden tardar en resolverse hasta 4 semanas tras la cirugía. El tratamiento debe ser dieta absoluta, procinéticos y nutrición parenteral total, aunque en contadas ocasiones, puede precisar gastrectomía.(Chen et al., 2009, Buchwald et al., 2004 y 2007, Rocha et al., 2006, Higa et al., 2000 y 2007, Morino et al., 2007, Baltasar et al., 2006, Serra et al., 2006, Sanchez-Santos et al., 2009, Ruiz de Adana et al., 2009)

1.11.4.D.4. Cirugía metabólica: Concepto y principales técnicas quirúrgicas.

Paralelamente al desarrollo de las técnicas quirúrgicas, se han realizado numerosos estudios centrados en la fisiopatología de la obesidad. Una de las principales líneas de investigación ha sido la regulación de la ingesta; y en este sentido se han diseñado estudios destinados a la identificación de nuevas hormonas y vías neurohormonales y su implicación con la obesidad.

Se han identificado vías neurohormonales que implican al sistema gastrointestinal, al tejido adiposo y al sistema nervioso central; relacionando a todos ellos entre sí. De esta manera el SNC está informado del estado metabólico, y controla la sensación de hambre y saciedad. Algunas de estas señales hormonales ejercen además una acción de control de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2(DM2) en los pacientes con síndrome metabólico y se plantean como bases para el tratamiento farmacológico de esta patología. Muchos de los estudios, en este sentido, ya han identificado cierta variación de estas señales hormonales tras las diversas técnicas quirúrgicas, obteniendo unos resultados sustancialmente diferentes dependiendo de la técnica quirúrgica aplicada. De dichos estudios también se deduce que el tratamiento del síndrome metabólico puede estar relacionado con el tratamiento de la obesidad mórbida.

La influencia que la cirugía tiene en el equilibrio metabólico y hormonal regulador de la ingesta (nexo metabólico-quirúrgico) se enmarca dentro del concepto bautizado como cirugía metabólica. Existen varias teorías que intentan explicar el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre la DM2. Uno de los mecanismos que podrían estar implicados es el aumento del péptido intestinal GLP-1 o enteroglucagón, sintetizado a nivel de íleon terminal; después de las técnicas quirúrgicas con componente de malabsorción (bypass gástrico y derivación biliopancreática). Entre sus acciones, el enteroglucagón inhibe la secreción de glucagón pancreático, estimula la secreción de Insulina, disminuye la resistencia a la insulina y disminuye la motilidad intestinal. La llegada precoz de nutrientes al intestino delgado provocaría la secreción del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), por parte de las células L del epitelio intestinal. Éste neuropéptido anorexigénico inhibe el apetito tanto en humanos como en animales de experimentación.

Se ha visto que en los obesos las concentraciones plasmáticas de GLP-1 permanecen relativamente bajas probablemente por la falta de adaptación a un estado de exceso de nutrientes. Sin embargo, los resultados de los estudios experimentales son contradictorios.

En ratones *knock-out* para el receptor del GLP-1 no se han visto alteraciones en la ingesta, lo que induce a pensar que existen otras señales hormonales reguladoras no identificadas todavía. Del mismo modo, los resultados obtenidos mediante bypass gastroyeyunal en Y de Roux son contradictorios (en algunos trabajos aumenta y en otros no) aunque se esperaría una hiperestimulación de la mucosa del intestino delgado como consecuencia del cambio topográfico de determinados segmentos, y un aumento del GLP-1.

Para poder estudiar mejor el efecto de los cambios topográficos de segmentos intestinales, y el efecto de la llegada precoz del bolo alimentario al íleon, contamos de forma semiexperimental con la técnica quirúrgica de la transposición ileal. Esta técnica consiste en realizar una transposición de un segmento de íleon terminal y reanastomosarlo en el tramo digestivo superior después del ligamento de Treitz de forma isoperistáltica. El bolo alimenticio, poco digerido a nivel del tubo digestivo superior, estimularía la secreción de GLP-1 o enteroglucagón, y de forma indirecta mejoraría el perfil glucémico. La ventaja teórica de esta técnica sería conseguir una pérdida de peso en los animales evitando las secuelas de la malabsorción asociada a otras técnicas; contando con el efecto anorexígeno del GLP-1, que actuaría como regulador de la ingesta. La pérdida de peso contribuiría también a un mejor control de la DM2.

1.11.5. Líneas de investigación en cirugía metabólica.

La investigación experimental no ha precedido en todos los casos a la práctica clínica y muchos descubrimientos relativos al sistema de regulación de la ingesta y del metabolismo glucídico se han realizado *a posteriori* tras observar el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre el síndrome metabólico. Sin embargo, los estudios experimentales resultan esenciales para poder precisar qué intervención va a resultar más beneficiosa no sólo en el aspecto ponderal sino en el metabólico. Va a ser necesaria la implantación de nuevas técnicas, quizás combinando algunas de las ya conocidas, para conseguir los mejores resultados.

La gastrectomía tubular es un claro ejemplo ya implantado a nivel clínico (con la exéresis del fundus gástrico, principal productor de grelina) y cuyos estudios experimentales y clínicos han demostrado una regulación de la ingesta y una pérdida de peso muy buena en casos de obesidad extrema como paso previo de la derivación biliopancreática con *switch* duodenal. La transposición ileal, ha provocado resultados alentadores en las series preliminares experimentales que se han realizado, y cuyo objetivo ha sido poner a punto su estandarización técnica y demostrar sus efectos antidiabéticos y anorexígenos.

La suma de las dos intervenciones se ha planteado como técnica prometedora en el campo de la cirugía metabólica, aunque no existen series suficientes, tanto a nivel experimental como clínico, para contrastar sus efectos.

El objetivo es conseguir una disminución de grelina con una disminución del hambre y un aumento de GLP-1 con la mejora del perfil glicémico y un aumento de la actividad anorexígena (aumento de la saciedad). Ya existen estudios realizados en

humanos combinando las dos técnicas en pacientes con IMC menor a 35, con el fin de lograr la resolución de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no obesos mórbidos. La normalización de la hemoglobina glicosilada se consigue en el 60% de los pacientes.

Otra línea de investigación actual es la “exclusión duodenal”. El objetivo de la técnica es evitar el contacto del bolo alimentario con el duodeno para impedir la secreción de ciertas hormonas y favorecer el contacto precoz del alimento con el íleon.

Se cree que las técnicas de cirugía bariátrica que incluyen un bypass intestinal (bypass gástrico, derivación biliopancreática...) consiguen buena parte de su efecto metabólico gracias a la exclusión del segmento duodenal evitando el contacto de la comida con la mucosa. Se han realizado estudios experimentales en los que se intenta emular el efecto del bypass quirúrgico mediante la implantación de una barrera física (tubulización del duodeno desde el estómago mediante un dispositivo flexible de polietileno a modo de “endobarrera”, colocada endoscópicamente). Este sistema endoluminal ha demostrado que los alimentos llegan al yeyuno emulando los efectos de malabsorción del bypass gastrointestinal en Y de Roux. Los resultados obtenidos en cuanto a pérdida de peso han sido discretos pero el control de la glicemia ha sido alentador. Esto ha animado a los investigadores a aplicar un dispositivo similar en humanos y continuar la investigación en esta dirección. Sin embargo los resultados todavía no son concluyentes. Más estudios en esta dirección se hacen necesarios para determinar también el índice de complicaciones y la pérdida de peso a largo plazo.

El bypass gastroyeyunal en Y de Roux continúa siendo objeto de investigación ya que sus efectos metabólicos todavía no son bien conocidos. Por una parte se ha determinado una disminución significativamente amplia de los niveles de leptina tras el BG asociado a la mejoría ponderal. También se ha visto que la adiponectina tiene un rol importante en la mejoría a la resistencia a la insulina después de un BPG y su acción, junto con la misma leptina, es codependiente a la pérdida de peso. Por otro lado, respecto a los niveles de hormonas gastrointestinales que regulan la ingesta, los resultados son discrepantes.

En muchos estudios después de un BPG la grelina disminuye respecto a los niveles preoperatorios (esta disminución hace que la señal para iniciar la ingesta debida al hambre sea más baja y esto pueda contribuir a la posterior pérdida de peso). Esto apoya la hipótesis de que la falta de contacto de los alimentos con la mucosa del estómago podría ser la responsable de la disminución de la grelina. Por otro lado las respuestas encontradas después de un BPG demuestran un incremento de los niveles de GLP-1 tanto basales como después de la estimulación con la ingesta. Esta respuesta es esperable ya que hay una hiperestimulación de la mucosa del intestino delgado por parte de los alimentos debido al cambio topográfico de determinados segmentos al realizar el procedimiento quirúrgico. Aun así, hemos encontrado trabajos en donde los niveles de GLP-1 después de este tipo de cirugía con componente malabsortivo no han variado.

A nivel experimental, en ratas Zucker obesas por déficit del receptor de la leptina, se ha demostrado que después del BPG existe un aumento del PYY, GLP-1 y una mejora de la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Otro estudio experimental realizado en ratas Zucker *diabetic fatty*, ha comparado los efectos del BPG respecto a

los efectos de la transposición ileal. En este caso, la intervención que produce una mayor pérdida de peso es el BPG.

Existe una disminución de la ingesta calórica significativa para los dos tipos de intervención. No se consigue corregir el estado de hiperglucemia intensa en los dos grupos, aunque en el grupo de la transposición se logra frenar el estado de cetosis. El control metabólico es mejor en la transposición ileal gracias a unos niveles superiores de GLP-1. Los niveles de glucosa en sangre sufren cambios significativos después de la primera semana sin llegar a valores de normalidad aunque luego se recuperan durante la segunda semana en el caso del BPG. En el grupo de la transposición ileal estos cambios se mantienen durante la segunda semana posterior a la intervención.

Aplicar estos estudios sobre animales engordados exógenamente (sin componente genético) podría ser una buena opción para contrastar y extrapolar los resultados obtenidos.

Respecto a la DBP, se han realizado trabajos en ratas, aunque no obesas, en los que se evidencia un aumento claro del GLP-1 y del PYY (ambos, péptidos anorexígenos) después de la intervención quirúrgica en comparación con los animales no intervenidos. A su vez, la pérdida de peso se asocia a una disminución significativa de la energía consumible junto con un aumento de las proteínas fecales.

También se pone de manifiesto que en estos animales, la expresión del Neuropéptido Y y la proteína relacionada con el Agouti (Gen A) a nivel del núcleo arcuato hipotalámico se encuentra elevada después de la cirugía. Esto abre las puertas a nuevos estudios que implican a nuevas proteínas relacionadas con la ingesta.

Un tema a señalar es la evolución de la esteatosis hepática después de la cirugía bariátrica. Debido a la elevada prevalencia de la obesidad, la afectación hepática de origen no alcohólico se ha convertido en una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática en la población. Puede evolucionar desde la esteatosis, a la esteatohepatitis y la cirrosis con fallo hepático. La prevalencia de esteatosis hepática en los obesos mórbidos es muy elevada (alrededor de un 90%) mientras que la prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica se encuentra alrededor de un 35%. Existen numerosos estudios en esta dirección debido a la errática evolución de la hepatopatía que acompaña a estos pacientes.

En la mayoría de los casos, después de la cirugía existe una tendencia a la resolución de la esteatohepatitis, pero en alguno de ellos, existe un empeoramiento de la misma. En su etiopatogenia, se implica a la resistencia a la insulina, que además contribuye a su progresión. Aún así, su papel no está del todo claro y faltan muchos estudios que determinen la relación causa-efecto. También se han implicado nuevos péptidos en su etiopatogenia, ya que en la obesidad mórbida existe una sobreexpresión de los receptores de la adiponectina hepática que intenta compensar los bajos niveles de adiponectina en la sangre de estos pacientes.

Es muy importante implementar en los protocolos clínicos, la biopsia hepática intra-operatoria de forma sistemática. Conocer la evolución del daño hepático, incluso

llegando a cuantificar la esteatosis correlacionando los hallazgos anatómo-patológicos con hallazgos de diagnóstico por la imagen (TC o RMN) puede ser de gran interés para el estudio y tratamiento de esta patología. Dentro del *pool* de factores etiológicos de la esteatohepatitis no alcohólica dentro de la población obesa, se han publicado varios estudios que sugieren una posible relación con la presencia de un sobrecrecimiento bacteriano. Ya se describió la presencia de una degeneración grasa hepática en pacientes obesos mórbidos intervenidos de bypass yeyunoileal.

La relación entre el sobrecrecimiento bacteriano y la esteatosis hepática se apoya en estudios que demuestran una reversión completa de la esteatosis después de un bypass gastroyeyunal en Y de Roux tratados con metronidazol. Otros estudios han desarrollado modelos experimentales de sobrecrecimiento bacteriano en ratas y han estudiado los mecanismos de lesión hepática. En estos modelos se observa que el péptidoglicano-polisacárido (polímero de la pared celular bacteriana con propiedades proinflamatorias) tiene un papel importante en la aparición de lesiones hepáticas.

En otros estudios, se sugiere que la microflora intestinal puede contribuir a una disregulación de la endotoxemia y que ello puede aumentar la hepatotoxicidad a través de la disfunción de los macrófagos hepáticos. Incluso, el tratamiento experimental sobre ratas obesas, con anticuerpos anti TNF, produce una mejoría de la lesión hepática y la insulinoresistencia. Por último, se ha propuesto que la progresión a la esteatohepatitis se debe a un aumento del stress oxidativo unido a un estado proinflamatorio crónico. Todo ello hace que este tema tenga la suficiente proyección para iniciar estudios en esta dirección, ya que no existe un consenso en la prevalencia real del sobrecrecimiento bacteriano en pacientes obesos mórbidos intervenidos quirúrgicamente, y su relación con el daño hepático.

Fuera del ámbito estrictamente quirúrgico, y debido a los continuos avances en el campo de la obesidad mórbida, se han planteado tratamientos médicos con PYY3-36 en spray nasal en ensayos controlados a corto plazo (su administración produce una pérdida de peso de 0,6 Kg/sem).

Se ha demostrado que la administración periférica del PYY3-36 reduce la ingesta calórica y el peso en roedores por un efecto a nivel de los núcleos hipotalámicos. También se ha planteado el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 mediante GLP-1, pero su vida media es muy corta (50-60 seg.) y su administración de forma crónica es imposible por el momento.

En ensayos clínicos controlados, se han administrado también en su lugar, inhibidores de la DDP-IV que inactivarían a este enzima que degrada rápidamente el GLP-1, siendo los resultados esperanzadores, consiguiendo unos niveles reducidos de glucemia y de la Hb glicosilada (Adami et al. 2003, Aguirre et al. 2008, Almogi et al. 2004, Almeida et al. 2006, Barzilai et al. 1999, Batterham et al. 2003, Brodin et al. 2002, Buchwald et al. 2002 y 2009, Chan et al. 1987, Cottam et al. 2006, del Castillo et al. 2004, Eckel et al. 2005, Greenway et al. 2002, Inge et al. 2009, Karamanakos et al. 2008, Kral et al. 2007, Langer et al. 2005, Le Roux et al. 2006, Levy et al. 2007, Lifante et al. 2008, Madan et al. 2009, Marescaux et al. 1981, Meirelles et al. 2009, Monteiro et al. 2007, Mumme et al. 2009, Patrity et al. 2005 y 2007, Sabaté et al. 2008,

Sabench et al. 2008 y 2009, Sauerland et al. 2005, Smith et al. 2008, Stoeckli et al. 2004, Strader et al. 2005, Suzuki et al. 2005, Uglioni et al. 2009).

1.12. Tratamientos alternativos a la cirugía.

Balón Intragástrico.

Es una esfera fabricada con material blando e inocuo que, una vez introducida en el estómago se rellena con una solución salina (600 ml) y se deja flotando libremente en la cavidad gástrica. La colocación se realiza vía endoscópica bajo sedación y sin necesidad de ingreso. El procedimiento dura 15-20 minutos y tras permanecer 2 horas en observación el paciente puede marcharse a su domicilio.

El balón puede permanecer en el estómago hasta un máximo de 6 meses, tras los cuales debe retirarse.

Aunque la facilidad de colocación está disparando su uso indiscriminado, principalmente en clínicas privadas, en pacientes que buscan sobre todo una solución a un problema cosmético, en realidad su uso se debe indicar en pacientes con una obesidad extrema como paso previo a la cirugía.

La principal complicación son los vómitos que puede producir, los dolores tipo cólico y la posibilidad de oclusión intestinal por migración del mismo.

Marcapasos gástrico.

Colocado intraabdominalmente, su estímulo provoca la contracción del músculo liso provocando un aumento de la presión intragástrica, tanto durante como entre las digestiones. La distensión del fundus gástrico que produce esta contracción no sólo estimula la saciedad precoz, sino también la secreción de hormonas.

Esta técnica lleva alrededor de 10 años funcionando y el número de casos publicados no es muy extenso por lo que no es claro el papel que puede tener en el futuro, pero parece claro que su lugar estaría situado por encima de los tratamientos dietéticos y de hábitos saludables, y claramente por debajo de la cirugía (García-Caballero et al., 2007).

1.13. Tratamiento perioperatorio

Junto a la cirugía bariátrica y los tratamientos alternativos hay que incorporar un tratamiento perioperatorio, este podrían abarcar los siguientes aspectos.

El estudio preoperatorio incluye una evaluación cardíaca, la búsqueda de patología asociada y la evaluación de los niveles de colesterol y de triglicéridos. Como rutina se debe incluir también una ecografía abdominal para descartar colelitiasis y un estudio endoscópico alto para descartar una enfermedad ulcerosa asintomática y la presencia de infección gástrica con *Helicobacter pylori* que si está presente, se le debe tratar previamente.

En todos los pacientes se indica preparación intestinal por vía oral y tratamiento antibiótico perioperatorio, buscando reducir las complicaciones infecciosas en el postoperatorio. También se indica heparina de bajo peso molecular y kinesiterapia intensiva, para prevenir complicaciones respiratorias y tromboembólicas. Todas las recomendaciones realizadas por la sociedad española de cirugía de la obesidad se recogieron en la declaración de Salamanca (SECO, 2004).

La alimentación oral se reinicia cuando el paciente recupera el tránsito intestinal o incluso antes, en forma de un régimen a líquidos, al que se añade posteriormente un suplemento nutricional. El régimen se mantiene licuado generalmente por un mes. Los pacientes son dados de alta del hospital generalmente al 6º-7º día del postoperatorio, según la literatura, quedando luego con controles periódicos al mes, luego trimestrales y luego semestrales y anuales.

Debe tenerse en cuenta, tras cualquier procedimiento de cirugía bariátrica, que las complicaciones cardiovasculares, pulmonares y de las heridas tienen una mayor incidencia y una especial importancia, debido a que la capacidad potencial de respuesta biológica a la agresión quirúrgica se encuentra condicionada por la sobrecarga que supone a la obesidad por sí misma y por la comorbilidad asociada (García Lorda et al., 2004).

El control periódico prolongado y la incorporación a terapia de grupo son muy importantes para el éxito del tratamiento.

1.14. Indicadores de calidad de la cirugía bariátrica.

Cualquier técnica que realicemos será de calidad si consigue los objetivos que nos proponemos: reducir el peso patológico y mantenerlo en el tiempo. Curar o mejorar las comorbilidades que reducen la vida del obeso mórbido para que las expectativas de vida sean las mismas que las de las personas de su misma edad, aportar una correcta calidad de vida (especialmente en lo que a prácticas nutricionales se refiere) e inducir un número mínimo de secuelas. Aunque esos objetivos no siempre son dependientes de la técnica seleccionada, pues en ello influyen ampliamente las propias características del obeso mórbido (de ahí la importancia de una correcta selección y un seguimiento adecuado), entre las que destacarían la capacidad del paciente para cambiar sus hábitos alimentarios y de vida, cualquier técnica debería cumplir los requisitos enunciados por Fobi y Baltasar (Fobi et al., 1996; Baltasar et al., 1996):

- 1) Segura, con una morbilidad menor del 10% y una mortalidad inferior al 1%.
- 2) Efectiva, con pérdidas del exceso de peso superior al 50% en más del 75% de los pacientes a los 5 años de seguimiento.
- 3) Reproducible con facilidad, de tal forma que los resultados de los distintos centros que la realicen sean comparables.
- 4) Con porcentajes de revisión menores del 2% anual. Aunque en este apartado se consideran sólo las reoperaciones por causas derivadas directamente de la intervención, podrían incluirse también aquellas actuaciones instrumentales que, aunque no conlleven una nueva intervención quirúrgica, sean necesarias para tratar secuelas o complicaciones del procedimiento realizado.

- 5) Que ofrezca una buena calidad de vida, o que no la altere de una forma manifiesta, por la imposibilidad de realizar una ingesta adecuada, presencia de vómitos de repetición o diarreas permanentes. A pesar de todo, al menos inicialmente y en ocasiones a largo plazo, el grado de satisfacción del paciente no se correlaciona con las modificaciones inducidas en su calidad de vida, pero a largo plazo, especialmente cuando existen graves restricciones en la ingesta, puede conducir a que el paciente boicotee la intervención.
- 6) Con efectos secundarios mínimos sobre órganos o sistemas, pudiendo añadirse aquí el concepto de que, como esta cirugía lleva implícita la posible aparición de tales secuelas, estas deberían al menos ser previsibles, fácilmente corregibles o mejor evitables y fácilmente diagnosticables. No debemos olvidar que el éxito en la pérdida de peso se relaciona directamente con la incidencia de complicaciones.
- 7) Fácilmente reversibles, si bien en este punto debería incluirse el concepto de reversibilidad funcional, encaminado a definir la corrección de las secuelas intratables o graves, frente al de reversibilidad anatómica que, en ocasiones, es imposible de conseguir.

En mayor o menor grado, las técnicas genéricas al uso cumplen estos criterios, aunque la gran cantidad de modificaciones técnicas que se están comunicando, especialmente en las derivaciones gástricas desde la introducción de la laparoscopia, no han superado aún la barrera de los 5 años, por lo que deberían ser consideradas con gran cautela (Larrad et al., 2004).

1.15. Bases moleculares y receptores serotoninérgicos en obesidad.

Una intensa investigación molecular desarrollada en los últimos años ha permitido un gran avance en aclarar las estructuras de los receptores y desarrollar sustancias que sean capaces de estimularlos (agonistas) o inhibirlos (antagonistas).

Un receptor se define como una pequeña organización espacial de átomos de una proteína de la célula, al cual se unen sustancias -endógenas o exógenas- para realizar un paso esencial en la conformación de la proteína y modificar la función celular (Peroutka et al., SJ 1993).

Ejemplos de receptores son el colinérgico para la acetilcolina, el adrenérgico para la norepinefrina y la adrenalina, el histaminérgico, el serotoninérgico. etc. Estos receptores, cuya complejidad se ha ido incrementando, se han subdividido, vale recordar los H₁ y H₂ para la histamina y los alfa y beta para los adrenérgicos, correspondiendo cada uno a una porción diferente de átomos a los cuales se unen y, en consecuencia, inician eventos bioquímicos distintos.

En el tubo digestivo el sistema nervioso autónomo está representado por los sistemas nerviosos parasimpático, simpático y el sistema nervioso entérico (SNE).

1.15.1. Sistema nervioso entérico, motilidad y neurotransmisores.

Es considerado un sistema semiautónomo encargado de controlar las funciones de motilidad y secreciones del intestino (Furness et al., 1987). Su actividad puede ser

modificada por los sistemas nerviosos parasimpático y simpático pero mantiene un nivel de independencia o autonomía y una distribución "jerárquica" de sus funciones.

El Dr. Gershon define al SNE como el "segundo cerebro" o cerebro intestinal (Gershon et al., 1981). El SNE estructuralmente y en su parte neuroquímica actúa como un cerebro independiente, en el cual el conjunto de microcircuitos que llevan neurotransmisores y neuromoduladores actúan independientemente o en su defecto, a través del sistema nervioso periférico. El reconocimiento de éste, fundamenta el desarrollo de terapias efectivas para su mejor funcionamiento en las enfermedades del intestino.

El campo de los neurogastroenterólogos se inicia a partir del siglo XIX con los trabajos pioneros de los investigadores ingleses William M. Baylis y Ernest H. Starling quienes demostraron que la aplicación de presiones en el lumen intestinal en perros anestesiados resultaban en una contracción oral y en relajación anal, definiendo a éstas como ondas propulsivas (la cual la refieren como la ley del intestino) y denominadas actualmente como ondas peristálticas. Así concluyen estos dos investigadores que el sistema nervioso entérico posee una actividad neuronal independiente del sistema nervioso central (Soriano et al., 2002).

Hasta 1967 se identificaba a la epinefrina y a la acetilcolina como los únicos neurotransmisores que actuaban a través del sistema simpático y parasimpático respectivamente, apareciendo entonces un tercer neurotransmisor denominado serotonina y agregándose en la actualidad neurotransmisores como el óxido nítrico, el péptido vasoactivo intestinal, colecistoquinina, sustancia P, opioides, péptido relacionado al gen de la calcitonina, etc.

1.15.2. Origen, síntesis y metabolismo de la serotonina.

Es la 5-hidroxitriptamina (5-HT), similar a la histamina y está ampliamente distribuida en el reino animal y vegetal. Se encuentra en vertebrados, moluscos, artrópodos, etc. y en algunas frutas comestibles, nueces, etc. También está presente en numerosos venenos incluyendo aquellos tan comunes como el de la picadura producida por ortiga, avispas y escorpiones (Tyce et al., 1985).

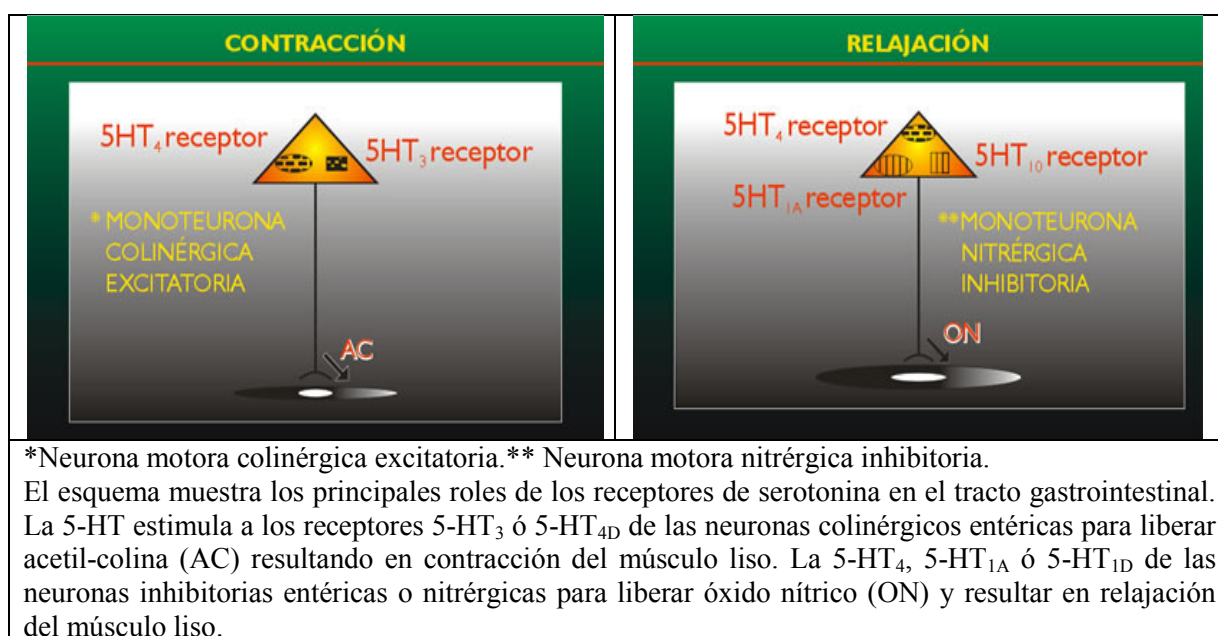
En el ser humano, la serotonina es un importante neurotransmisor del cerebro y ha sido relevante en el conocimiento de la depresión, migraña y otras alteraciones neuropsiquiátricas. Hidroxilando y decarboxilando el aminoácido triptófano, se sintetiza en nuestro organismo la 5-HT; tanto en las neuronas como en las plaquetas se almacena, se libera y se recapta de nuevo por dichas células; este proceso de recaptación es muy importante para mantener depósitos adecuados de 5-HT, y la interferencia con él es un proceso que explica el mecanismo de acción de varios fármacos, la MAO la metaboliza en su mayor parte, se elimina principalmente como ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), cuyo incremento anormal sirve de prueba diagnóstica en el síndrome carcinoide. (Katzung et al., 1991; Peroutka et al., 1993; Elsevier Science Publishers, 1993).

Se estima que el 95% de la serotonina corporal se encuentra en el tracto gastrointestinal en las células enterocromafines (90%) y en las neuronas entéricas

(10%); el 5% restante es encontrado en el cerebro. Se estima que el total de serotonina corporal es de cerca de 10 mg (Bertaccini et al., 1960; Espramer et al., 1959).

En la década pasada, los antagonistas de la serotonina han sido usados en el tratamiento de los vómitos inducidos por la quimioterapia, y algunos agonistas como drogas procinéticas.

En el intestino, cuando la serotonina es liberada por las células enterocromafines origina varias funciones motoras y sensoriales en el tracto gastrointestinal a través de neuronas del plexo submucoso y mientérico, que responden a la 5-HT a través de una variedad de receptores serotoninérgicos (tal y como aparece recogido en la figuras siguientes). La 5-HT inicia respuestas tan diversas como náuseas, vómitos, secreción intestinal y peristalsis, por tanto su rol en la fisiología intestinal es la de un neurotransmisor (Verbeuren et al., 1989; Gershon et al., 1999).



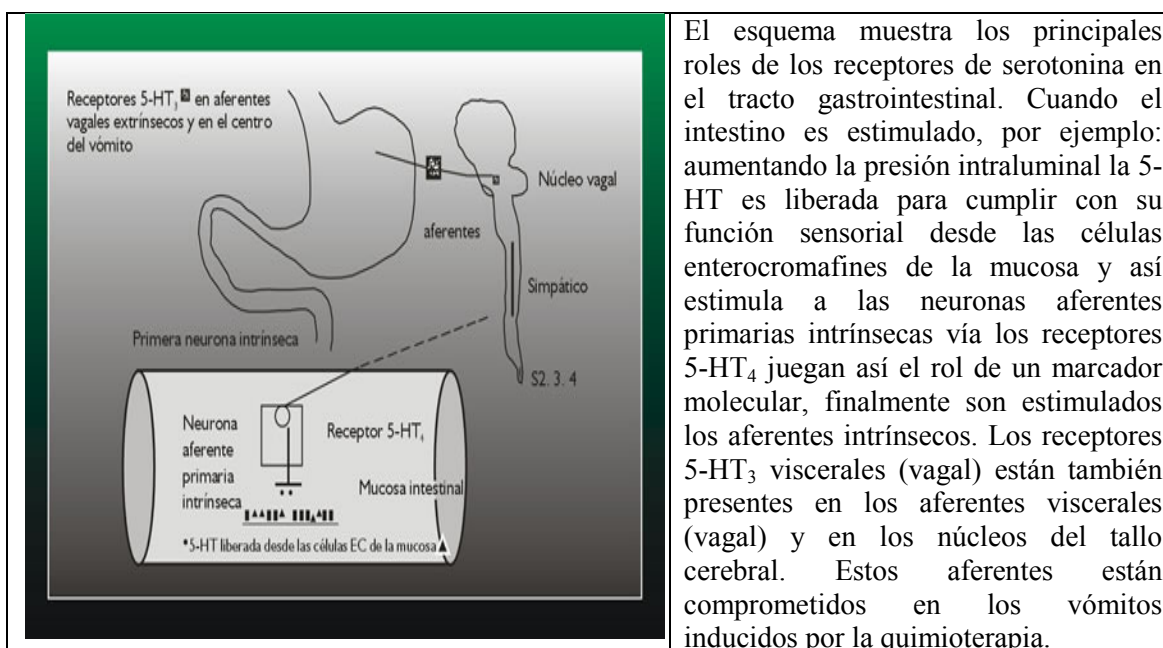
Gershon (Gershon et al., 1999) fue el primero en sugerir que la serotonina podría ser un transmisor en el intestino y que la 5-HT es la responsable en la inducción de potenciales postsinápticos excitatorios lentos registrados en las neuronas entéricas, así como también juegan un rol menor como transmisor de potenciales postsinápticos excitatorios rápidos. En estudios fisiológicos del músculo liso intestinal, la 5-HT puede hacer contraer o relajar el intestino dependiendo de las condiciones experimentales.

La 5-HT activa tanto la neurona motora intrínseca excitatoria e inhibitoria. Así, puede estimular neuronas colinérgicas para liberar acetil colina resultando en una contracción del músculo liso o por el contrario, estimular neuronas nitrérgicas inhibitorias para liberar óxido nítrico lo cual resultará en la relajación de la musculatura lisa. La 5-HT ha demostrado participar en la transducción sensorial desde la mucosa (como muestra la figura). Cuando hay un incremento de la presión intraluminal, el SNE lo "detecta" y se produce un mecanismo transepitelial por el cual las células enterocromafines liberan 5-HT y éste se comporta como una molécula o señal química

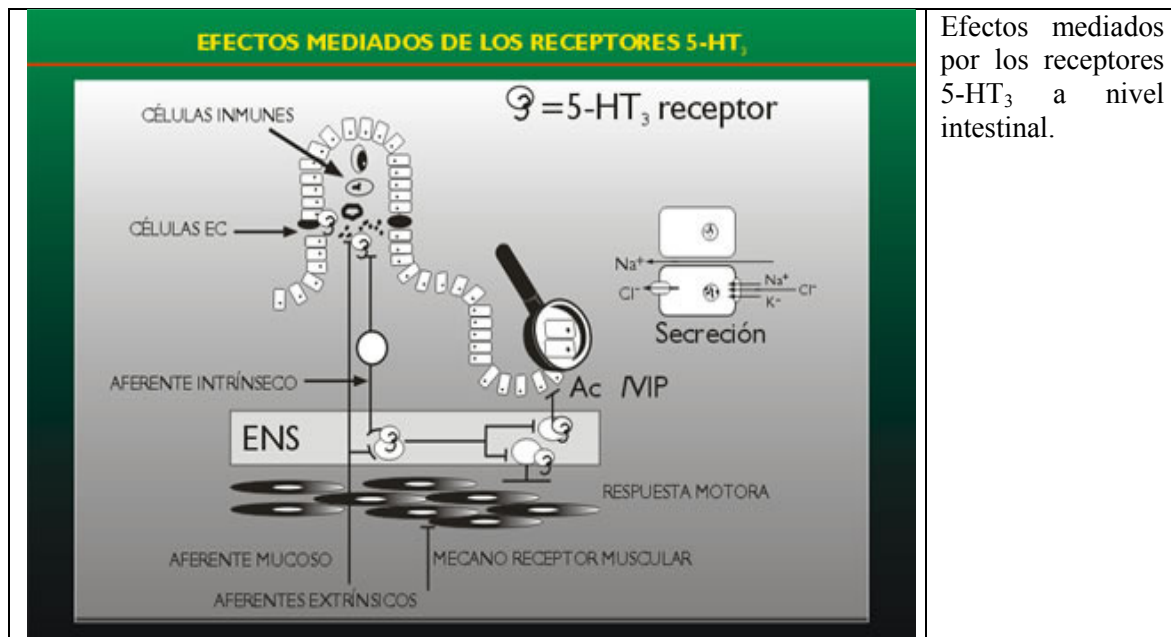
con el objetivo de estimular terminaciones nerviosas de la pared intestinal (fibras nerviosas aferentes vagales e intrínsecas). Estas últimas inician el reflejo peristáltico (como se recoge en la figura siguiente) (Bulbring et al., 1958). Una estimulación de la mucosa, tal como un golpe o presión, activa la 5-HT de las neuronas aferentes intrínsecas en el plexo submucoso; este efecto está incrementado por los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina, como la fluoxetina, la cual inhibe la captación mucosa de 5-HT (Chen et al., 1998).

Las funciones de las células enterocromafines todavía no han sido definitivamente establecidas. Una hipótesis es que juegan un rol paracrino, regulando la tasa de proliferación de los enterocitos vecinos por secreción de 5-HT.

Una segunda hipótesis postula una función de tipo neurocrina, por la cual, estas células son transductoras sensoriales que responden al incremento de la presión (o distorsión del vello), por secreción de 5-HT, la cual activaría a las neuronas serotoninérgicas de la submucosa (como se muestra en la figura). La 5-HT provoca contracciones de las células musculares lisas del intestino ya sea por estimulación de los receptores 5-HT₃ de las células nerviosas o de los receptores 5-HT₂ del músculo (Chen et al., 1998).



La serotonina es también un potente secretagogo intestinal. No están aclarados los mecanismos por los cuales la serotonina induce la secreción intestinal. Un receptor 5-HT₂ localizado en la mucosa está comprometido en el transporte electrolítico intestinal estimulado por la serotonina (como se muestra en la figura siguiente). Se ha demostrado su compromiso en la secreción de electrolitos y fluidos en la diarrea producida por la toxina del cólera (Lundgjen et al., 1998) y en fisiopatología de la diarrea por carcinoide (Peart et al., 1961).



Efectos mediados por los receptores 5-HT₃ a nivel intestinal.

Se han descrito ocho tipos de receptores de la 5-HT, con sus correspondientes subtipos. Algunos están bien definidos mediante clonación, y cuatro que aún están en fases de identificación molecular. Los tipos mejor identificados son el receptor 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄. El 5-HT₁ se diferencia en cuatro subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT_{1D}. El receptor 5-HT₂ se diferencia en tres subtipos: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y el 5-HT_{2C}. Y se precisa más información para la clasificación y el papel fisiológico de los subtipos 5-HT_{1E}, 5-HT_{1R} y 5-HT_{1F}.

Algunas de las funciones de esta compleja red de receptores está aún por definirse, otras se han aclarado gracias a la clonación y al uso de agonistas y antagonistas específicos.

Se han descrito respuestas en las que aparecen implicados los diferentes tipos de receptores serotoninérgicos:

1. **5-HT₁**: relajación del músculo liso vascular y gastrointestinal, hipotensión, taquicardia, contracción selectiva de los vasos sanguíneos craneales, control emocional y estado de ánimo. El efecto antidepressivo de muchos medicamentos esté asociado, entre otros efectos, a la estimulación serotoninérgica del receptor postsináptico 5-HT_{1A} en el hipocampo, mientras que un efecto ansiolítico se ha relacionado con interacciones del receptor 5-HT_{1A} presináptico, lo que resulta en una disminución de la transmisión serotoninérgica (Bockaert et al., 1992; Watson et al., 1992).
2. **5-HT₂**: agregación plaquetaria, vasoconstricción, hipertensión, contracción del músculo liso bronquial y uterino.
3. **5-HT₃**: aparición de bradicardia refleja (por estimulación de los nervios aferentes de quimiorreceptores y baro-receptores), dolor (por despolarización de neuronas sensitivas), náusea y vómito; es mediador de las respuestas rápidas de la

transmisión sináptica en el SNC y modula la liberación de muchos neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, noradrenalina, GABA y colecistoquinina.

4. **5-HT₄**: está bien caracterizada su presencia en la aurícula derecha del humano donde produce un efecto inotrópico y cronotrópico positivo; en animales de experimentación ha sido descrito en las neuronas (con posible efecto inhibidor), en el músculo liso intestinal (donde induciría efectos gastrocinético) y participaría en la regulación del metabolismo y liberación de esteroides en la suprarrenal (Parsons et al., 1991; Peters et al., 1992; Blundell et al., 1992).

En el humano muchos efectos aún no se pueden enmarcar en un tipo o subtipo determinado de estos receptores.

Desde el punto de vista bioquímico los receptores del tipo 5- HT₁, excepto el subtipo C, actúan inhibiendo la actividad de la adenililciclase y por lo tanto, disminuyen los niveles del AMPc; el 5-HT_{1C} y los 5-HT₂ activan la fosfolipasa C; el 5-HT₃ activa canales iónicos y facilita la entrada de calcio a través de dichos canales; el receptor 5-HT₄ se acopla a la adenililciclase y produce un incremento del AMPc, que es el principal segundo mensajero de la activación de este receptor serotoninico (Glaxo Laboratory, 1992; Peroutka et al., 1993).

Desde el punto de vista farmacológico los medicamentos que interactúan en los receptores de la 5-HT se dividen en:

a) agonistas como como el sumatriptán, ondansetrón, dexfenfluramina, sertralina; y alcaloides del cornezuelo de centeno como la ergotamina, ergonovina y metisergida son agonistas parciales en los lechos vasculares 5-HT₂, si bien en los dos últimos fármacos predomina el efecto antagonista;

b) antagonistas: naftidrofurilo, ketanserina, pizotifeno, ciproheptadina; y la metisergida, bromocriptina, LSD y ergonovina que poseen efecto antagonista en el receptor 5- HT₂. Exceptuando los alcaloides del ergot, los agonistas enumerados son muy selectivos y de los antagonistas sólo lo es el naftidrofurilo (Katzung et al., 1991; Glaxo Laboratory 1992; Elsevier Science Publishers; 1993; Roila et al., 1993).

En relación con el control del apetito, al estudiar el control del apetito en la rata, se ha observado que la estimulación del receptor 5-HT₂ reduce la ingestión de alimentos. Este papel podría realizarlo en humanos el receptor 5-HT_{1A}.

1.16. Planteamiento general de la hipótesis de trabajo.

La obesidad es el resultado de un balance positivo entre las calorías consumidas y la energía gastada. Los factores genéticos, psicológicos y ambientales influyen en el peso corporal, pero todavía se desconocen los mecanismos que interactúan para determinar el peso de una persona. Entre los factores más relevantes en el control del peso corporal podemos citar:

1. **Factores genéticos:** según distintas investigaciones, se cree que los genes determinan el 33% del peso corporal, aunque esta contribución varía de persona a persona.
2. **Factores ambientales:** están relacionados con el estilo de vida que involucra hábitos alimentarios y práctica de actividad física. En la actualidad, existe una gran disponibilidad de alimentos ricos en calorías a un bajo costo. Esto, unido a la tendencia al sedentarismo, acentúa la patología.
3. **Factores psicológicos:** los atracones son el trastorno psiquiátrico que puede desencadenar la obesidad mórbida. Los pacientes que sufren de este fenómeno se caracterizan por consumir sin control excesivas cantidades de comida en un corto tiempo. Un tercio de las personas con obesidad mórbida padece este tipo de trastornos.
4. **Otras causas:** algunas enfermedades como el hipotiroidismo, el Síndrome de Chushing y algunos trastornos neurológicos pueden causar un excesivo aumento de peso, así como también algunas drogas entre las cuales se encuentran los esteroides y antidepresivos.

La obesidad mórbida presenta también muchos riesgos y comorbilidad. Las enfermedades más frecuentemente asociadas con la obesidad mórbida son la diabetes tipo II, la enfermedad coronaria, las dislipidemias y la hipertensión arterial.

La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte en estos de pacientes. Las dislipidemias y la hipertensión arterial, factores de riesgo de la enfermedad coronaria, se presentan en obesos con una frecuencia del 40%.

En el caso de la diabetes tipo 2, la frecuencia en la obesidad mórbida es del 30%. Por otra parte, el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta 10 veces más que en personas con peso normal.

El síndrome de apnea (cesación de la respiración) y la elevación de la uricemia alcanzan alrededor del 10-15% de los casos.

Existe también una mayor frecuencia de cáncer de endometrio, que, se cree, que puede ser producido por un desbalance hormonal. También hay más prevalencia de cáncer colorectal, para el cual aún no se ha hallado ninguna explicación consistente.

Otras afecciones destacables son la osteoartritis grave en articulaciones de carga, y algunos trastornos del tubo digestivo como el reflujo esofágico, la hernia de hiato, la colelitiasis y la esteatosis hepática.

Específicamente en mujeres, también se observan problemas relacionados con el aparato reproductor, tales como la poliquistosis ovárica, la infertilidad y un incremento de la mortalidad perinatal.

Todas estas patologías asociadas reducen significativamente la expectativa de vida en la obesidad mórbida. Según las tablas elaboradas por compañías de seguros, se ha establecido que los individuos con obesidad mórbida entre los 16-40 años tienen una probabilidad de morir superior al 200% comparado con individuos sin ese riesgo.

Las complicaciones y la comorbilidad causadas por la obesidad mórbida, y el hecho de que una reducción de sólo el 10% por ciento del peso corporal en estos pacientes disminuye los riesgos asociados a esta enfermedad, son los motivos principales por los que estos pacientes deben ser sometidos a un tratamiento adecuado.

Actualmente se recomienda que el objetivo del tratamiento se centre en un descenso de peso de aquel 10% o superior e incluye, además, el mantenimiento del peso perdido a largo plazo.

La elección del tratamiento se debe basar en las características individuales de cada paciente, y los distintos profesionales (médicos, nutricionistas, preparadores físicos, psicólogos y cirujanos) pueden orientar al enfermo a elegir el tratamiento más adecuado.

Existen distintas estrategias que pueden aplicarse en la obesidad mórbida, tales como el tratamiento dietético, la actividad física, la terapia conductual, tratamientos a base de drogas y la cirugía bariátrica. La elección se centra en uno de ellos o la combinación de varios.

La indicación del tratamiento farmacológico de la obesidad tiene lugar cuando con dieta y actividad física no se consigue una pérdida ponderal superior al 10% del peso. Dependiendo de su mecanismo de acción, los fármacos para tratar la obesidad pueden actuar a distintos niveles como son la reducción de la ingesta, el bloqueo de la absorción de grasas, la estimulación de la termogénesis y la promoción de la apoptosis del tejido adiposo.

En el momento actual sólo disponemos de dos fármacos con indicación para el tratamiento de la obesidad que son realmente eficaces para perder peso y para mantenerlo con posterioridad. Aunque en suspensión por la AEMPS, Sibutramina inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina favoreciendo la anorexia y el estímulo de la termogénesis. Consigue pérdidas del 4-7% en un año de tratamiento. Sus efectos secundarios son hipertensión, cefalea, insomnio y estreñimiento. El segundo fármaco es Orlistat un inhibidor de las lipasas gastrointestinales que consigue bloquear la absorción del 30% de la grasa ingerida. Es eficaz en reducir la recuperación ponderal tras la pérdida inicial. Asimismo, mejora la dislipemia y las cifras tensionales, así como la diabetes mellitus, favoreciendo la prevención del desarrollo de la misma en 52% de casos en tratamientos de cuatro años. El aumento del número de defecaciones y la interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles son los efectos secundarios más relevantes. El futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad contempla análogos del péptido análogo del glucagón tipo 1, que favorece la captación tisular de glucosa y la plenitud gástrica, adiponectina y agonistas PPAR-gamma que estimulan la sensibilidad insulínica. Tanto Rosiglitazona como Pioglitazona provocan una remodelación del tejido graso con aumento de adipocitos generados de novo, lo que

puede dar lugar al desarrollo de nuevas moléculas para tratar la obesidad. Los inhibidores de fosfatasa actúan fosforilando PPARgamma y aumentando la expresión de UCP-1 consiguiendo una disminución de apetito y aumento de la termogénesis.

Pero cuando el tratamiento farmacológico no puede controlar el proceso deben recurrirse a otras medidas como el tratamiento quirúrgico.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico más adoptado por la mayoría de los pacientes y que ha mostrado resultados eficaces, más allá de los riesgos, es la cirugía bariátrica. Se recomienda para aquellas personas con un IMC mayor o igual a 40, o en individuos con un IMC de 35, que presenten alguna patología asociada.

Existen dos tipos de cirugía, una restrictiva, que se lleva a cabo en estómago y produce una limitación de la ingesta; y otra, una técnica mixta que actúa sobre el estómago y el intestino. Esta última presenta mejores resultados a largo plazo, pero mayores riesgos de mala absorción y complicaciones.

Desafortunadamente existe una ausencia de trabajos científicos controlados que permitan establecer mecanismos básicos y fisiológicos sobre las consecuencias a largo plazo de las diferentes intervenciones que nos permitan determinar con exactitud el tipo de intervención más eficaz y más seguro. Esta es una importante línea de estudio para el futuro próximo.

En otro sentido, los pacientes con obesidad mórbida presentan con gran frecuencia trastornos de la motilidad gastrointestinal del tipo:

- a) Reflujo gastroesofágico. Diferentes estudios llevados a cabo en varios países señalan que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una alteración observada con frecuencia en personas obesas. En algunos estudios se observó mayor sintomatología de ERGE en individuos con IMC elevado. Un metaanálisis reciente encontró una asociación significativa entre obesidad y riesgo de ERGE, esofagitis erosiva y adenocarcinoma esofágico.
- b) Enfermedad hepatoiliar. La obesidad se asocia con colelitiasis. El *Nurses' Health Study* concluyó que mujeres con $\text{IMC} > 45 \text{ kg/m}^2$ tuvieron 7 veces más riesgo de presentar cálculos biliares que las mujeres con $\text{IMC} < 24 \text{ kg/m}^2$. También se observó un aumento del riesgo de colelitiasis en personas que pierden peso rápidamente. El 38% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica desarrollarán cálculos.
- c) Enfermedad hepática no alcohólica. Una de las principales causas de cirrosis criptogénica en los países desarrollados es la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA). Se vincula con el síndrome metabólico y se la considera como la manifestación hepática de este síndrome. El espectro de dolencias asociadas con la EHNA incluye esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis, con sus complicaciones concomitantes. Pacientes con esteatosis responden favorablemente a la reducción de peso. Una investigación reciente demostró que la reducción del peso de por lo menos 5% con modificaciones en el estilo de vida, mejoraba o normalizaba las

enzimas hepáticas en individuos con alteraciones en el hepatograma. El índice cadera-cintura es un predictor independiente de fibrosis hepática.

d) Y otros como estreñimiento, hernias abdominales y pancreatitis.

De todas ellas la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la más frecuente y la que ha sido considerada desde siempre como un problema sanitario significativo. La ERGE afecta a una gran parte de obesos que además presentan como síntomas capitales en un 44% pirosis al menos una vez al mes, vómitos con frecuencia y, que precisa, en al menos un 18% de los casos del tratamiento con un medicamento antiácido.

1.16.1. Hipótesis de trabajo.

Se ha descrito el papel de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} en la regulación de la motilidad de la fibra muscular lisa gastrointestinal. En este trabajo establecemos la hipótesis de que las alteraciones de la motilidad gastrointestinal observadas en los pacientes con obesidad mórbida y que por ello han debido ser sometidos a cirugía bariátrica, podrían relacionarse con la existencia de alteraciones funcionales de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal.

2. OBJETIVOS

Por todos estos motivos, y dada la creciente prevalencia de obesidad y la frecuencia de utilización de cirugía bariátrica en nuestro medio nos hemos planteado la realización de este trabajo de investigación con los siguientes objetivos.

- 1. Determinar las características generales y de la función gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.**
- 2. Caracterizar los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica comparándolos con un grupo de control integrado por pacientes sin sintomatología gastrointestinal y sometidos a resección gastrointestinal por patología tumoral a dicho nivel.**

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio en dos fases. Ambas aprobadas por el Comité de ensayos clínicos del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga y por el Comité Ético de la Universidad de Málaga.

En la primera hemos analizado las características de los pacientes con diagnóstico de obesidad mórbida, y sometidos a cirugía bariátrica tras dar su consentimiento informado para la participación en el estudio, y seguidos en el Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

En la segunda fase caracterizamos los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} de las muestras de fibra muscular lisa gastrointestinal obtenidas de las piezas de resección quirúrgica de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, y los comparamos con las características de los receptores de las muestras obtenidas del tejido sano del margen de seguridad de resecciones de tejido gastrointestinal, de pacientes con patología cancerosa gastrointestinal y que no presentaban sintomatología a dicho nivel.

Seleccionamos esta población de pacientes con cáncer gastrointestinal como grupo “sano control” por la imposibilidad de conseguir muestras de individuos sanos, como es obvio suponer, y por la imposibilidad de obtener muestras de otros tipos de pacientes quirúrgicos digestivos carentes de sintomatología gastrointestinal.

3.1. Caracterización de los pacientes quirúrgicos

Fueron incluidos en el estudio pacientes que ingresaron de forma consecutiva en el Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, tras cumplimentar su consentimiento informado para la participación en el estudio (obtención de datos de la historia clínica y obtención de muestras tipo biopsia del tejido gastrointestinal reseccionado).

Fueron incluidos pacientes intervenidos de cirugía bariátrica durante los años 2006 a 2009.

En el grupo control fueron incluidos en el estudio, pacientes que ingresaron de forma consecutiva en el Servicio de Cirugía Digestiva Oncológica del Hospital Regional Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, tras cumplimentar su consentimiento informado para la participación en el estudio (obtención de datos de la historia clínica y obtención de muestras tipo biopsia del tejido gastrointestinal reseccionado) y tras comprobar que carecían de sintomatología digestiva y que presentaban características epidemiológicas comparables a la población objeto de estudio.

En este caso fueron incluidos pacientes intervenidos de varios tipos de cáncer durante los años 2007 a 2010.

3.2. Criterios de inclusión y de exclusión

Consideramos los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión de los pacientes con obesidad mórbida y control

- ✓ Pacientes de cualquier sexo y edad entre 18 y 56 años diagnosticados de obesidad severa y mórbida (con un IMC mayor de 35 kg/m² en todos los casos), con más de 3 años de evolución del cuadro de obesidad y con algún tipo de sintomatología gastrointestinal.
- ✓ Pacientes con cáncer gastrointestinal con índice de masa corporal en el rango de normalidad, sin sintomatología y sin antecedentes de sintomatología digestiva, sometidos a resección de algún tramo gastrointestinal superior.
- ✓ Con más del 60% de los datos requeridos para el estudio recogidos en la historia clínica.

Criterios de exclusión de los pacientes con obesidad mórbida y control

- ✓ Ausencia de consentimiento informado.
- ✓ Pacientes con obesidad severa o mórbida con menos de 3 años de evolución.
- ✓ Pacientes que mostraran expectativas poco realistas del tratamiento quirúrgico.
- ✓ Pacientes que necesitaron ser re-intervenidos con carácter urgente durante el periodo de ingreso.
- ✓ Pacientes que presentaron alguna complicación grave no relacionada con la cirugía bariátrica.
- ✓ Pacientes que fallecieron por causa diferente a la cirugía bariátrica.
- ✓ Pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a resección de algún tramo gastrointestinal con algún tipo de sintomatología o antecedentes de sintomatología digestiva o con anorexia-caquexia.
- ✓ Enteropatías autoinmunes.
- ✓ Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso, cirrosis, enfermedad de Cushing, arteriosclerosis severa, enfermedad cardíaca congestiva.
- ✓ Alcoholismo y drogodependencia.
- ✓ Psicosis y patologías psiconeuróticas.
- ✓ Pacientes con algún tipo de tratamiento farmacológico capaz de actuar directa o indirectamente sobre los receptores serotoninérgicos, especialmente sobre los receptores 5-HT_{1A}, modificando su función (antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos, anti-obesidad).
- ✓ Con menos del 60% de los datos requeridos para el estudio recogidos en la historia clínica.

3.3. Variables y datos recogidos

Se recogieron los siguientes tipos de variables:

- 1) Demográficas, epidemiológicas, antropométricas (género, edad, estado civil, profesión, altura, peso, IMC).

2) Clínicas incluyendo:

- a. antecedentes personales, diagnóstico inicial, tiempo de evolución, curso
- b. factores de riesgo,
- c. parámetros de control fisiológico (tensión arterial, frecuencia cardiaca, analítica completa),
- d. tipo de alimentación,
- e. comorbilidades, tratamientos y sus características),
- f. características dietéticas,
- g. tipo de sintomatología gastrointestinal experimentada por los pacientes en las semanas previas a la intervención (4-8 semanas),
- h. tipo de cirugía, características e incidencias, complicaciones intra y postoperatorias, necesidad de reintervención y de reconversión, días con drenaje,
- i. características de la estancia hospitalaria,
- j. inicio de tolerancia a alimentos, existencia de intolerancia a algún alimento,
- k. complicaciones que requirieron ingreso hospitalario durante el primer mes y tipo,
- l. complicaciones que requirieron ingreso hospitalario después del primer mes a lo largo del primer año de seguimiento y tipo,
- m. valoración antropométrica a los 6 meses, al año, y a los dos años.
- n. morbilidad al año y dos años de seguimiento

3.4. Caracterización de los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal.

Describimos las diferentes fases de la caracterización de los receptores de fibra muscular lisa gastrointestinal de ambos grupos de pacientes.

A) Experimentos realizados con muestras obtenidas de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica y de pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a resección gastrointestinal. En el primer grupo de experimentos se estudió mediante experimentos de saturación, la unión del radioligando ³H-8-OH-DPAT a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} presentes en el concentrado de membranas de fibra muscular lisa gastrointestinal obtenidas de las muestras del tejido reseccionado de las piezas de cirugía bariátrica y del margen de seguridad del tejido reseccionado de los pacientes con cáncer gastrointestinal.

A.1) Preparación del concentrado de membranas de fibra muscular lisa gastrointestinal. Se obtuvo una muestra de entre 5-10 gr del tejido gastrointestinal reseccionado de cada paciente durante la intervención. Se procedió a diseccionar la mucosa y la adventicia, y una vez obtenida la capa muscular lisa, esta fue troceada, triturada y poderizada hasta obtener un homogenizado de fibra muscular lisa disuelto en 2 ml de sacarosa 0,32 M, pH 7,4. Posteriormente se procedió al homogeneizado de la muestra utilizando un poderizador Heidolph RGL 500 calibrado a 3.500 rpm durante 15 segundos. El homogeneizado obtenido fue sometido a una primera centrifugación en una centrifugadora Kubota a 2.200 rpm durante 10 minutos a 4°C. Con ello obtuvimos

un pellet que fue desechado y un sobrenadante que fue sometido a una segunda centrifugación en la ultracentrifugadora Beckman a 35.000 rpm durante 15 minutos a 4°C. En esta ocasión, desechamos el sobrenadante y el pellet obtenido fue resuspendido en 2 ml de Tris 50 mM a pH 7,5. Posteriormente, el homogeneizado fue incubado durante 15 minutos a 37°C en agitación continua. A continuación se sometió a una tercera centrifugación a 35.000 rpm durante 15 minutos a 4°C. En este caso se desechó el sobrenadante y el pellet se resuspendió en 2 ml de Tris 50 mM modificado a pH 7,7. Durante todas las fases de la preparación del concentrado de membranas de fibra muscular lisa gastrointestinal, las muestras se mantuvieron en frío a 4°C. El concentrado obtenido se volvió a agitar e identificar e inmediatamente se pasó a congelar a -80°C.

A.2) Experimentos de saturación con el agonista 5-HT_{1A} selectivo ³H-8-OH-DPAT. Se realizaron para determinar la densidad máxima (B_{max}) de los receptores de 5-HT_{1A} en el concentrado de membranas de fibra muscular lisa gastrointestinal y determinar la unión del radioligando ³H-8-OH-DPAT a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} presentes en el concentrado de membrana de fibra muscular lisa. Este compuesto es un agonista selectivo para los receptores 5-HT_{1A} (Van Wingaarden et al., 1990).

Los experimentos de saturación se realizaron en situación de equilibrio de la unión fármaco-receptor. En estos experimentos se incubaron concentraciones crecientes del radioligando ³H-8-Hidroxi-dipropilaminotetralina (³H-8-OH-DPAT, Pm 380,3, suministrada por NEN Research Products. DUPONT-Bélgica, ITISA Biomedicina, España, con una actividad específica de 132,8-137 Ci/mM, a la concentración de 1 mg/ml en etanol) en un rango de concentraciones de 0,001-15 nM en una cantidad fija de concentrado de membranas de fibra muscular lisa gastrointestinal, observándose de este modo un aumento de la unión específica a los receptores a medida que se incrementaba la concentración del radioligando. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

Se pueden determinar fundamentalmente dos parámetros mediante este tipo de estudio:

- El número máximo de receptores o densidad máxima de receptores o B_{max}.
- La afinidad o K_D.

Para realizar los experimentos de saturación con ³H-8-OH-DPAT, el concentrado de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal fue descongelado y diluido en Tris 50 mM-pargilina, 10 µM, ácido ascórbico 0,1 % y Cl₂Ca 4 mM, pH 7,7 en proporción final de 1/10 (v/v).

Los datos obtenidos se analizaron con el programa PRISMA.

El cálculo de la unión específica se realizó sustrayendo a la cantidad ligada de ³H-8-OH-DPAT existente en serotonina 1 µM, que desplaza completamente al ligando de su unión a los receptores 5-HT_{1A}, pero no de los lugares de unión no específica o aceptores (unión no específica, NSB).

El cálculo de la unión específica se realizó en presencia de serotonina ($1 \mu\text{M}$) (NSB) y se realizó el cálculo de la unión específica en fmol/mg proteínas.

Los resultados así obtenidos se expresaron en desintegraciones por minuto (DPM) ligados para cada tubo, y con ello se realizaron curvas dosis de radioligando-unión específica, donde en el eje de ordenadas se representó la cantidad de radioligando unida al receptor o complejo expresada en fmol/mg proteínas y en el eje de abscisas la cantidad total añadida del ligando ^3H -8-OH-DPAT. La unión específica tiene un carácter hiperbólico, mientras que la unión no específica crece linealmente con la cantidad de radioligando añadida.

La obtención de los parámetros anteriormente citados, K_D y B_{max} de los experimentos de saturación, se realizó mediante la aplicación del programa interactivo de regresión no lineal integrado dentro del paquete informático PRISMA.

A.3) Determinación de las proteínas tisulares. Mediante espectrofotometría se cuantificaron las proteínas de los tejidos estudiados siguiendo el método de Bradford y colaboradores (Bradford et al., 1976). Al ser los receptores estructuras de naturaleza proteica, la cuantificación de proteínas de tejidos supone una aproximación a la proporción de receptores presentes en cada muestra, lo que permite corregir la proporción de receptores detectada respecto al tipo de preparación de tejido utilizada, y de este modo poder compararla posteriormente con otras formas de preparación del tejido o con otros tipos de tejidos.

Se prepararon y se determinó la absorbancia de 11 concentraciones estándares de seroalbúmina bovina (rango de concentración de $100 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ hasta $0 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$) de la solución de seroalbúmina bovina en ClNa 5 N y una concentración de $100 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ de ClNa 5 N en ClNa 0,15 N considerada como blanco.

El volumen final de cada muestra fue de $20 \mu\text{l}$. Junto a los estándares externos se prepararon tubos que contenían $20 \mu\text{l}$ del concentrado de membranas. Las determinaciones, tanto de los estándares, como de las muestras de tejido se realizaron todas ellas por duplicado.

A todos los tubos se les añadió 1 ml de reactivo de Bradford (0,1 gr de azul comanssie en 50 ml de alcohol de 96% y 100 ml de ácido ortofosfórico al 85 % (p/v) y 1 L con agua bidestilada-desionizada), y tras agitarlos se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos.

A continuación se procedió a la cuantificación de la concentración de proteínas presente en cada tubo mediante su lectura en un espectrofotómetro a 595 nm de longitud de onda (espectro de luz visible) frente al patrón o blanco de reactivo. En el caso de los estándares externos de proteínas, la lectura de cada estándar se realizó frente a su blanco. Seguidamente se procedió a la representación gráfica de la recta estándar de concentraciones de proteínas conocida, representando en el eje de abscisas las concentraciones de los patrones realizados con seroalbúmina, frente a la absorbancia obtenida para cada una de ellas (eje de ordenadas).

La concentración de proteínas de cada una de las muestras problema fue calculada a partir de la extrapolación sobre la recta estándar obtenida, de los valores de la absorbancia determinados para cada una de las muestras problema. La determinación de las absorbancias de las muestras se realizó mediante el sistema Fluostar Galaxy de BMG Lab-technology. La interpretación de los resultados se realizó mediante el programa LOWRY, que pertenece al programa informático RADLIG.

A.4) Programas informáticos utilizados. Se utilizaron los siguientes programas informáticos:

Graph-Pad PRISMA. GraphPad software, Inc. 10855 Sorrento Valley Road # 203, San Diego, CA 92121, USA. Copyright 2000.

Paquete de programas informáticos RADLIG para el análisis de radioligandos. Programa LOWRY. G.A. McPherson. Para IBM PC. Publishers BV, P.O. Box 1527, 1000 BM Ámsterdam, The Netherland; Sole distributor worldwide by Elsevier-Biosoft, 68 Hills Cambridge CB2 1LA, United Kingdom; Copyright 1985-1994, G.A. McPherson (McPherson, 1983; McPherson, 1985).

Programa SPSS para Windows (software versión 15.0): Copyright. SPSS Inc., 1989-2005.

3.5. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han expresado como el valor medio más/menos la desviación estándar (media $\pm$ DE) o el error estándar de la media (media $\pm$ s.e.m.) de N valores. Las variables cualitativas se han expresado en forma de frecuencia y de porcentaje de incidencia (%) de N valores, o mediana de N valores, según el tipo de distribución a la que se ajusten los datos.

Por ellos los datos presentados en el texto, gráficas y tablas, son la media $\pm$ el error estándar de la media (s.e.m.) de N valores ó $\pm$ la desviación estándar de la media (DE) de N valores, en el caso de las variables cuantitativas, y la frecuencia (N) y el porcentaje de incidencia (% de N valores) en el caso de las variables cualitativas.

La comparación entre grupos se ha realizado, en el caso de las variables cuantitativas, utilizando el test de la T de Student en caso de comparación de medias de muestras independientes o, en su caso, con el test no paramétrico de Mann-Whitney. La comparación entre grupos múltiples se ha realizado mediante el análisis de ANOVA de una y varias vías. La comparación entre grupos se ha realizado, en el caso de las variables cualitativas, utilizando el test de la Chi cuadrado (χ^2), cuantificando con la OR la potencia de la asociación de χ^2 .

Tanto en el caso de las variables cuantitativas como cualitativas se han realizado también, en los casos en que así se precisaba, análisis univariante y multivariante, correlaciones, y regresiones lineales y logísticas para determinar la posible existencia de factores predictores de la variable dependiente en estudio. En todos los casos se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Resumiremos a continuación los principales resultados obtenidos en el estudio.

4.1. Análisis descriptivo de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica.

Hemos realizado un estudio en dos fases. Una primera fase retrospectiva analizando las características de los pacientes con obesidad mórbida y sometidos a cirugía bariátrica para determinar la frecuencia de eventos adversos a nivel gastrointestinal en este tipo de pacientes.

Y un estudio prospectivo, cuando conseguimos los permisos para obtener las muestras de fibra muscular lisa gastrointestinal, sobre las características de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y sobre los eventos adversos a nivel gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. Los datos de los pacientes y las muestras se han recogido desde el año 1996 al 2009 (1996 un 3,2% de los pacientes, 1997 un 6,5% de los pacientes, 1998 un 4,5% de los pacientes, 1999 un 11% de los pacientes, 2000 un 12,9% de los pacientes, 2001 un 9,7% de los pacientes, 2002 un 10,3% de los pacientes, 2003 un 15,5% de los pacientes, 2004 un 5,8% de los pacientes, 2005 un 3,9% de los pacientes, 2007 un 9% de los pacientes, 2008 un 7,1% de los pacientes, 2009 y un 0,6% de los pacientes). Las muestras del estudio prospectivo se han recogido durante los años 2008 a 2010.

Las tablas 1 a 9 y las figuras 1 a 5 muestran los principales datos relacionados con las características epidemiológicas, antropométricas y antecedentes personales de los pacientes.

Los pacientes reclutados en ambos estudios, n=155, retrospectivo n=129 y prospectivo n=26 (un 16,77%). En un 69% eran mujeres y aunque la proporción de sujetos de sexo femenino fue mayor en la parte retrospectiva nuestro estudio y la proporción de sujetos de sexo masculino fue mayor en la parte prospectiva del estudio (tabla 1 y figura 1), esto no influyó en nuestros resultados como veremos más adelante.

Los pacientes tenían una edad media de 40,41±0,8 años, peso inicial de 132,53±1,9 kg, talla de 1,63±0,007 m, y un índice de masa corporal de 49,93±0,68 kg/m² y por tanto, calificables de obesidad mórbida (tabla 2 y figura 2).

Los pacientes enrolados prospectivamente, presentaron una edad media (47,8±1,7 años frente a 38,92±0,8 años, 8,8 años) y un índice de masa corporal (53,43±1,7 kg/m² frente a 49,17±0,7 kg/m², 4,2 kg/m²) ligeramente superiores a los estudiados de forma retrospectiva (tabla 2), pero esto no influyó en nuestros resultados finales.

La mayoría de nuestros pacientes eran del tipo comedor gran comedor (tabla 3), se dedicaban a trabajar por cuenta ajena, eran autónomos o se dedicaban a tareas del hogar (tabla 4), carecían de antecedentes personales de patología relevantes para el trabajo (los antecedentes más frecuentes, siempre con tasa de incidencia inferior al 2% eran depresión e insuficiencia respiratoria), y mayoritariamente no fumaban ni habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales (tablas 5-7, figura 3).

Tabla 1. Distribución por género de la población en función del tipo de estudio.

		Género	
Tipo de estudio		Hombre	Mujer
Retrospectivo	N	29	100
	%	22,5%	77,5%*
Prospectivo	N	19	7
	%	73,1%	26,9%
Total	N	48	107
	%	31,0%	69,0%

Test de Chi². * Mayor que hombres, p<0,05

Figura 1. Distribución por sexos del total de la población, y de la población en función del tipo de estudio (B).

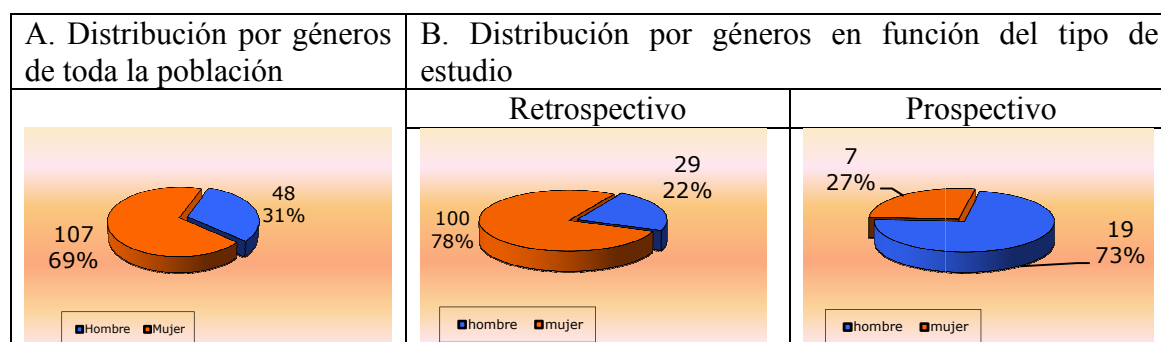


Tabla 2. Datos antropométricos medios preoperatorios del total de la población y de ambos estudios, retrospectivo y prospectivo.

		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Edad (años)	Retrospectivo	124	38,92	0,89	37,14	40,70	17	66
	Prospectivo	25	47,80*	1,78	44,12	51,48	25	59
	Total	149	40,41	0,84	38,74	42,08	17	66
Peso preoperatoria (kg)	Retrospectivo	114	130,87	2,16	126,57	135,16	82	226
	Prospectivo	24	140,42	4,75	130,57	150,26	95	184
	Total	138	132,53	1,99	128,59	136,46	82	226
Talla (m)	Retrospectivo	110	1,63	0,008	1,61	1,64	1,46	1,84
	Prospectivo	24	1,62	0,020	1,58	1,66	1,49	1,83
	Total	134	1,63	0,007	1,61	1,64	1,46	1,84
BMI (Kg/m ²) preoperatorio	Retrospectivo	110	49,17	0,72	47,74	50,60	36,05	75,61
	Prospectivo	24	53,43*	1,75	49,81	57,06	42,30	71,00
	Total	134	49,93	0,68	48,58	51,28	36,05	75,61

Test t de student. *Mayor que retrospectivo, p<0,05.

Figura 2. Datos antropométricos medios preoperatorios del total de la población y de ambos estudios, retrospectivo y prospectivo.

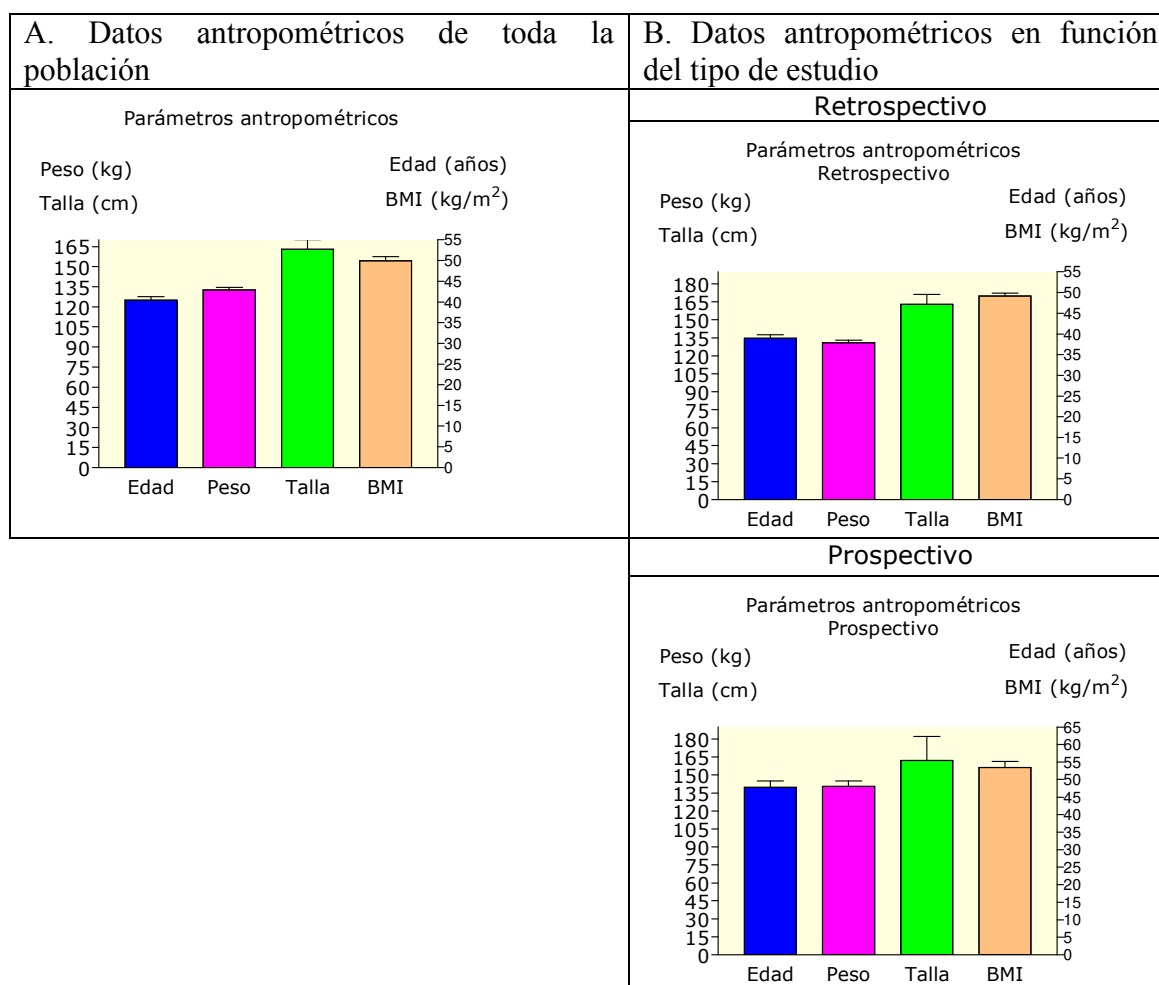


Tabla 3. Tipo comedor del paciente en función del tipo de estudio y en el total de la población, tipo de intervención de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

Tipo comedor	Total			Retrospectivo		Prospectivo	
	N	%	% válido	N	% válido	N	% válido
Dulces	3	1,9	3,3	1	1,4	2	11,8%
Gran comedor	52	33,5	57,1	38	51,4	14	82,4%
Picoteador	18	11,6	19,8	17	23,0	1	5,9%
Todos	18	11,6	19,8	28	24,3		
Total	91	58,7	100,0	74	100,0	17	100,0
Perdidos	64	41,3					
Total	155	100,0					

Tabla 4. Tipo de ocupación de los pacientes en el total de la población.

Tipo de ocupación	N	(%)
Cuenta ajena	15	9,7
Sus labores	15	9,7
Autónomo	11	7,1
Otros	2	1,3
Pensionista	1	0,6
Total	44	28,4
Desconocidos	111	71,6
Total	155	100,0

Tabla 5. Consumo de tabaco en el total de la población.

Consumo de tabaco	N	(%)
No Fumador	139	89,7
Fumador	6	3,9
Total	145	93,5

Tabla 6. Existencia de antecedentes personales en el total de la población.

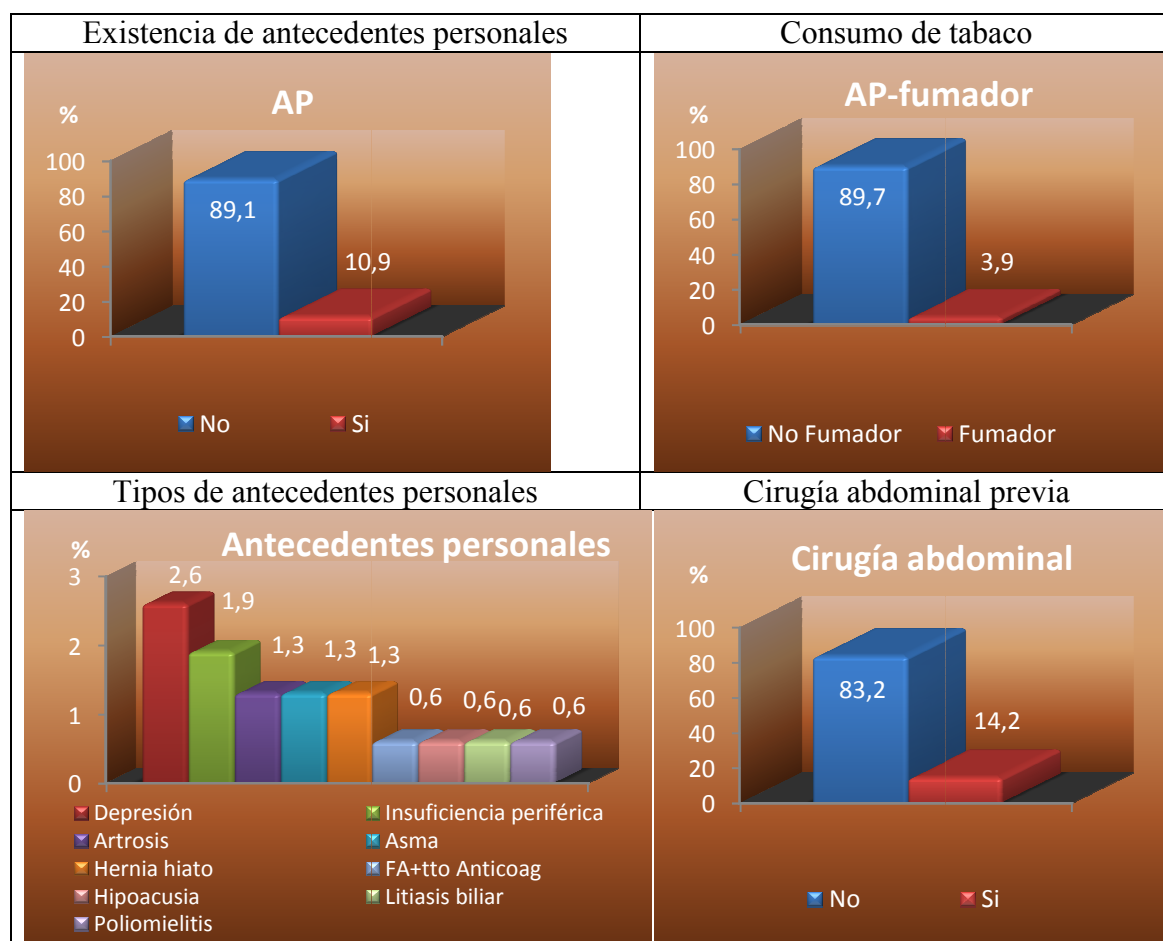
Antecedentes personales (AP)	N	(%)
Ausencia de antecedentes personales	138	89,1
Existencia de antecedentes personales	17	10,9
Depresión	4	2,6
Insuficiencia periférica	3	1,9
Artrosis	2	1,3
Asma	2	1,3
Hernia hiato	2	1,3
Fibrilación auricular+tto Anticoagulante ^(a)	1	0,6
Hipoacusia	1	0,6
Litiasis biliar	1	0,6
Poliomielitis	1	0,6

^(a) Acenocumarol (Sintrom[®])

Tabla 7. Existencia de cirugía abdominal previa en el total de la población.

Existencia de cirugía abdominal previa	N	(%)
no	129	83,2
si	22	14,2
Total	151	97,4
Desconocido	4	2,6
Total	155	100,0

Figura 3. Existencia de antecedentes personales y consumo de tabaco en el total de la población.



La tabla 8 y la figura 4 a muestran la existencia de comorbilidades. De ellas destacar que la mayoría de los pacientes, un 65,8%, presentaba algún tipo de comorbilidad. De ellos, la mayoría un 45,2% presentaba una o dos comorbilidades (tabla 8A), siendo las más frecuentes, la hipertensión arterial (45,2%), la diabetes mellitus (21,4%), la apnea del sueño (15,5%), la osteoartrosis (11%) y el hipotiroidismo (6,5%), comorbilidades todas ellas muy relacionadas con la obesidad mórbida (tabla 8A).

En lo que se refiere a las comorbilidades directamente relacionadas con la función digestiva, un poco más de la mitad de los pacientes, un 58,4% presentaban este tipo de comorbilidades, y de ellos un 52% presentan una o dos de ellas (tabla 8B).

De las comorbilidades directamente relacionadas con la función digestiva, las más frecuentes fueron la dispepsia con un 33,9%, seguida de la pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cada una de ellas con un 24,8%, 17,5%, y 10,2%, respectivamente. El total de los pacientes con este tipo de sintomatología sumó un 52,5% de la población.

Una menor frecuencia alcanzó la existencia de colelitiasis con un 10% (sin colecistectomía un 8,2% y con colecistectomía un 1,8%), y de hernia hiatal con un 3,6% (tabla 8B y figura 4).

Tabla 8. Existencia de comorbilidad y tipo de comorbilidad en el total de la población, tanto no relacionada (A) como relacionada con la función digestiva (B).

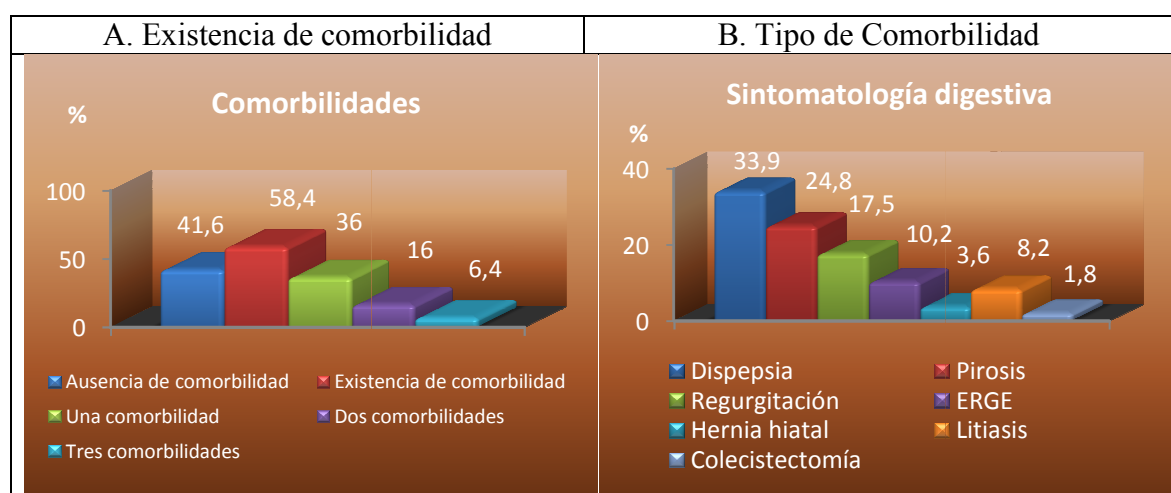
A. Comorbilidad y tipo de comorbilidad no relacionada directamente con la función digestiva en el total de la población.

Existencia y tipo de comorbilidad		N	Porcentaje (%)
Ausencia de comorbilidad		43	27,7
Existencia de comorbilidad		102	65,8
Total	Una comorbilidad	33	21,3
	Dos comorbilidades	37	23,9
	Tres comorbilidades	20	12,9
	Cuatro comorbilidades	9	5,8
	Cinco comorbilidades	3	1,9
		145	93,5
Alteraciones cardiovasculares (n= 77, 53,1%)	HTA	70	45,2
	Alteración cardíaca	3	1,9
	Insuficiencia venosa	1	0,6
	Tromboflebitis miembros inferiores	2	1,3
	Claudicación intermitente	1	0,6
Alteraciones metabólicas (n= 48, 33,1%)	Diabetes mellitus	31	21,4
	Dislipemia	13	8,4
	Hiperuricemia	4	2,6
Alteraciones hormonales (n= 13, 8,9%)	Hipotiroidismo	10	6,5
	E. Graves Basedow	1	0,6
	Hipertiroidismo	1	0,6
	Prolactinoma	1	0,6
Alteraciones osteoarticulares (n= 20, 13,7%)	Osteoartrosis	17	11,0
	Poliartritis	2	1,3
	Prótesis de cadera	1	0,6
Alteraciones respiratorias (n= 34, 23,4%)	Apnea del sueño	24	15,5
	Insuficiencia respiratoria	3	1,9
	Disnea	2	1,3
	Bronquitis	3	1,9
	Asma	2	1,3
Alteraciones ginecológicas (n= 3, 2,06%)	Alteraciones ginecológicas	3	1,9
Alteraciones mentales (n= 3, 2,06%)	Depresión	3	1,9
Otras alteraciones (n= 2, 1,3%)	Conectivopatía	1	0,6
	Anemia sideroblástica	1	0,6

B. Comorbilidad y tipo de comorbilidad directamente relacionada con la función digestiva en el total de la población.

Existencia y tipo de comorbilidad digestiva		N	Porcentaje (%)
Ausencia de comorbilidad		52	41,6
Existencia de comorbilidad		73	58,4
	Una comorbilidad	45	36,0
	Dos comorbilidades	20	16,0
	Tres comorbilidades	8	6,4
Alteraciones digestivas	Dispepsia	37	33,9
	Pirosis	27	24,8
	Regurgitación	19	17,5
	ERGE	11	10,2
	Hernia hiatal	4	3,6
	Litiasis	9	8,2
	Colecistectomía	2	1,8

Figura 4. Existencia de comorbilidad y tipo de comorbilidad en el total de la población, tanto no relacionada (A) como relacionada con la función digestiva (B).



Las tablas 9 a 24 y las figuras 5 a 13 resumen los principales datos relacionados con el tipo de cirugía, comorbilidades de los pacientes, datos peri-quirúrgicos y postquirúrgicos, existencia de complicaciones relacionadas con la cirugía obtenidos de las intervenciones de cirugía mórbida, y seguimiento intrahospitalario y post-hospitalario a lo largo de dos años de los pacientes tras la cirugía. Dado que el objetivo de nuestro estudio no se centra en evaluar los diferentes tipos de intervención de cirugía bariátrica, no realizaremos un análisis comparativo de los resultados en función del tipo de cirugía, sino que analizaremos el conjunto de todos los pacientes.

La mayoría de los pacientes presentaba un grado de riesgo anestésico ASA II ó III y fueron sometidos a anestesia de tipo general.

Un 57,4% de nuestros pacientes fueron sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico y un 42,6 % de los pacientes a laparoscopia con banda ajustable en el restante (tabla 9, figura 5). Todos los pacientes enrolados prospectivamente (n=26)

fueron sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico por haber demostrado ser, este tipo de cirugía, más eficaz y segura (tabla 10).

Si bien, en el estudio retrospectivo, la mayoría de los pacientes reclutados fueron de género femenino, un 78%. En el estudio prospectivo esta proporción se invirtió con un 73% de los pacientes masculinos (figura 6). Esta diferencia en la distribución por géneros en ambos tipos de estudio no afectó a los parámetros registrados en nuestro estudio global. En este sentido, la comparación en base al género de los pacientes no presentó diferencias significativas ninguna ni en relación con las variables médicas, ni el tipo de intervención, ni las variables quirúrgicas.

Las características generales de los pacientes reclutados retrospectivamente y prospectivamente fueron comparables a nivel de las características antropométricas, existencia y tipo de antecedentes personales, consumo de tabaco, y datos periquirúrgicos.

Tabla 9. Tipo de intervención en el total de la población.

Tipo de intervención	N	Porcentaje (%)
Laparoscopia banda ajustable	66	42,6
By-pass gástrico proximal laparoscópico	89	57,4
Total	155	100,0

Figura 5. Tipo de intervención en el total de la población.

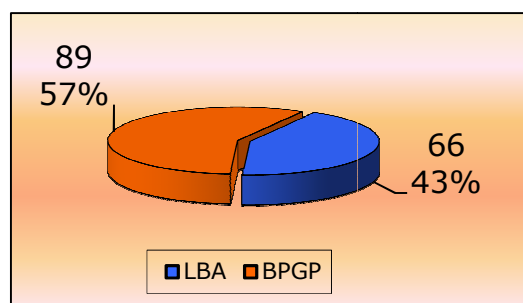
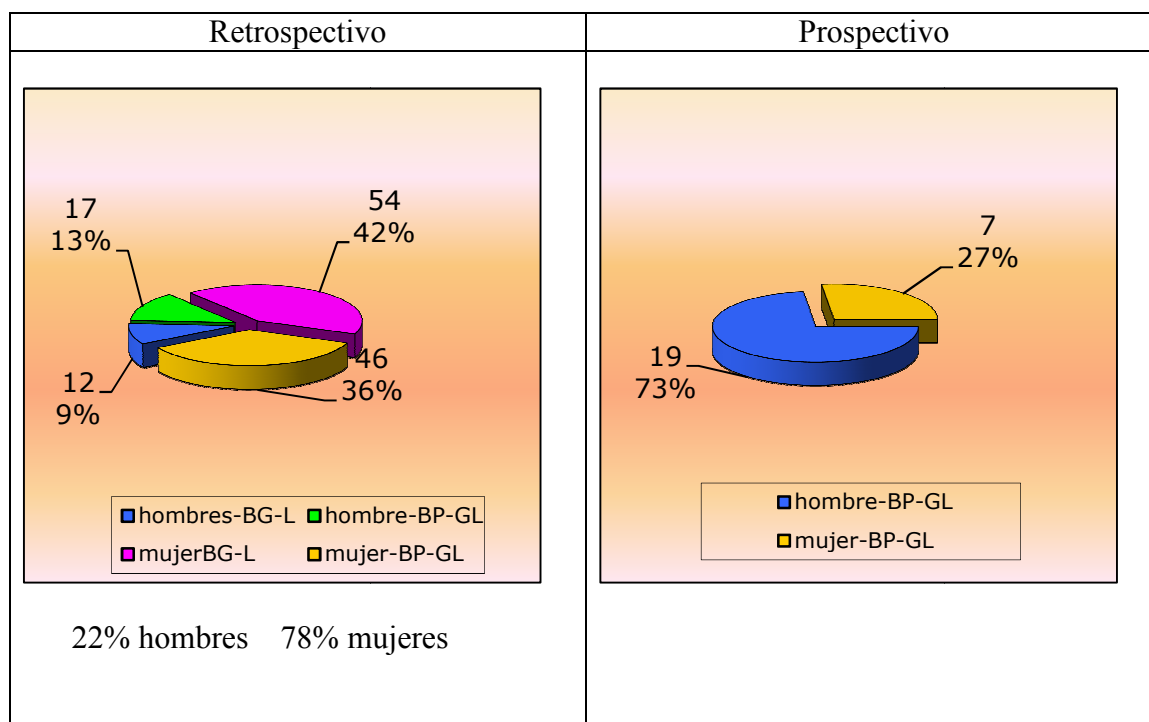


Tabla 10. Tipo de intervención de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) en función del tipo de estudio.

Tipo de estudio		Tipo de intervención	
		Laparoscopia banda gástrica	By-pass gástrico proximal laparoscópico
Retrospectivo	N	66	63
	%	51,2%	48,8%
Prospectivo	N	0	26
	%	0,0%	100,0%
Total	N	66	89
	%	42,6%	57,4%

Figura 6. Distribución por género de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica y by-pass gástrico proximal laparoscópico de la población en función del tipo de estudio.



Tampoco observamos la existencia de diferencias significativas en las variables recogidas en relación con el tipo cirugía realizada de banda gástrica ajustable laparoscópica y by-pass gástrico proximal laparoscópico en la mayoría de los datos recogidos (tablas 11 a 24 y figuras 7 a 13) con las excepciones comentadas a continuación.

La única diferencia a mencionar fue, como cabía esperar, el mayor peso preoperatorio ($139,35 \pm 2,86$ kg vs. $123,67 \pm 2,21$ kg), y por tanto, el mayor índice de masa corporal ($52,52 \pm 0,96$ kg vs. $46,35 \pm 0,71$ kg/m²), registrado en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico respecto a los sometidos a laparoscopia en banda ajustable y que supuso 15,68 kg (un 12,67% más) de mayor peso preoperatorio, y 6,17 kg/m² (un 13,3% más) de mayor índice de masa corporal preoperatorio, respectivamente (tabla 11).

Esto se debe a que el by-pass gástrico proximal laparoscópico está indicado en los pacientes con pesos e índices de masa corporal iniciales mayores y nos explica los valores de ambos parámetros registrados en los pacientes del estudio prospectivo, similares a los de los pacientes del estudio retrospectivo en los que se realizó by-pass gástrico proximal laparoscópico y significativamente mayores que los obtenidos de los pacientes del estudio retrospectivo sometidos a laparoscopia en banda ajustable (tabla 12).

Al determinar la existencia de comorbilidades en función del tipo de cirugía a la que fueron sometidos los pacientes, observamos que la presencia de comorbilidades era significativamente mayor, un 27,2% mayor, en los pacientes con mayor peso e índice de masa corporal y por tanto, sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), un 81,4%, respecto a los sometidos a laparoscopia en banda ajustable, un 54,2% (tabla 14).

Tabla 11. Datos antropométricos medios de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

Parámetros	Tipo de cirugía	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Edad (años)	Laparoscopia banda ajustable	61	39,00	1,32	36,36	41,64	17,00	60,00
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	88	41,39	1,10	39,20	43,57	20,00	66,00
	Total	149	40,41	0,85	38,74	42,08	17,00	66,00
Peso preoperatoria (kg)	Laparoscopia banda ajustable	60	123,67	2,21	119,24	128,09	90,00	160,00
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	78	139,35***	2,86	133,65	145,05	82,00	226,00
	Total	138	132,53	1,99	128,59	136,46	82,00	226,00
Talla (m)	Laparoscopia banda ajustable	56	1,58	0,10	1,61	1,66	1,46	1,83
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	78	1,69	0,09	1,61	1,65	1,47	1,84
	Total	134	1,63	0,14	1,62	1,65	1,46	1,84
IMC (Kg/m ²) preoperatorio	Laparoscopia banda ajustable	56	46,35	0,71	44,92	47,78	36,05	58,77
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	78	52,52***	0,96	50,61	54,42	37,95	75,61
	Total	134	49,94	0,68	48,59	51,29	36,05	75,61

Test de la t de student. *Mayor que Laparoscopia banda ajustable, p<0,05.

Tabla 12. Datos antropométricos medios de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) en función del tipo de cirugía y del tipo de estudio.

Variable	Tipo de intervención	Tipo de estudio	N	Media	±sem	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	Banda gástrica ajustable laparoscópica	Retrospectivo	55	38,01	1,29	35,455	40,581
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	Retrospectivo	54	38,92	1,30	36,339	41,513
		Prospectivo	24	47,66*	1,96	43,787	51,547
Peso preoperatorio (kg)	Banda gástrica ajustable laparoscópica	Retrospectivo	55	123,25	3,006	117,30	129,20
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	Retrospectivo	54	138,87 ^(a)	3,03	132,86	144,87
		Prospectivo	24	140,41 ^(a)	4,55	131,41	149,42
Talla (m)	Banda gástrica ajustable laparoscópica	Retrospectivo	55	1,63	0,01	1,61	1,65
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	Retrospectivo	54	1,63	0,01	1,60	1,65
		Prospectivo	24	1,62	0,01	1,58	1,66
IMC (Kg/m ²) preoperatorio	Banda gástrica ajustable laparoscópica	Retrospectivo	55	46,12	0,98	44,17	48,06
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	Retrospectivo	54	52,10 ^(a)	0,99	50,14	54,06
		Prospectivo	24	53,43 ^(a)	1,48	50,49	56,37

Análisis lineal multivariante de dos vías tipo de cirugía y tipo de estudio. *Mayor que retrospectivo tipo By-pass gástrico proximal laparoscópico, $p < 0,05$. ^(a)Mayor que retrospectivo tipo Laparoscopia banda ajustable, $p < 0,05$.

Tabla 13. Tipo comedor del paciente en función del tipo de intervención de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

Tipo de estudio	Tipo de comedor		Tipo de intervención	
			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico
Retrospectivo	Dulces	N	0	1
		%	0,0%	2,4%
	Gran comedor	N	21	17
		%	65,6%	40,5%
	Picoteador	N	5	12
		%	15,6%	28,6%
	Todos	N	6	12
		%	18,8%	28,6%
	Total	N	32	42
Prospectivo	Dulces	N		2
		%		11,8%
	Gran comedor	N		14
		%		82,4%
	Picoteador	N		1
		%		5,9%
	Total	N		17
		%		100,0%

Tabla 14. Existencia de comorbilidad y tipo de comorbilidad de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

			Tipo de intervención	
Comorbilidad			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico
Ausencia de comorbilidad		N	27	16
		%	45,8%	18,6%
Existencia de comorbilidad		N	32	70
		%	54,2%	81,4%*
Número de comorbilidades	1	N	12	21
		%	20,3%	24,4%
	2	N	10	27
		%	16,9%	31,4%
	3	N	7	13
		%	11,9%	15,1%
	4	N	2	7
		%	3,4%	8,1%
	5	N	1	2
		%	1,7%	2,3%

Test de Chi². *Mayor que ausencia de comorbilidades y que cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica, p<0,05.

Como ya comentamos en relación con los datos descriptivos generales de la población, la comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en los dos tipos de intervenciones quirúrgicas realizadas, seguidas de la apnea del sueño, la osteoartritis y el hipotiroidismo, más frecuentes todas ellas en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 15 y figura 7) como cabía esperar.

En lo que se refiere a las comorbilidades directamente relacionadas con la función digestiva, ya indicamos que afectaban a más de la mitad de los pacientes.

De las comorbilidades directamente relacionadas con la función digestiva, las más frecuentes en relación con ambos tipos de intervenciones fueron la dispepsia, seguida de la pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE).

La incidencia de estas comorbilidades fue mayor en los pacientes con mayor peso y por tanto sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), alcanzando diferencias estadísticamente significativas en el caso de la presencia pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) con respecto a la de banda gástrica ajustable laparoscópica (tabla 16 y figura 8).

Con menor frecuencia, la existencia de hernia hiatal y colelitiasis (con y sin colecistectomía) fue también mayor, aunque no significativo, en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) frente a los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (tabla 16 y figura 8).

Tabla 15. Tipo de comorbilidad de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) no relacionada directamente con la función digestiva.

			Tipo de intervención	
			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico
HTA	HTA	N	18	52
		%	30,5%	61,9%*
Alteraciones cardiovasculares	Alteración cardíaca	N	1	2
		%	1,7%	2,4%
	Insuficiencia venosa	N	1	0
		%	1,7%	0,0%
	Tromboflebitis miembros inferiores	N	1	1
		%	1,7%	1,2%
	Claudicación intermitente	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
Alteraciones metabólicas	Diabetes	N	4	27
		%	6,8%	32,1%*
	Dislipemia	N	1	12
		%	1,7%	14,3%*
	Hiperuricemia	N	3	1
		%	5,1%	1,7%
Alteraciones hormonales	Hipotiroidismo	N	2	8
		%	3,4%	17,8%
	E Graves Basedow	N	1	0
		%	1,7%	0,0%
	Hipertiroidismo	N	0	1
		%	0,0%	2,2%
	Prolactinoma	N	0	1
		%	0,0%	2,2%
Osteoartrosis y poliartritis	Osteoartrosis	N	7	10
		%	11,9%	11,6%
	Poliartritis	N	1	1
		%	1,7%	1,2%
Cirugía osteoarticular	Prótesis de cadera	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
Alteraciones respiratorias	Insuficiencia respiratoria	N	1	2
		%	1,7%	2,4%
	Disnea	N	0	2
		%	0,0%	2,4%
	Bronquitis	N	1	2
		%	1,7%	2,4%
	Asma	N	0	2
		%	0,0%	2,4%
	Apnea del sueño	N	8	16
	%	13,6%	18,8%	
Alteraciones ginecológicas	Alteraciones ginecológicas	N	1	2
		%	1,7%	2,4%
Alteraciones mentales	Depresión	N	1	2
		%	1,7%	2,4%
Otras alteraciones	Conectivopatía	N	1	0
		%	1,7%	0,0%
	Anemia sideroblástica	N	0	1
		%	0,0%	1,2%

Test de Chi². *Mayor que cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica, p<0,05.

Figura 7. Existencia y tipo de comorbilidad de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) no relacionada directamente con la función digestiva.

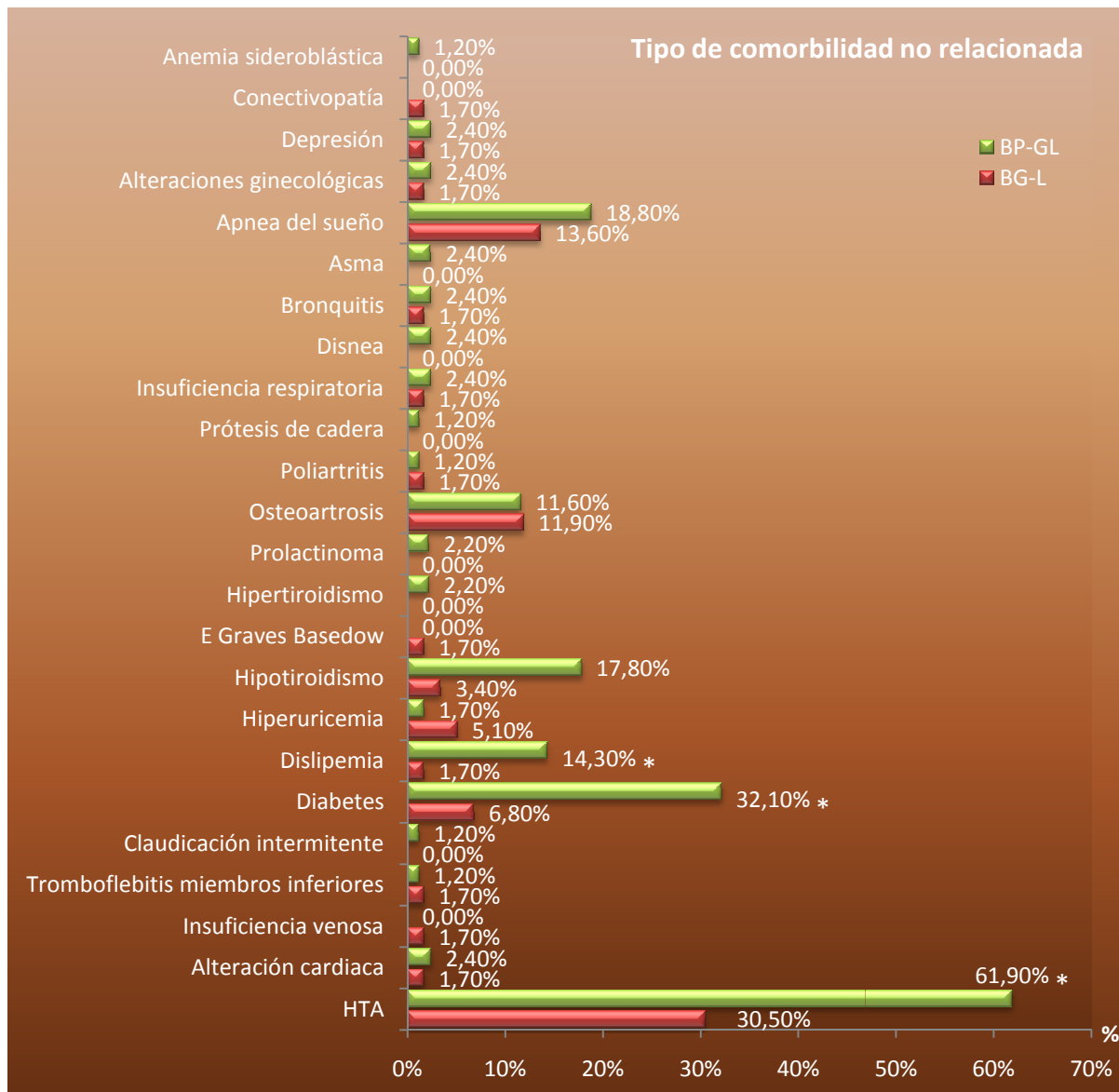
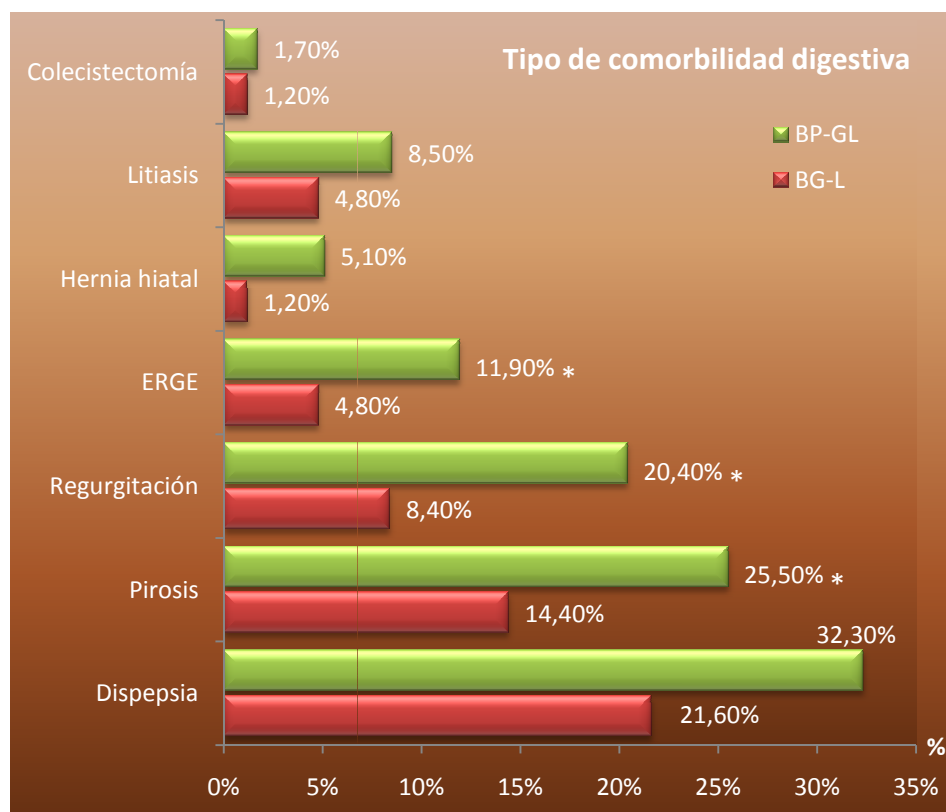


Tabla 16. Tipo de comorbilidad de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) directamente relacionada con la función digestiva.

		Tipo de intervención	
Alteraciones digestivas		Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico
Dispepsia	N	18	19
	%	21,6%	32,3%
Pirosis	N	12	15
	%	14,4%	25,5%*
Regurgitación	N	7	12
	%	8,4%	20,4%*
ERGE	N	4	7
	%	4,8%	11,9% *
Hernia hiatal	N	1	3
	%	1,2%	5,1%
Colelitiasis	N	4	5
	%	4,8%	8,5%
Colecistectomía	N	1	1
	%	1,2%	1,7%

Test de Chi². *Mayor que cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica, p<0,05.

Figura 8. Existencia y tipo de comorbilidad de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) directamente relacionada con la función digestiva.



Por término medio, el tiempo medio de intervención fue de 1,85 horas, los pacientes estuvieron aproximadamente 4 días con drenaje, iniciaron la tolerancia a las 14 horas y la deambulación a las 24 horas postoperatorias (tabla 17). La estancia media hospitalaria fue de unos 4 días, y si bien la estancia media hospitalaria fue aproximadamente entre 1,3 y 2 días superior en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) frente a los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 18).

Tabla 17. Tiempos medios de intervención (minutos), hasta el inicio de la deambulación (días), hasta el inicio de la tolerancia (horas) en el total de la población.

Tiempos medios	N	media	±sem	Mínimo	Máximo
Tiempo de intervención (minutos)	14	111,42	6,34	75,00	150,00
Días con drenaje (días)	57	4,14	0,62	2,00	34,00
Inicio tolerancia (h)	73	14,51	1,28	0	24
Inicio de ambulación (días)	73	1,00	0,0	1	1

Tabla 18. Tiempos medios de días de estancia (días) hospitalaria post-intervención de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

Estancia hospitalaria (días)					Intervalo de confianza al 95%	
Tipo de estudio	Tipo de intervención	N	Media	±sem	Lím.inferior	Límite superior
Retrospectivo	BG-L	23	2,69	0,91	0,87	4,51
	BP-GL	50	4,06	0,62	2,82	5,29
Prospectivo	BG-L	----	----	----	----	----
	BP-GL	23	5,56	0,91	3,74	7,38
Total		96	4,09	0,45	1	35

Más de la mitad de los pacientes, un 59,4% no presentó complicaciones quirúrgicas. Sólo un 4,5% de los pacientes (n=7) presentó complicaciones intraquirúrgicas relacionadas con la cirugía bariátrica siendo las dos más numerosas con un 1,3% cada una, la necesidad de apertura para asistir a la anastomosis y la asistida por falta de material largo (tabla 19 A, figura 9 A). No observamos diferencias en la incidencia de complicaciones intraquirúrgicas entre los dos tipos de cirugía bariátrica (tabla 19 B, figura 9 B).

Sólo falleció un paciente (figura 10), varón, de 40 años de edad, enrolado en la población seguida de forma prospectiva del estudio y sometido a by-pass gástrico proximal laparoscópico en la fase prospectiva de esta parte del estudio (figura 10).

La mayoría de los pacientes, un 90,3% no presentó intolerancia alimentaria postintervención. Sólo se detectó la existencia de intolerancia alimentaria relevante en un 9,7% de los pacientes (n=11) (tabla 20 A), un 6,2% a la carne seguida del pescado

(3,5%) y por lo general de tipo única (tabla 20 B) y sin diferencias entre ambos tipos de cirugía (tabla 20 C).

Tabla 19. Existencia de complicaciones intra-quirúrgicas en el total de la población (A) y en función de la fase del estudio y del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (B).

A. Complicaciones intraquirúrgicas en el total de la población

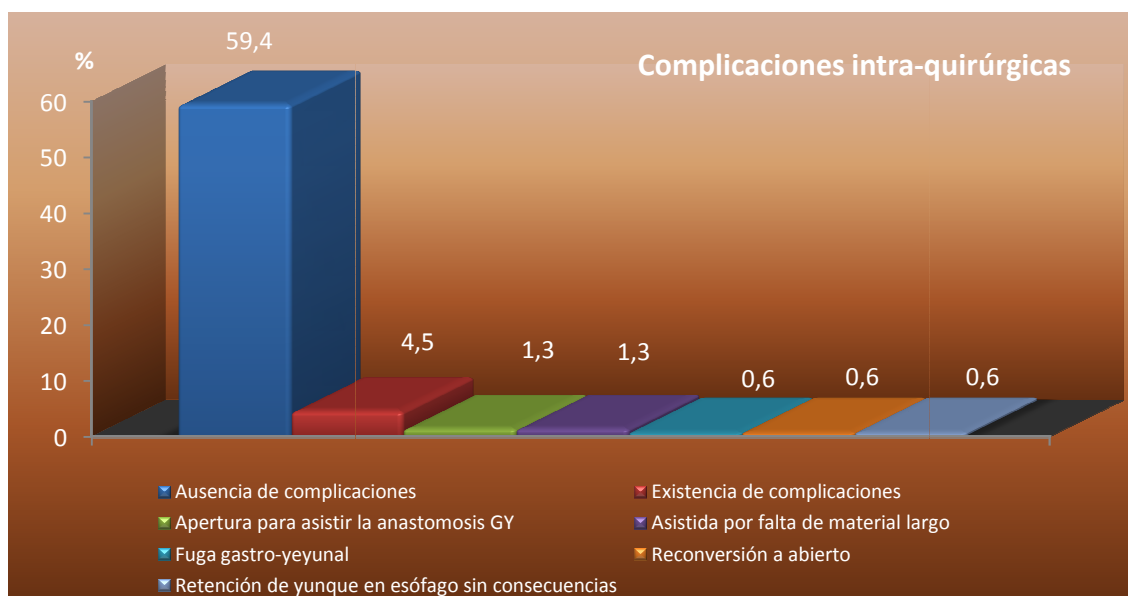
Existencia de complicaciones intra-quirúrgicas	N	Porcentaje %
Ausencia de complicaciones	92	59,4
Existencia de complicaciones	7	4,5
Apertura para asistir la anastomosis GY	2	1,3
Asistida por falta de material largo	2	1,3
Fuga gastro-yeyunal	1	0,6
Reconversión a abierto	1	0,6
Retención de yunque en esófago sin consecuencias	1	0,6

B. Complicaciones intraquirúrgicas en función de la fase del estudio y del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL)

Tipo de estudio	Complicaciones intra-quirúrgicas		Tipo de intervención		Total
			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico	
Retrospectivo	Ausencia de complicaciones	N	19	50	69
		%	90,5%	92,6%	92,0%
	Existencia de complicaciones	N	2	4	6
		%	9,5%	7,4%	8,0%
	Apertura para asistir la anastomosis GY	N	1	1	2
		%	1,5%	1,6%	1,6%
	Asistida por falta de material largo	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Fuga gastro-yeyunal	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Reconversión a abierto	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,8%
Prospectivo	Ausencia de complicaciones	N		23	23
		%		95,8%	95,8%
	Existencia de complicaciones	N		1	1
		%		4,2%	4,2%
	Asistida por falta de material largo	N		1	1
		%		3,8%	3,8%

Figura 9. Existencia de complicaciones intra-quirúrgicas en el total de la población (A) y en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (B).

A. Complicaciones intra-quirúrgicas en el total de la población



B. Complicaciones intra-quirúrgicas en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL)

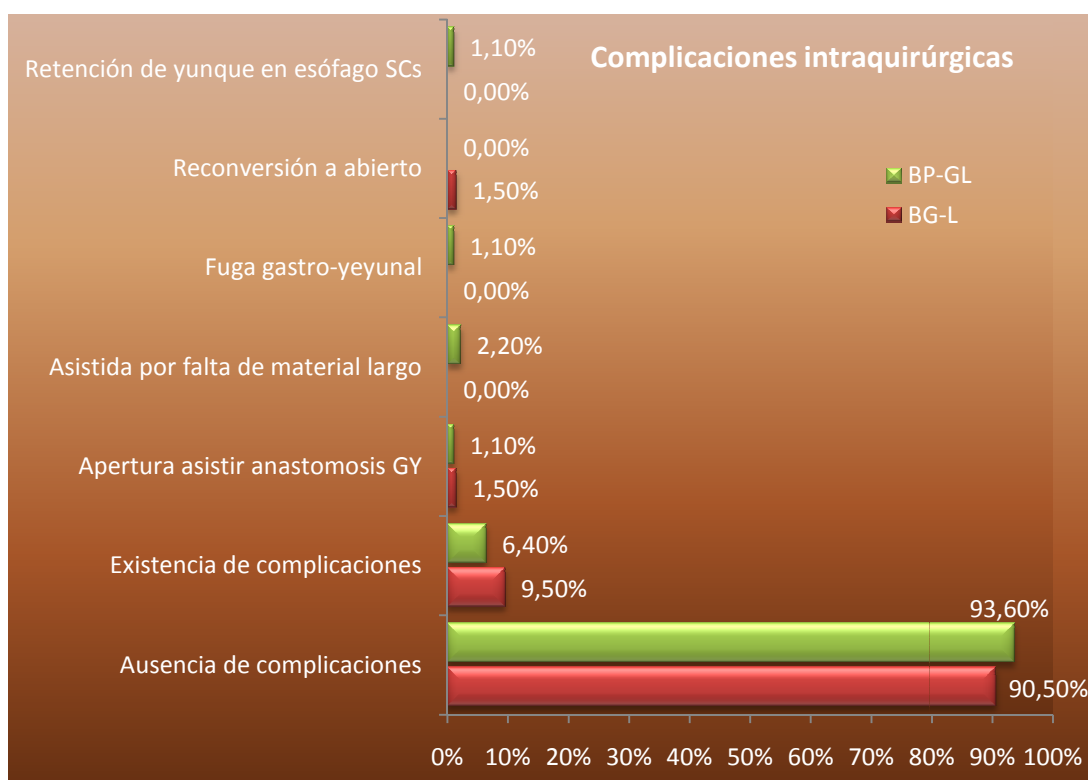


Figura 10. Existencia de éxitos en el total de la población.

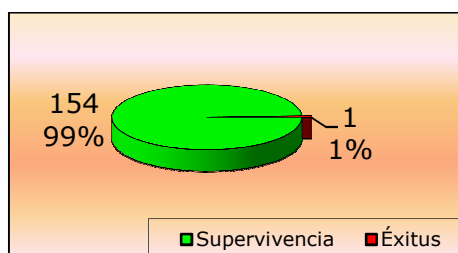


Tabla 20. Existencia de intolerancia a alimentos post-operatoria y tipo de intolerancia a alimentos en el total de la población (A), de tipo único o mixta (B) y en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (C).

A. Intolerancia a alimentos y tipos				C. Intolerancia a alimentos y tipos en función del tipo de cirugía				
Intolerancia a alimentos		N	Porcentaje %	Intolerancia a alimentos	Tipo de intervención		Total	
					Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico		
Ausencia de intolerancia		102	90,3	Ausencia de intolerancia	N	62	40	102
Existencia de intolerancias		11	9,7	Existencia de intolerancia	%	93,9%	85,1%	90,3%
	Carne	7	6,2	Carne	N	2	5	7
	Pescado	4	3,5	Pescado	%	3,0%	10,6%	6,2%
	Pan	1	0,9	Pan	N	1	0	1
	Espaguetis	1	0,9	Espaguetis	%	1,5%	0,0%	0,9%
	Fruta	1	0,9	Fruta	N	0	1	1
	Sólidos	1	0,9	Sólidos	%	0,0%	2,1%	0,9%
B. Intolerancia a alimentos post-operatoria única ó mixta								
Intolerancia a alimentos		N	Porcentaje %					
Únicas	Carne	3	1,9					
	Pescado	2	1,3					
	Sólidos	1	0,6					
Mixtas	Carne y fruta	1	0,6					
	Carne y pan	1	0,6					
	Carne y pescado	2	1,2					
	Carne y espaguetis	1	0,6					

Sólo en un 9% de los pacientes (n=14) detectamos complicaciones postquirúrgicas que requirieron el reintegro de los pacientes. Estas complicaciones fueron el desarrollo de atelectasias un 2,5%, de sangrado por el drenaje un 1,9% y de fístula postoperatoria un 1,3% y fueron más frecuentes en la cirugía de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 21 B, figura 11 B).

Tabla 21. Complicaciones con reingreso del paciente en el total de la población (A) y en función de la fase de estudio y tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (B).

A. Complicaciones que requirieron el reingreso del paciente en el total de la población

Complicaciones que requirieron reingreso	N	Porcentaje %
Ausencia de complicaciones	85	54,8
Existencia de complicaciones	14	9,0
Atelectasia (basal derecha)	4	2,5
Fiebre sin foco	1	0,6
Fístula postoperatoria	2	1,3
HDB leve	1	0,6
Infección de herida	1	0,6
Infección respiratoria	1	0,6
Rotación del asa y oclusión	1	0,6
Sangrado por drenaje	3	1,9

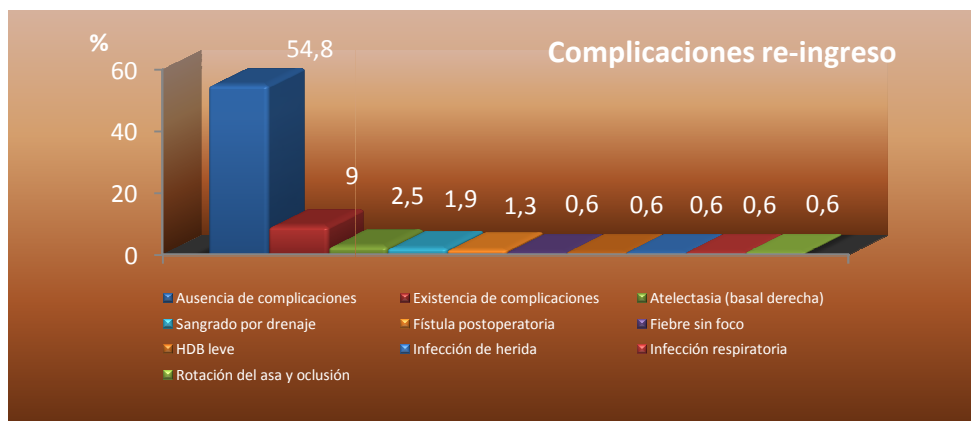
B. Complicaciones que requirieron el reingreso del paciente en función de la fase de estudio y del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

Tipo de estudio	Complicaciones que requirieron reingreso		Tipo de intervención		Total
			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico Proximal laparoscópico	
Retrospectivo	Ausencia de complicaciones	N	20	45	65
		%	100,0%	83,3%	87,8%
	Existencia de complicaciones	N	0	9	9
		%	0,0%	16,7%*	12,2%
	Atelectasia basal derecha	N	0	2	2
		%	0,0%	3,2%	1,6%
	Fiebre sin foco	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Fístula postoperatoria	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	HDB leve	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Infección de herida	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Infección respiratoria	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Rotación del asa y oclusión	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
	Sangrado por drenaje	N	0	1	1
		%	0,0%	1,6%	0,8%
Prospectivo	Ausencia de complicaciones	N		20	20
		%		80,0%	80,0%
	Existencia de complicaciones	N		5	5
		%		20,0%	20,0%
	Atelectasia basal derecha	N		2	2
		%		7,7%	7,7%
	Fístula postoperatoria	N		1	1
		%		3,8%	3,8%
	Sangrado por drenaje	N		2	2
		%		7,7%	7,7%

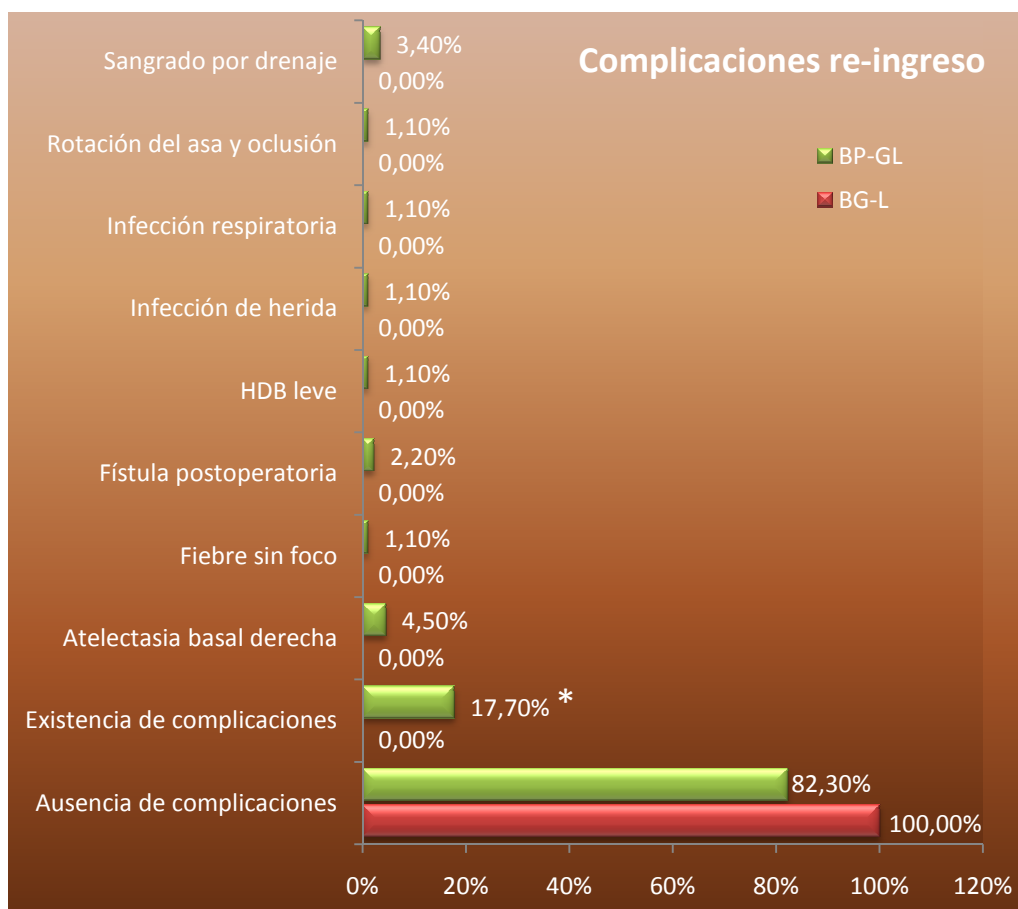
Análisis univariante. Comparaciones múltiples seguidas de la comparación entre grupo de Bonferroni. *Mayor que banda gástrica ajustable laparoscópica la misma intervención en el estudio retrospectivo, $p < 0,05$.

Figura 11. Complicaciones con reingreso del paciente en el total de la población (A) y en función de la fase de estudio y tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (B).

A. Complicaciones que requirieron el reingreso del paciente en el total de la población



B. Complicaciones que requirieron el reingreso del paciente en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).



Análisis univariante. Comparaciones múltiples seguidas de la comparación entre grupo de Bonferroni. *Mayor que banda gástrica ajustable laparoscópica la misma intervención en el estudio retrospectivo, $p < 0,05$.

Un 26,5% de los pacientes (n=41) presentó complicaciones durante el primer mes. Las complicaciones más frecuentes durante esta fase del seguimiento fueron el desarrollo de sdme. infeccioso o infección de la herida, un 9% y un 7,7% respectivamente, y de seroma en la herida, un 2,6% (tabla 22 A, figura 12 A).

El desarrollo de complicaciones durante el primer mes de seguimiento fue mayor en los pacientes intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (un 27,2%, 35 pacientes) frente a banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (un 4,6%, 6 pacientes) (tabla 22 B, figura 12 B).

Estas complicaciones fueron de tipo infeccioso en un 17,4% de los casos y fueron más frecuentes en la cirugía de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 22 B, figura 12 B).

A nivel digestivo, las complicaciones más frecuentes observadas durante el primer mes de seguimiento fueron la dispepsia con un 3,2% y los vómitos y pirosis con un 2,6% cada una de ellas (tabla 22 A, figura 12 A).

La tasa de incidencia de dispepsia, vómitos, pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) fue de 12,2% para el total de la población (tabla 22 A, figura 12 A) y fue más frecuente en el caso de los pacientes intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (un 16,9%, 15 pacientes) frente a banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (un 6%, 4 pacientes) (tabla 22 B, figura 12 B). Las alteraciones digestivas durante el primer mes de seguimiento fueron 3 veces más frecuentes en los pacientes intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 22 B, figura 12 B) que en los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L).

Tabla 22. Existencia de complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en el total de la población (A) y en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

A. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en el total de la población

Complicaciones primer mes		N	Porcentaje %
Ausencia de complicaciones		88	56,8
Existencia de complicaciones		41	26,5
Digestivas	Vómitos	4	2,6
	Dispepsia	5	3,2
	Pirosis	4	2,6
	Regurgitación	3	1,9
	ERGE	3	1,9
	Hernia	3	1,9
	Oclusión intestinal	1	0,6
Infecciosas	Fiebre	1	0,6
	Sdme infeccioso	15	9,7
	Infección respiratoria	1	0,6

Herida	Herida-Infección	12	7,7
	Herida-Seroma	4	2,6
	Herida-Hematoma	2	1,3
Hematológicas	Sangrado	1	0,6
	Tromboflebitis	1	0,6
	Total	115	74,2
	Perdidos	40	25,8
Total		155	100,0

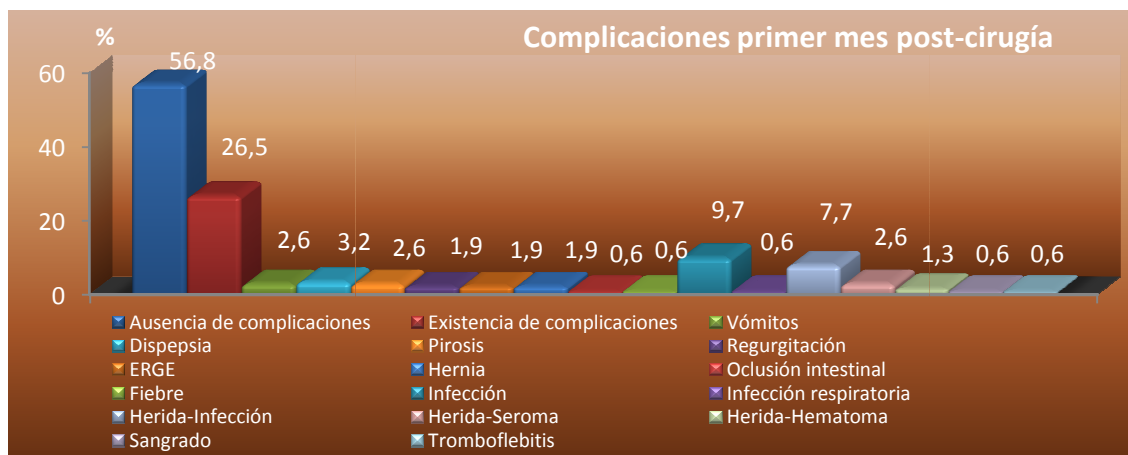
B. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

		Tipo de intervención		Total
Existencia de complicaciones y tipo durante el primer mes del postoperatorio		Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico	
Ausencia de complicaciones	N	64	24	88
	%	49,6%	18,6%	68,2%
	N	6	35	41
Existencia de complicaciones		%	4,6%	27,2%**
Digestivas	Vómitos	N	0	4
		%	0,0%	4,8%
	Dispepsia	N	2	3
		%	3,0%	3,6%
	Pirosis	N	1	3
		%	1,5%	3,6%
	Regurgitación	N	0	3
		%	0,0%	3,6%
	ERGE	N	1	2
		%	1,5%	2,4%
	Hernia	N	0	3
		%	0,0%	3,6%
Infecciosas	Oclusión intestinal	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
	Fiebre	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
	Sdme infeccioso	N	0	15
		%	0,0%	17,4%* ^(a)
Herida	Infección respiratoria	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
	Herida-Infección	N	0	12
		%	0,0%	14,0%* ^(a)
	Herida-Seroma	N	2	4
		%	3,0%	2,4%
Hematológicas	Herida-Hematoma	N	0	2
		%	0,0%	2,4%
	Sangrado	N	0	1
		%	0,0%	1,2%
Tromboflebitis		N	0	1
		%	0,0%	1,2%

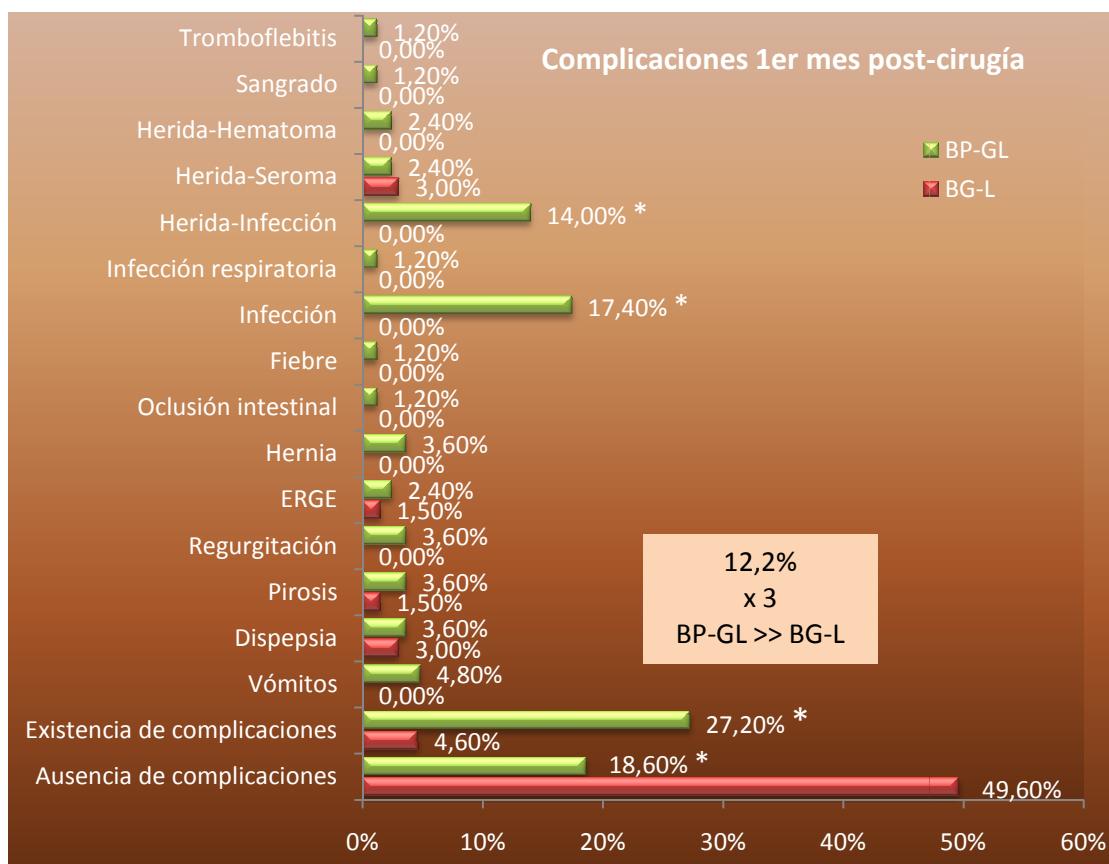
Análisis univariante. Comparaciones múltiples seguidas de la comparación entre grupo de Bonferroni. **Mayor que banda gástrica ajustable laparoscópica la misma intervención en el estudio retrospectivo, $p < 0,01$. *Mayor que el resto de complicaciones del mismo tipo de intervención, $p < 0,05$.

Figura 12. Existencia de complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en el total de la población.

A. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en el total de la población



B. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer mes del post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).



Análisis univariante. Comparaciones múltiples seguidas de la comparación entre grupo de Bonferroni. *Diferente de banda gástrica ajustable laparoscópica, $p < 0,05$.

La tasas de incidencia de complicaciones se redujo en parte en los siguientes meses del seguimiento de los pacientes, y tras el primer mes, un 80,7% de los pacientes no mostró complicaciones a lo largo de los 11 meses posteriores hasta completar el año de seguimiento.

Sólo un 19,3% de los pacientes (n=22) presentó algún tipo de complicación durante el primer año de seguimiento (aparte de las complicaciones del primer mes post-cirugía). De ellos, más de la mitad, 12 pacientes, sólo presentaron una única complicación (tabla 23 A, figuras 13 A y B).

Entre las complicaciones detectadas, observamos con una ligera mayor tasa de incidencia respecto al resto, la inclusión de la banda y el desarrollo de anemia en un 1,3% cada una (tabla 23 A, figuras 13 B). La primera, como era lógico, detectable sólo en el grupo intervenido mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L), y la anemia repartida a partes iguales entre ambos tipos de intervenciones bariátricas (tabla 23 B, figuras 13 C).

A nivel digestivo, las complicaciones más frecuentes observadas durante el primer año de seguimiento fueron ERGE con un 3,9% y los vómitos con un 2,6% (tablas 23 A y B, figuras 13 B y C).

La tasa de incidencia de dispepsia, vómitos, pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) fue de 6,5% (tabla 23 A, figura 13 B), un 5,7% menor que la incidencia de esta sintomatología recogida durante el primer mes de seguimiento de los pacientes (un 12,2%, tabla 22 A, figura 12 A). A diferencia del primer mes de seguimiento, esta sintomatología fue similar en ambos tipos de cirugía, en el by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) fue de un 5,5%, 5 pacientes y en la banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) fue de un 3%, 4 pacientes (tabla 23 B, figura 13 C).

La tasa de incidencia de alteraciones digestivas tendió a reducirse a lo largo de la evolución del paciente durante el primer año de seguimiento, pero, sin un patrón claro de comportamiento (figura 13 D), salvo cuando agrupábamos síntomas relacionados con ERGE, en el que se observaba como la sintomatología tendía a desaparecer al prolongar el seguimiento (figura 13 E). En términos generales, las complicaciones digestivas fueron más frecuentes en los pacientes intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) que en los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (figura 13 D y E).

Tabla 23. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en el total de la población (A) y en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (B).

A. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en el total de la población.

Complicaciones y tipo durante el primer año (1 ^{er} mes excluido)		N	Porcentaje %
Ausencia de complicaciones		92	80,7
Existencia de complicaciones		22	19,3
	1 complicación	12	10,6
	2 complicaciones	7	6,1
	3 complicaciones	3	2,6
Digestivas	Vómitos	4	2,6
	ERGE	5	3,9
	Estreñimiento	1	0,6
	Colelitiasis	2	1,3
	Dilatación gástrica	1	0,6
	Dilatación del reservorio	1	0,6
	Obstrucción/Estenosis de la anastomosis	2	1,3
	Fístula gástrica	2	1,3
Relacionada con cirugía	Anillo deslizado	1	0,6
	Inclusión de la banda	2	1,3
	Rotura de la banda	1	0,6
	Hernia laparotómica	1	0,6
	Hernia Petersen	1	0,6
	Rechazo	1	0,6
Otras	Fiebre recurrente	1	0,6
	Anemia	2	1,3
	Neumonía	1	0,6
	Total	114	73,5
	Perdidos	41	26,5
Total		155	100,0

B. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

			Tipo de intervención		Total
Existencia de complicaciones y tipo tras el primer mes del postoperatorio y durante el primer año			Banda gástrica ajustable laparoscópica	By-pass gástrico proximal laparoscópico	
Ausencia de complicaciones		N	50	43	92
		%	43,9%	37,7%	80,7%
Existencia de complicaciones		N	10	11	22
		%	8,7%	9,7%	19,3%
Digestivas	Vómitos	N	2	2	4
		%	1,5%	2,2%	2,6%
	ERGE	N	2	3	5
		%	1,5%	3,3%	3,9%
	Estreñimiento	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
	Colelitiasis	N	0	2	2
		%	0,0%	2,2%	1,3%
	Dilatación gástrica	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
Dilatación del reservorio	N	1	0	1	
	%	1,5%	0,0%	0,6%	
Relacionadas con la cirugía	Obstrucción/Estenosis de la anastomosis	N	1	1	2
		%	1,5%	1,1%	1,3%
	Fístula gástrica	N	2	0	2
		%	3,0%	0,0%	1,3%
	Anillo deslizado	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
	Inclusión de la banda	N	2	0	2
		%	3,0%	0,0%	1,3%
	Rotura de la banda	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
	Hernia laparotómica	N	0	1	1
		%	0,0%	1,1%	0,6%
	Hernia Petersen	N	0	1	1
		%	0,0%	1,1%	0,6%
	Rechazo	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
Otros	Fiebre recurrente	N	1	0	1
		%	1,5%	0,0%	0,6%
	Anemia	N	1	1	2
		%	1,5%	1,1%	1,3%
	Neumonía	N	1	0	1
%		1,5%	0,0%	0,6%	

Figura 13. Existencia de complicaciones (A), tipo de complicaciones (B) durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en el total de la población (A y B) y en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica y by-pass gástrico proximal laparoscópico (C).

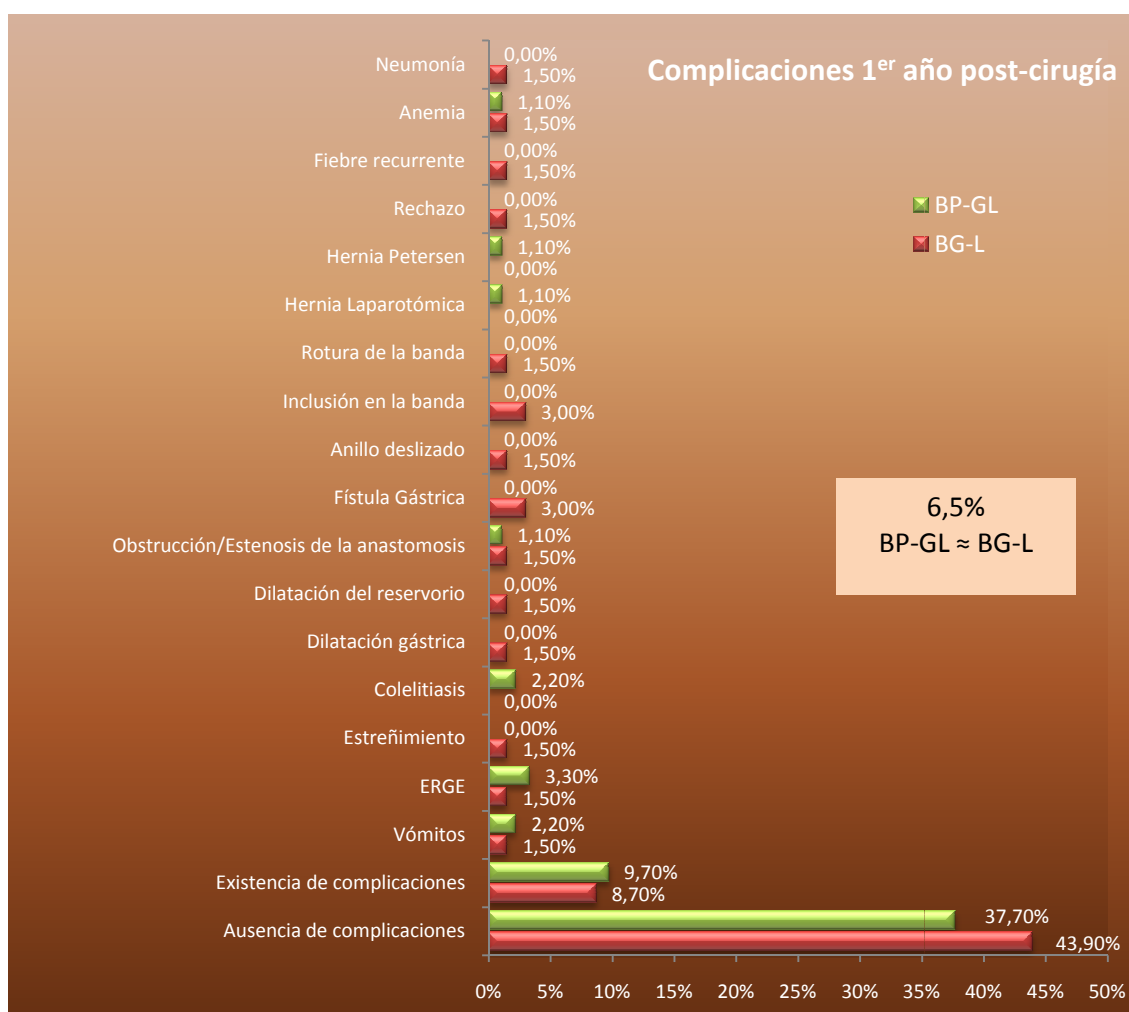
A. Complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en el total de la población.



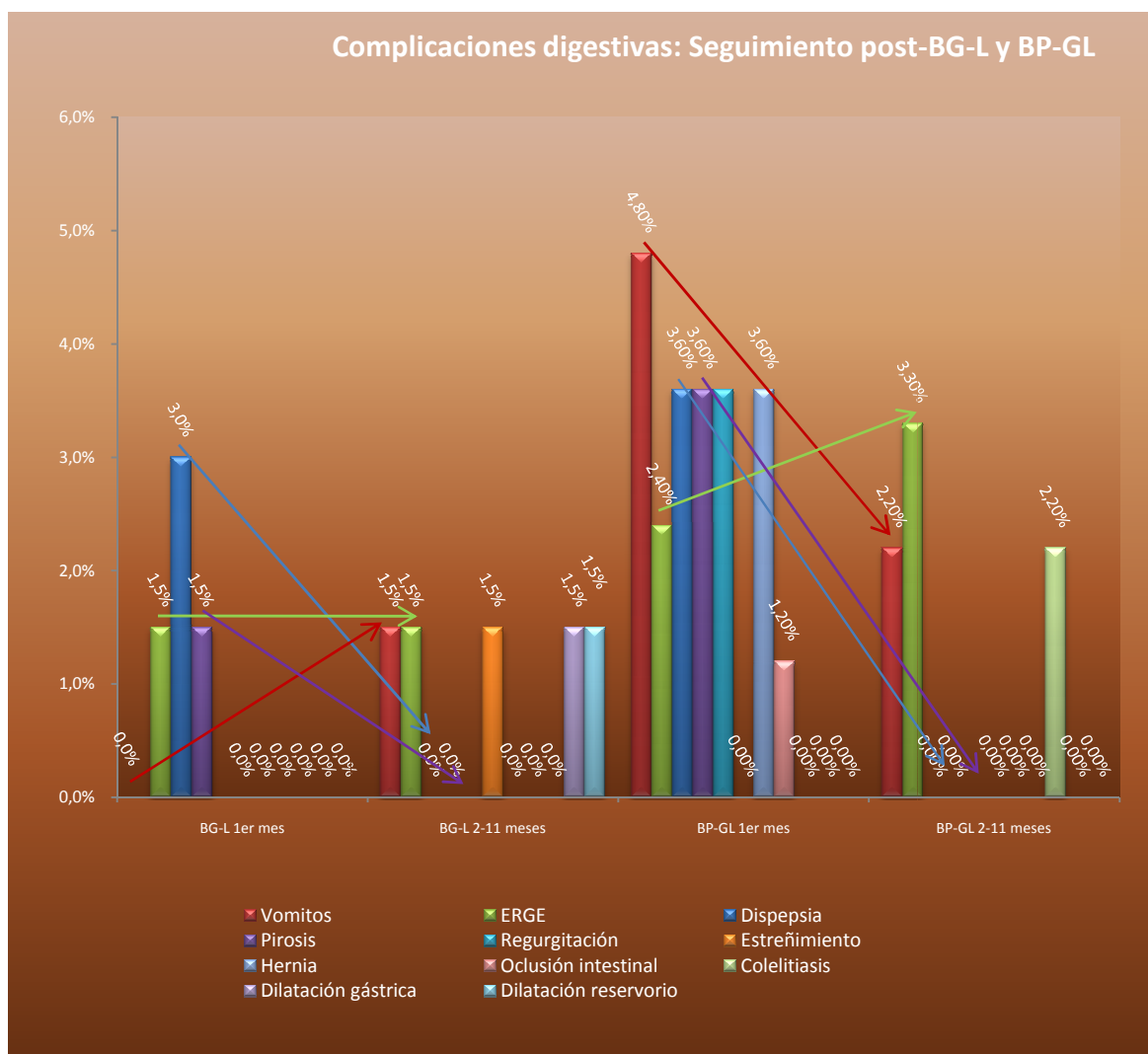
B. Tipo de complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en el total de la población.



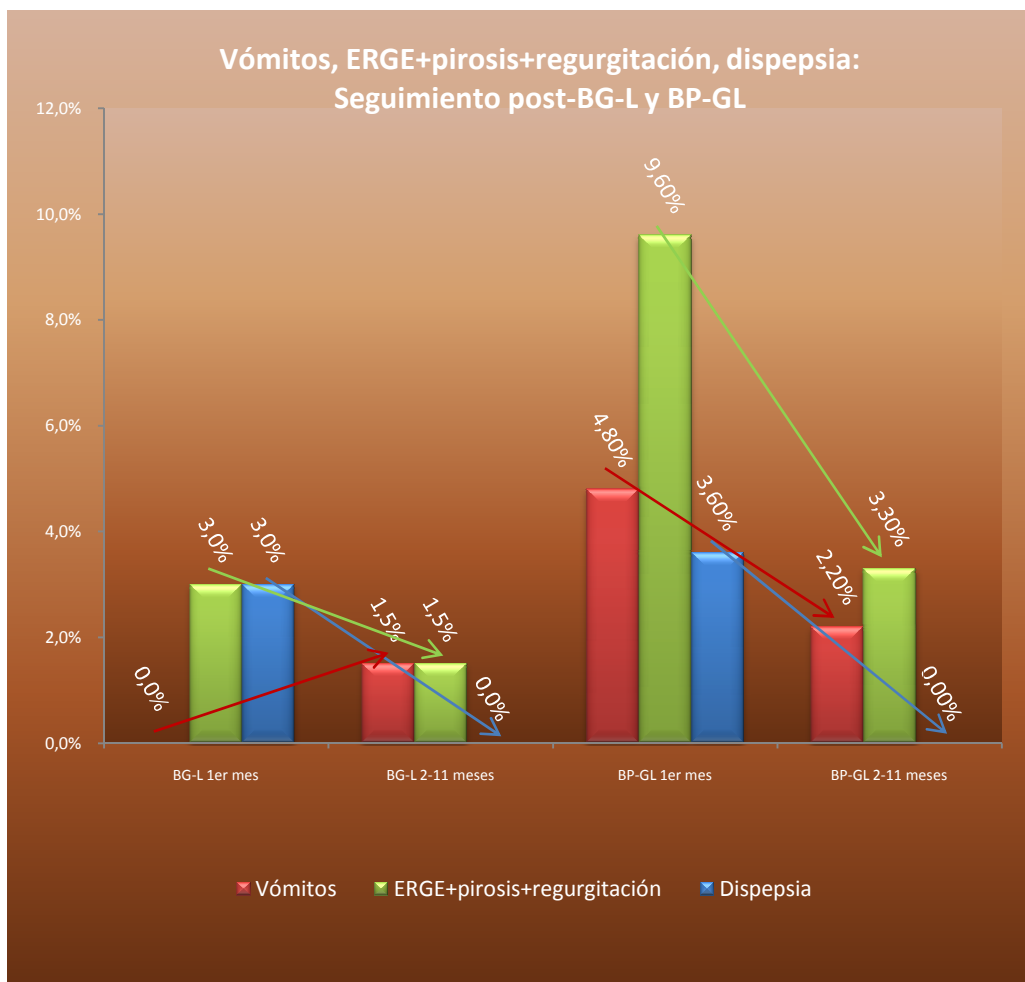
C. Complicaciones y tipo de complicaciones durante el primer año de seguimiento (excluido el primer mes) post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).



D. Evolución de las complicaciones digestivas durante el primer año de seguimiento post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).



E. Evolución de las complicaciones digestivas tipo vómitos, dispepsia y ERGE+pirosis+regurgitación durante el primer año de seguimiento post-operatorio en función del tipo de cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica y by-pass gástrico proximal laparoscópico.



Sólo un 3,2% de los pacientes presentó la necesidad de reconversión intraquirúrgica (pasar a cirugía abierta), 4 pacientes, todos ellos sometidos a cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (un 6,1% del total de los pacientes intervenidos con esta técnica en el estudio retrospectivo).

Cerca de la mitad de los pacientes sometidos a cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L), un 46,96% de los pacientes, 31 pacientes precisaron el reajuste de la banda en una media de $2,02 \pm 1,2$ ocasiones (1 vez en 15 pacientes, 2 veces en 6 pacientes, 3 veces en 5 pacientes, 4 veces en 4 pacientes y 5 veces en 1 paciente).

Sólo un 8,8% de los pacientes precisó reintervención, 6 pacientes sometidos a cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (un 9,1% del total de los pacientes intervenidos con esta técnica) y 4 pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (un 8,3% del total de los pacientes intervenidos con esta técnica).

Las tablas 24 a 27 y las figuras 14 y 15 muestran la evolución de los parámetros antropométricos peso e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes a lo largo del seguimiento.

Se observó una reducción progresiva y significativa del peso corporal, y por tanto, del IMC, (tabla 24 y figura 14), que supuso, una reducción del peso de -27,2 kg a los 6 meses, de -35,66 kg al año y de -36,08 kg a los 2 años (tabla 25 A y figura 14) y, por tanto, del IMC de -10,3 kg/m² a los 6 meses, de -14,80 kg/m² al año y de -16,68 kg/m² a los 2 años (tabla 25 B y figura 14).

La reducción del peso y del IMC en función del tipo de intervención se recoge en la tabla 26, en la que se aprecia una mayor reducción de peso e IMC en las intervenciones de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), con reducciones del peso de -37,22 kg a los 6 meses, de -47,21 kg al año y de -58,85 kg a los 2 años (tabla 27 A y figura 15) y, por tanto, del IMC de -15,35 kg/m² a los 6 meses, de -17,88 kg/m² al año y de -20,84 kg/m² a los 2 años (tabla 27 B y figura 15), que en las intervenciones de tipo banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L), con reducciones del peso de -23,2 kg a los 6 meses, de -29,76 kg al año y de -35,68 kg a los 2 años (tabla 27 A y figura 15) y, por tanto, del IMC de -8,93 kg/m² a los 6 meses, de -11,05 kg/m² al año y de -12,77 kg/m² a los 2 años (tabla 27 B y figura 15).

Dato que esperábamos dado que los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico partían de pesos e IMC preoperatorios más elevados que los sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica.

Tabla 24. Parámetros antropométricos pre-operatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) en el total de la población.

Parámetros antropométricos	N	Media	±sem	Mínimo	Máximo
Peso (kg) pre-operatorio (kg)	138	132,53	1,99	82	226
Peso (kg) 6 meses post-intervención	63	100,62*	2,38	52	172
Peso (kg) al año post-intervención	51	93,24*	2,54	62	156
Peso (kg) a los 2 años post-intervención	23	86,52* ^(a)	3,66	63	119
IMC (kg/m ²) pre-operatorio	134	49,93	0,68	36,05	75,61
IMC (kg/m ²) 6 meses post-intervención	60	37,80*	0,74	24	54
IMC (kg/m ²) al año post-intervención	50	35,13*	0,84	25	52
IMC (kg/m ²) a los 2 años post-intervención	23	33,25* ^(a)	1,26	24	46

ANOVA de medidas repetidas. *Menor que preoperatorio, $p < 0,05$. ^(a)Menor que 6 meses post-intervención, $p < 0,05$.

Tabla 25. Comparación de la evolución de los parámetros antropométricos, reducción del peso (A) y reducción del índice de masa corporal (B) pre-operatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica en el total de la población.

A. Peso

			95% Intervalo de confianza para la diferencia				
Peso (kg)	Media	±sem	Superior	Inferior	t	gl	Sig. (bilateral)
Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-27,20***	1,45	24,29	30,12	18,65	62	0,000
6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-8,81***	1,32	6,15	11,48	6,67	43	0,000
año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-6,35*	2,24	1,64	11,05	2,82	19	0,011
Preoperatorio/ año post-cirugía	-35,66***	2,50	30,63	40,70	14,22	50	0,000
Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-36,08***	3,17	29,49	42,67	11,35	22	0,000

Test de la t de student para medidas relacionadas.*** Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p<0,001$. * Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p<0,05$.

B. Índice de masa corporal

			95% Intervalo de confianza para la diferencia				
IMC	Media	±sem	Superior	Inferior	t	gl	Sig. (bilateral)
Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-10,32***	0,53	9,25	11,40	19,23	59	0,000
6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-3,32***	0,51	2,29	4,35	6,50	42	0,000
año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-2,38**	0,81	0,68	4,07	2,93	19	0,009
Preoperatorio/ año post-cirugía	-14,80***	2,17	-48,82	-40,07	-20,41	49	0,000
Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-16,68***	1,23	11,24	16,35	11,20	22	0,000

Test de la t de student para medidas relacionadas.*** Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p<0,001$.

** Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p<0,01$.

Figura 14. Parámetros antropométricos pre-operatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) en el total de la población.

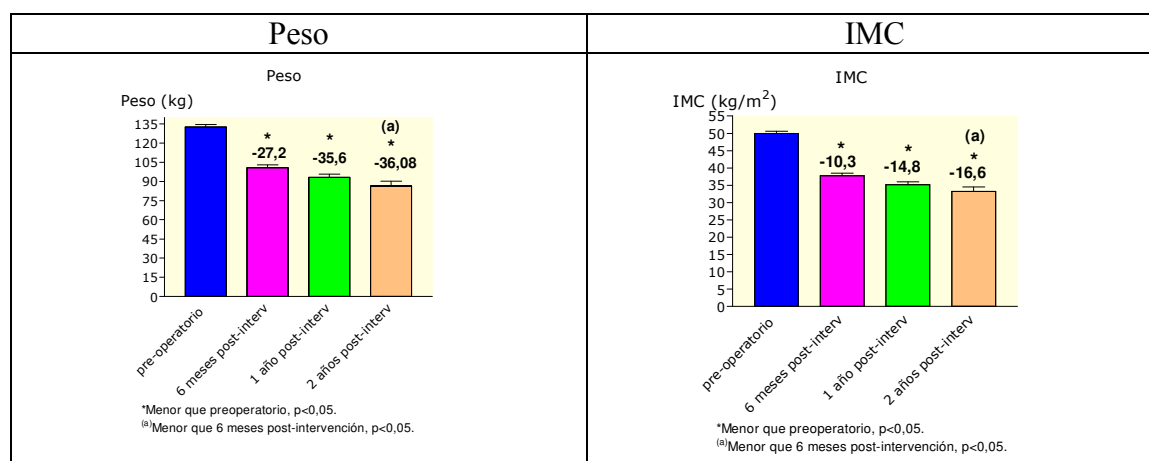


Tabla 26. Parámetros antropométricos pre-operatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

					Intervalo de confianza para la media al 95%			
Peso (kg)		N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
pre-operatorio	Banda gástrica ajustable laparoscópica	60	123,67**	2,21	119,24	128,09	90	160
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	78	139,35	2,86	133,65	145,05	82	226
6 meses post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	45	100,42	2,25	95,89	104,95	62	144
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	18	101,11	6,31	87,80	114,42	52	172
al año post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	93,61	2,59	88,35	98,86	62	138
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	13	92,15	6,73	77,50	106,81	69	156
a 2 años post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	19	87,79	3,95	79,49	96,09	64	119
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	4	80,50	10,30	47,72	113,28	63	110
IMC (Kg/m ²) pre-operatorio	Banda gástrica ajustable laparoscópica	56	46,35**	0,71	44,91	47,77	36,05	58,77
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	78	52,52	0,96	50,60	54,42	37,95	75,61
IMC (kg/m ²) 6 meses post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	42	38,07	0,80	36,46	39,68	27	54
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	18	37,17	1,69	33,60	40,73	24	52
IMC (kg/m ²) al año post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	37	35,30	0,96	33,35	37,25	27	52
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	13	34,64	1,80	30,71	38,57	25	47
IMC (kg/m ²) 2 años post-cirugía	Banda gástrica ajustable laparoscópica	19	33,58	1,32	30,81	36,34	26	46
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	4	31,68	4,08	18,70	44,65	24	43

ANOVA de una vía, tipo de cirugía. ** Menor que By-pass gástrico proximal laparoscópico, $p < 0,01$.

Tabla 27. Comparación de la evolución de los parámetros antropométricos preoperatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) en función del tipo de cirugía realizada.

A. Peso

				95% Intervalo de confianza para la diferencia				
Peso		Media	±sem	Superior	Inferior	t	gl	Sig. (bilateral)
Banda gástrica ajustable laparoscópica	Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-23,20**	1,46	20,23	26,16	15,78	44	0,000
	6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-7,52**	1,44	4,59	10,46	5,22	33	0,000
	año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-6,88*	2,60	1,36	12,40	2,64	16	0,018
	Preoperatorio/ año post-cirugía	-29,76**	2,12	25,46	34,06	14,02	37	0,000
	Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-35,68**	3,008	29,36	42,003	11,86	18	0,000
By-pass gástrico proximal laparoscópico	Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-37,22*** ^(a)	2,21	32,54	41,89	16,79	17	0,000
	6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-13,20*** ^(a)	2,83	6,77	19,62	4,64	9	0,001
	año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-3,33	2,72	-8,40	15,07	1,22	2	0,346
	Preoperatorio/ año post-cirugía	-47,21*** ^(a)	5,37	41,21	64,62	9,85	12	0,000
	Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-58,85*** ^(a)	12,91	-3,08	79,08	2,94	3	0,060

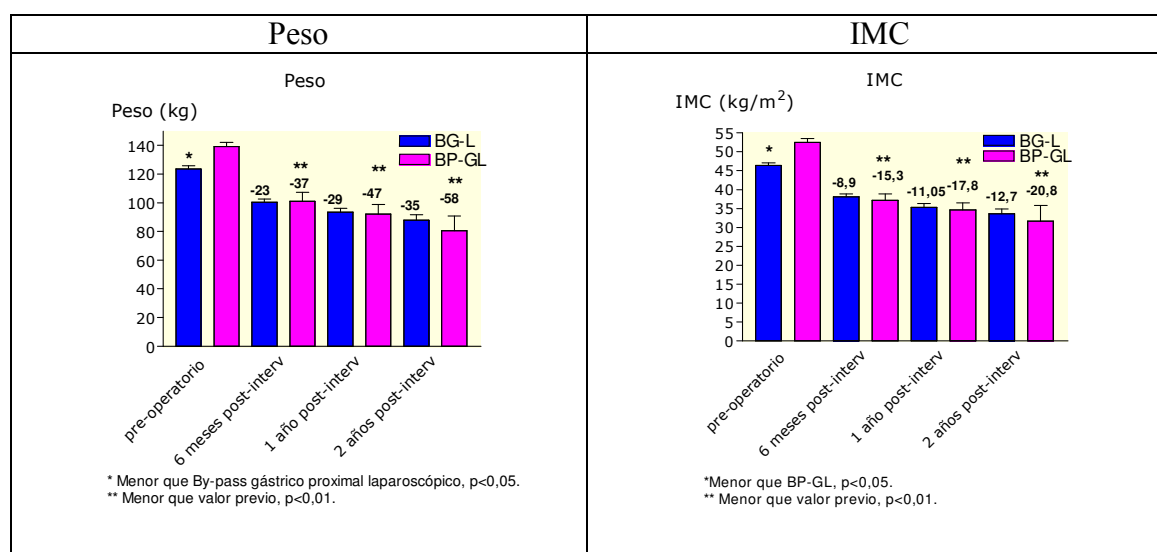
Test de la t de student para medidas relacionadas. ** Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p < 0,001$. * Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p < 0,05$. ANOVA de medidas repetidas ^(a) Mayor que Banda gástrica ajustable laparoscópica, $p < 0,05$.

B. Índice de masa corporal

				95% Intervalo de confianza para la diferencia				
IMC		Media	±sem	Superior	Inferior	t	gl	Sig. (bilateral)
Banda gástrica ajustable laparoscópica	Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-8,93	0,58	7,75	10,10	15,34	41	0,000
	6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-2,84	0,54	1,74	3,95	5,23	32	0,000
	año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-2,58	0,93	0,60	4,57	2,76	16	0,014
	Preoperatorio/ año post-cirugía	-11,05	2,36	-51,50	-41,88	19,70	36	0,000
	Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-12,77	1,10	11,34	15,99	12,36	18	0,000
By-pass gástrico proximal laparoscópico	Preoperatorio/ 6 meses post-cirugía	-15,35 ** (a)	0,73	12,03	15,13	18,53	17	0,000
	6 meses post-cirugía/ año post-cirugía	-4,90 **	1,18	2,21	7,58	4,12	9	0,003
	año post-cirugía/ 2 años post-cirugía	-1,20	1,11	-3,59	5,99	1,07	2	0,394
	Preoperatorio/ año post-cirugía	-17,88 ** (a)	4,68	-48,28	-27,85	-8,12	12	0,000
	Preoperatorio/ 2 años post-cirugía	-20,84 ** (a)	5,38	-2,73	31,51	2,67	3	0,075

Test de la t de student para medidas relacionadas. ** Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p < 0,001$. * Diferencia media entre los dos periodos de estudio $p < 0,05$. ANOVA de medidas repetidas ^(a) Mayor que Banda gástrica ajustable, $p < 0,05$.

Figura 15. Parámetros antropométricos pre-operatorios y durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses, al año y a los dos años) de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).



Las tablas 28 y 29 muestran la evolución de los parámetros físicos y analíticos de control de los pacientes a lo largo del seguimiento.

Se observó como a medida que se reducía el peso e IMC de los pacientes, sus parámetros de control tendían a mejorar, encontrando los resultados más evidentes al año de seguimiento y en relación con las cifras de hemoglobina glicosilada (reducción del 42,3%), albúmina (reducción del 32,4%), triglicéridos (reducción del 27,7%), y presión arterial sistólica (reducción del 8,39%) (tablas 28 y 29).

Y como cabía esperar los porcentajes de reducción a lo largo del seguimiento fueron ligeramente mayores en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), dato que esperábamos dado que, como en el caso anterior, los pacientes sometidos a este tipo de cirugía partían de valores preoperatorios más patológicos (elevados) que los sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L).

Tabla 28. Parámetros fisiológicos de control preoperatorios y al año de la intervención en el total de la población.

	Parámetros de control	N	Media	±sem	Mínimo	Máximo
TAS	preoperatorios	65	133,00	7,00	0	170
	1 año	62	121,83 (-8,39%)*	4,44	90	140
TAD	preoperatorios	65	84,80	3,19	55	120
	1 año	62	78,42 (-7,52%)*	2,80	60	90
Triglicéridos	preoperatorios	65	121,81	10,18	45	224
	1 año	62	88,00 (-27,75%)*	9,08	42	154
Colesterol	preoperatorio	65	199,48	8,30	131	309
	1 año	62	190,08 (-4,71%)*	10,35	146	302
Hemoglobina glicosilada	preoperatoria	65	8,50	1,4	8	8
	1 año	62	4,90 (-42,35%)*	3,5	4	4
Albúmina	preoperatoria	65	7,70	3,59	3	40
	1 año	62	5,20 (-32,46%)*	0,13	4	5

Entre paréntesis porcentaje de modificación respecto al otro grupo

Test t de student de medidas relacionadas. * Menor que preoperatorio, $p < 0,05$.

Tabla 29. Parámetros fisiológicos de control preoperatorios y al año de la intervención de la población con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica de banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL).

		N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
TAS (mm Hg) preoperatoria	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	106,25	17,10	65,80	146,70	0	150
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	27	145,59*	4,11	136,88	154,30	110	170
TAS (mm Hg) 1 año	Banda gástrica ajustable laparoscópica	36	120,00	5,77	105,16	134,84	100	140
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	123,67	7,21	105,11	142,22	90	140
TAD (mm Hg) preoperatoria	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	75,63	4,57	64,81	86,44	60	100
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	27	89,12*	3,81	81,03	97,21	55	120
TAD (mm Hg) 1 año	Banda gástrica ajustable laparoscópica	36	78,17	4,12	67,56	88,77	65	90
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	78,67	4,17	67,93	89,40	60	90
Triglicéridos preoperatorios	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	116,67	13,45	87,05	146,28	64	199
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	27	126,21	15,36	93,02	159,41	45	224
Triglicéridos 1 año	Banda gástrica ajustable laparoscópica	36	92,38	12,11	63,73	121,02	42	154
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	81,00	14,60	40,46	121,54	46	126
Colesterol preoperatorio	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	196,31	11,16	171,98	220,63	131	261
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	27	202,43	12,56	175,28	229,58	142	309
Colesterol 1 año	Banda gástrica ajustable laparoscópica	36	193,50	16,87	153,59	233,41	146	302
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	184,60	5,06	170,54	198,66	171	202
Albúmina preoperatoria	Banda gástrica ajustable laparoscópica	38	13,25	8,92	15,14	41,64	4	40
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	27	4,00	0,25	3,34	4,66	3	5
Albúmina 1 año	Banda gástrica ajustable laparoscópica	36	4,00	0,00	4,00	4,00	4	4
	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	4,40	0,24	3,72	5,08	4	5

ANOVA de una vía. * Mayor que Banda gástrica ajustable laparoscópica, $p < 0,05$.

4.2. Comparación entre la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Comparamos la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico con la cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso, porque fué el único tipo de intervención bariátrica que se realizó de forma prospectiva y que por tanto, nos permitió la recogida de muestras de biopsia.

A la luz de los datos presentados en el apartado anterior consideramos que estos pacientes son representativos de las características patológicas gastrointestinales de la obesidad mórbida, ya que en la mayoría de los parámetros son comparables a los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) con las excepciones siguientes. Presentaban:

1. Valores preoperatorios de peso e IMC superiores.
2. Una mayor incidencia de complicaciones a nivel gastrointestinal.
3. La mejora de los parámetros de control antropométrico y fisiopatológicos tras la cirugía BP-GL era superior.

Excepciones que consideramos adecuadas a la consecución de los objetivos de nuestro trabajo porque, al suponer una acentuación de la patología gastrointestinal nos permitirá observar, de haberlas, la existencia de diferencias con respecto a los tejidos normales con mayor facilidad.

Escogimos como grupo de referencia o “comparación” a pacientes sometidos a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso, porque es una de las pocas ocasiones en las que se pueden obtener muestras de tejido gastrointestinal para poderlas estudiar, pero para poder ser seleccionados, estos pacientes debían presentar:

1. Parámetros antropométricos, especialmente peso e IMC dentro de la normalidad.
2. Ausencia tanto de antecedentes como de sintomatología y/o patología gastrointestinal actual (exceptuando la tumoral).
3. Ausencia de cualquier tipo de patología y tratamiento capaz de modificar la función de los receptores 5-HT_{1A}.
4. Y posibilidad de obtención de biopsia de margen sano del borde de resección quirúrgico y comprobación posterior por biopsia de la normalidad del tejido.

Las tablas 30 a 38 y figuras 16 a 19 muestran las principales características de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Consideramos que las características generales de ambas poblaciones son comparables en los siguientes aspectos.

En ambas el género mayoritario de los pacientes es el masculino, con un 73,1% en la cirugía de by-pass gástrico proximal laparoscópico y un 72,4% en la cirugía de resección gastrointestinal por cáncer (tabla 30, figura 16).

La edad media es de $47,8 \pm 1,78$ y $49,95 \pm 2,45$ años respectivamente (tabla 31, figura 17).

En relación con las características antropométricas, si bien las alturas eran similares, los pacientes con cáncer gastrointestinal fueron seleccionados por su IMC dentro de la normalidad y fueron excluidos de este grupo aquellos con algún grado de obesidad y/o con algún grado de caquexia debido a su patología. Por ello el IMC fue estadísticamente diferente en ambas poblaciones, $24,59 \pm 1,9$ kg/m² en el grupo de cáncer gastrointestinal frente a $43,53 \pm 1,75$ kg/m² en el grupo de paciente obesos mórbidos en los que IMC fue un 77,02% superior (un factor de 1,77) (tabla 31, figura 17).

La mayoría de los pacientes en ambos grupos eran trabajadores por cuenta ajena (tabla 32).

En relación con los antecedentes personales, un 69,2% de los pacientes obesos presentaba algún tipo de antecedente personal, mientras que en el caso de los pacientes cancerosos, esto sólo ocurría en un 24,1% (tabla 33).

Los antecedentes personales más frecuentes en los pacientes obesos fueron depresión (15,4%, n=4), insuficiencia vascular periférica (11,5%, n=3), asma, hernia de hiato y artrosis en proporción similar (con 7,7%, n=2 cada uno de ellos) (tabla 33).

En los pacientes cancerosos, los antecedentes personales más frecuentes fueron asma, insuficiencia vascular periférica y depresión en proporción similar (con 6,9%, n=2 cada uno de ellos) (tabla 33).

Tabla 30. Distribución por género de la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Tipo de paciente		Género		Total
		Hombre	Mujer	
By-pass gástrico proximal laparoscópico	N	19	7	26
	%	73,1%	26,9%	47,3%
Cáncer-resección	N	21	8	29
	%	72,4%	27,6%	52,7%

Figura 16. Distribución por sexos de la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

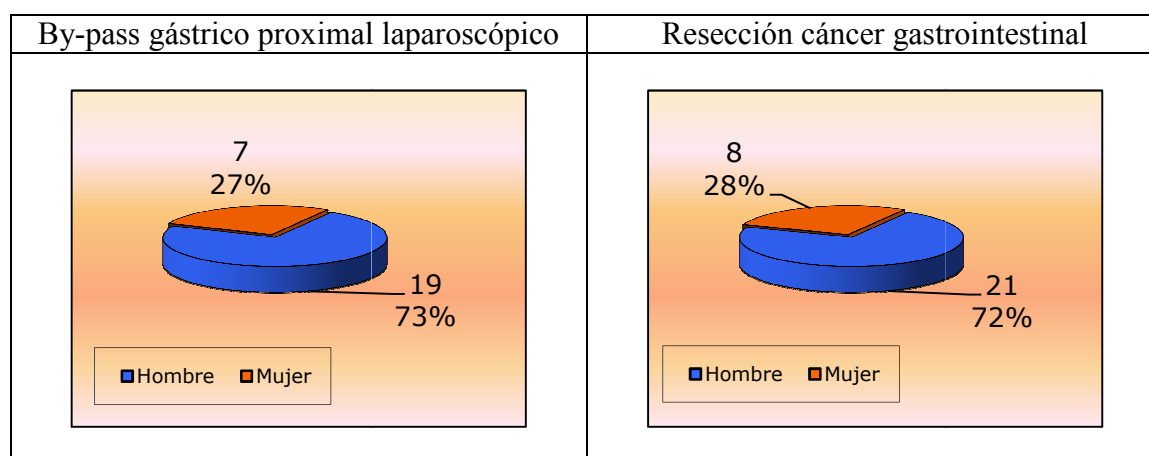


Tabla 31. Datos antropométricos medios de la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

					Intervalo de confianza para la media al 95%			
	Tipo de paciente	N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Edad (años)	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	47,80	1,78	44,12	51,48	25	59
	Cáncer-resección	29	49,95	2,45	41,10	69,56	39	73
Peso inicial (kg)	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	140,42	4,75	130,57	150,26	95	184
	Cáncer-resección	29	72,91	13,62	62,23	93,56	59	99
Talla (m)	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	1,62	0,02	1,58	1,66	1,49	1,83
	Cáncer-resección	29	1,71	0,13	1,69	1,75	1,53	1,79
Índice de masa corporal (IMC Kg/m ²)	By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	43,53* (+77,02%)	1,75	39,81	57,06	32,30	71,00
	Cáncer-resección	29	24,59	1,9	22,14	27,87	20	31

Entre paréntesis porcentaje de modificación respecto al otro grupo

Test de la t de student para medidas independientes.* Mayor que Cáncer-resección, $p < 0,05$.

Figura 17. Datos antropométricos medios de la población sometida a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

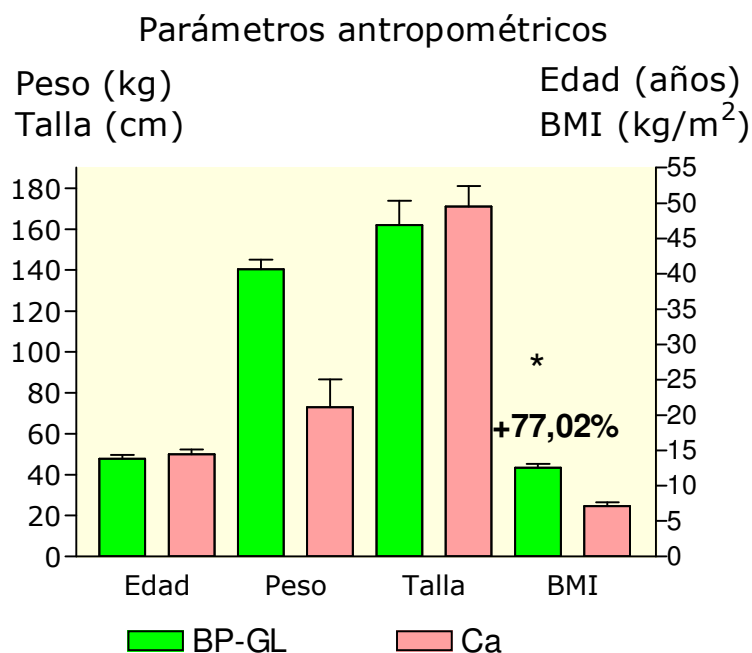


Tabla 32. Tipo de ocupación de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Tipo de intervención		Trabajador				Total
		Cuenta ajena	Autónomo	Sus labores	Pensionista	
By-pass gástrico proximal laparoscópico	N	9	5	6	1	26
	%	34,6%	19,2%	23,1%	3,8%	100,0%
Cáncer-resección	N	10	11	1	5	27
	%	37,0%	40,8%	3,7%	18,5%	100,0%

Tabla 33. Existencia de antecedentes personales en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Antecedentes personales		Tipo de paciente	
		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer resección
Ausencia de antecedentes personales	N	8	22
	%	30,8%	75,9% ⁺
Existencia de antecedentes personales	N	17	7
	%	69,2%*	24,1%
Asma	N	2	2
	%	7,7%	6,9%
Litiasis biliar	N	1	0
	%	3,8%	0,0%
Poliomielitis	N	1	0
	%	3,8%	0,0%
Insuficiencia vascular periférica	N	3	2
	%	11,5%	6,9%
Depresión	N	4	2
	%	15,4%	6,9%
Hernia hiato	N	2	0
	%	7,7%	0,0%
Hipoacusia	N	1	0
	%	3,8%	0,0%
Fibrilación auricular + tto Acenocumarol (Sintrom)	N	1	0
	%	3,8%	0,0%
Artrosis	N	2	1
	%	7,7%	3,5%
Fumador	N	4	1
	%	15,4%	3,5%

Test de Chi². * Mayor que ausencia de antecedentes, p<0,05. ⁺ Mayor que existencias de antecedentes, p<0,05.

En relación con la existencia de comorbilidades, un 84,6% de los pacientes obesos presentaba algún tipo de comorbilidad, mientras que en el caso de los pacientes cancerosos, esto sólo ocurría en un 31,1% (la mitad) (tabla 34 A). Y mientras los pacientes obesos presentaban dos comorbilidades, lo más frecuente en los pacientes cancerosos era presentar una única comorbilidad (tabla 34 A).

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes obesos fueron, como cabía esperar, la HTA (76,9%, n=20), diabetes (61,5%, n=16) y dislipemias (30,8%, n=8). En los pacientes cancerosos, las comorbilidades más frecuentes fueron las dislipemias (20,7%, n=6), la HTA (13,8%, n=4) y la diabetes (6,9%, n=2) (tabla 34 B y figura 18). La tasa de incidencia de HTA y de diabetes en los pacientes obesos fue significativamente superior (tabla 34 B y figura 18).

En ambos grupos la mayoría de los pacientes no tenía antecedentes de cirugía abdominal previa, un 61,5% en los pacientes obesos y un 79,3% en el caso de los pacientes cancerosos (tabla 35).

Su proporción de grado ASA III era similar, 75% en obesos y 69% en cancerosos (tabla 36).

Y como cabía esperar también, por la dificultad y características de la intervención, los tiempos quirúrgicos fueron superiores en aproximadamente 1 hora (78,5 minutos) en los pacientes cancerosos frente a los obesos (tabla 37).

En cualquier caso, dado que en ningún momento se produjo isquemia del tejido y dado que no observamos variaciones significativas ni en la densidad ni en la afinidad de los receptores 5-HT_{1A} de las muestras obtenidas de los pacientes cancerosos con los tiempos quirúrgicos más cortos (87 minutos, tiempo inferior al tiempo mas corto de cirugía bariátrica) y más largos (215 minutos) de los pacientes cancerosos consideramos que este parámetro no afectó a las características de los receptores de las muestras procesadas (tabla 37).

Tabla 34. Existencia de comorbilidad (A) y tipo de comorbilidad (B) no relacionada directamente con la función digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

A. Existencia de comorbilidad no relacionada directamente con la función digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Comorbilidad		Tipo de paciente	
		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer resección
Ausencia de comorbilidad	N	3	20
	%	11,5%	68,9% ⁺
Existencia de comorbilidad	N	22	9
	%	84,6%*	31,1%
Número de comorbilidades	1	N	5
		%	19,2%
	2	N	11
		%	42,3% ^(a)
	3	N	5
		%	19,2%
	4	N	1
		%	3,8%

Test de Chi². *Mayor que ausencia de comorbilidades, p<0,05. ⁺Mayor que existencias de comorbilidad, p<0,05.

^(a)Mayor que resto de número de comorbilidades, p<0,05.

B. Tipo de comorbilidad no relacionada directamente con la función digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

		Tipo de paciente	
		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer resección
HTA		N 20	4
		% 76,9%*	13,8%
Alteraciones cardiovasculares	Claudicación intermitente	N 0	1
		% 0,0%	3,4%
Alteraciones metabólicas	Diabetes	N 16	3
		% 61,5%*	10,3%
	Dislipemia	N 8	6
		% 30,8%	20,7%
Alteraciones hormonales	Hipotiroidismo	N 2	1
		% 7,7%	3,4%
Alteraciones respiratorias	Bronquitis	N 0	1
		% 0,0%	3,4%
	Asma	N 0	1
		% 0,0%	3,4%
Alteraciones ginecológicas	Alteraciones ginecológicas	N 0	1
		% 0,0%	3,4%

Test de Chi². *Mayor que cáncer-resección, p<0,05.

Figura 18. Existencia y tipo de comorbilidad no relacionada directamente con la función digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

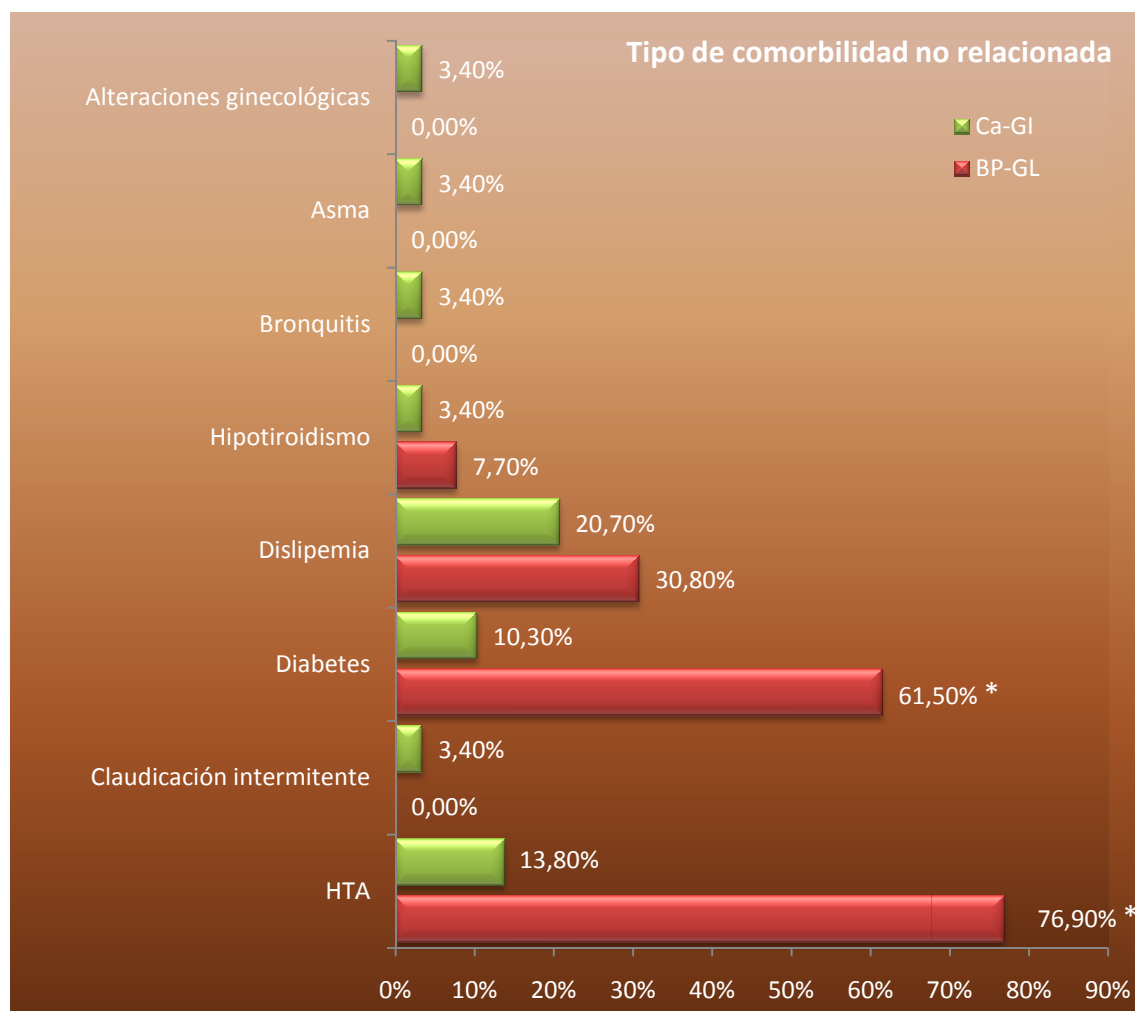


Tabla 35. Existencia de cirugía abdominal previa en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Existencia de cirugía abdominal previa		Tipo de paciente	
		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer resección
no	N	16	23
	%	61,5%	79,3%
si	N	10	6
	%	38,5%	20,7%

Tabla 36. Tipo de grado ASA en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Grado ASA		Tipo de paciente	
		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer-resección
2	N	4	9
	%	25,0%	31,0%
3	N	12	20
	%	75,0%*	69,0%*

ANOVA de una vía. * Mayor que grado 2, $p < 0,05$.

Tabla 37. Tiempo medio de intervención (minutos) en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

Tipo de intervención	N	Media	±sem	Intervalo de confianza al 95%.	
				Límite inferior	Límite superior
By-pass gástrico proximal laparoscópico	14	111,42*	6,34	97,72	125,13
Cáncer-resección	26	189,92	24,56	87,77	215,33

Test de la t de student para medidas independientes.* Menor que Cáncer-resección, $p < 0,05$.

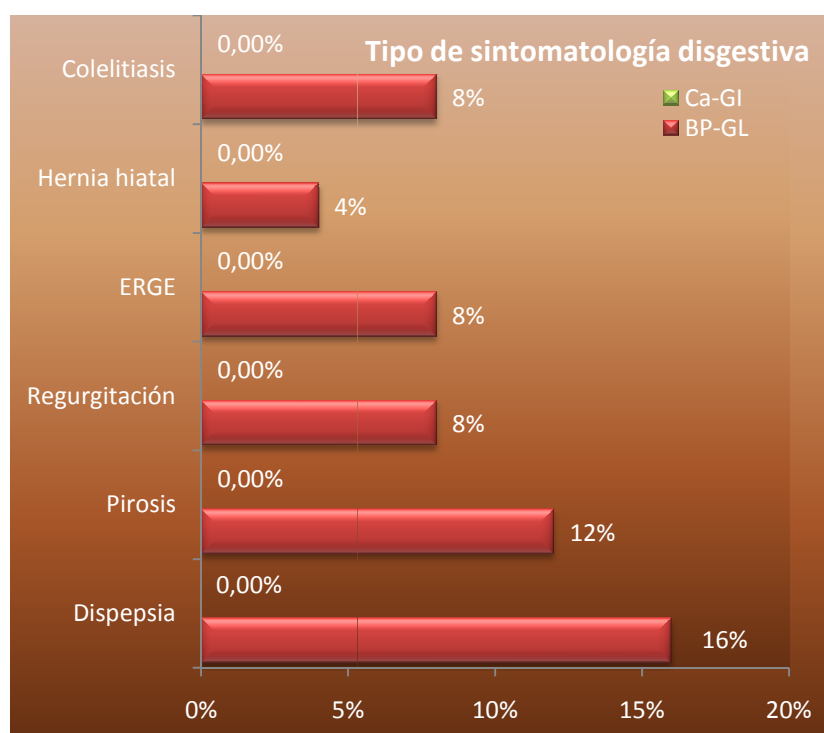
La sintomatología digestiva solo se recogió de los pacientes obesos, en los que más de la mitad, un 53,8% (14 pacientes) presentaba algún tipo de sintomatología gastrointestinal. Los síntomas observados fueron, como cabía esperar de la primera parte de este trabajo, la existencia de dispepsia (16%, $n=4$), pirosis (12%, $n=3$) y regurgitación y ERGE (8%, $n=2$ en cada uno de estos dos casos). Considerados en conjunto suponen que los pacientes que presentan ERGE+pirosis+regurgitación son un 28% ($n=7$) (tabla 38 y figura 19).

Ningún paciente canceroso, refirió este tipo de sintomatología, como cabía esperar de los criterios de exclusión considerados en este grupo (tabla 38 y figura 19).

Tabla 38. Incidencia de sintomatología digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.

		Tipo de intervención	
Alteraciones digestivas		By-pass gástrico proximal laparoscópico	Cáncer resección
Dispepsia	N	4	0
	%	16,0%	0,0%
Pirosis	N	3	0
	%	12,0%	0,0%
Regurgitación	N	2	0
	%	8,0%	0,0%
ERGE	N	2	0
	%	8,0%	0,0%
Hernia hiatal	N	1	0
	%	4,0%	0,0%
Colelitiasis	N	2	0
	%	8,0%	0,0%

Figura 19. Existencia y tipo de sintomatología digestiva en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico y a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso.



4.3. Caracterización de los receptores 5-HT_{1A} gastrointestinales en las dos poblaciones, pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y pacientes con patología cancerosa gastrointestinal sometidos a cirugía de resección gastrointestinal.

Finalmente, realizamos la caracterización de los receptores 5-HT_{1A} en la fibra muscular lisa obtenida de las muestras de biopsia de diferentes tramos gastrointestinales de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico (estómago (38,5%) e intestino delgado (61,5%)) y de cirugía de resección gastrointestinal por patología cancerosa (estómago (37,9%) e intestino delgado (62,1%)). En ambos casos hemos realizado el análisis conjunto de todas las muestras dada la variabilidad de los resultados obtenidos y el limitado número de casos (26 by-pass gástricos proximales laparoscópico y 29 resecciones gastrointestinales por patología cancerosa).

Las tablas 39 y 40 y las figuras 20 a 22 muestran los principales datos obtenidos de los experimentos de saturación de los receptores 5-HT_{1A} con el agonista de los receptores 5-HT_{1A} ³H-8OH-DPAT, en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) y de los pacientes sometidos a resección gastrointestinales por patología cancerosa.

No observamos cambios significativos en la afinidad de los receptores en ambos tipos de muestras con valores K_D (valores de constante de disociación) de $5,3 \pm 0,7$ nM en los pacientes obesos frente a $4,6 \pm 0,9$ nM en los pacientes cancerosos (tabla 39, figura 20). De lo que deducimos la no existencia de cambios en la funcionalidad de los receptores.

Destacar de estos resultados que sí observamos la existencia de un mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} (valores de densidad máxima de los receptores) en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida con valores de B_{max} de $16,5 \pm 3,4$ fmol/mg de proteínas frente a $9,2 \pm 4,5$ fmol/mg de proteínas en los pacientes cancerosos (tabla 39, figura 20 y 21), esto es, los pacientes obesos presentan un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} de un 79,34%. De lo que deducimos un incremento de la cantidad disponible de estos receptores en los pacientes obesos frente a los pacientes con cáncer.

Tabla 39. Afinidad media (K_D) (nM) y densidad máxima (B_{max}) (fmol/mg de proteínas) de receptores 5-HT_{1A} obtenidos de los experimentos de saturación de la unión del 5-HT_{1A} agonista ³H-8OH-DPAT a los receptores 5-HT_{1A} de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), con respecto a las muestras obtenidas de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de las resecciones gastrointestinales de pacientes con cáncer.

					Intervalo de confianza para la media al 95%			
	Grupo	N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
K_D	Obesidad mórbida con By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	5,3	0,7	4,23	6,91	3	7
	Resección por cáncer gastrointestinal	29	4,6	0,9	3,99	5,89	3	6
B_{max}	Obesidad mórbida con By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	16,5* (+79,34%)	3,4	14,55	19,15	13	19
	Resección por cáncer gastrointestinal	29	9,2	4,5	8,12	10,8	7	11

Entre paréntesis porcentaje de modificación respecto al otro grupo

Test de t de student para muestras independientes. *Mayor que resección por cáncer gastrointestinal, $p < 0,05$.

Figura 20. Afinidad media (K_D) (nM) (A) y densidad máxima (B_{max}) (fmol/mg de proteínas) (B) de receptores 5-HT_{1A} medias obtenidos de los experimentos de saturación de la unión del 5-HT_{1A} agonista ³H-8OH-DPAT a los receptores 5-HT_{1A} de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), con respecto a las muestras obtenidas de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de las resecciones gastrointestinales de pacientes con cáncer.

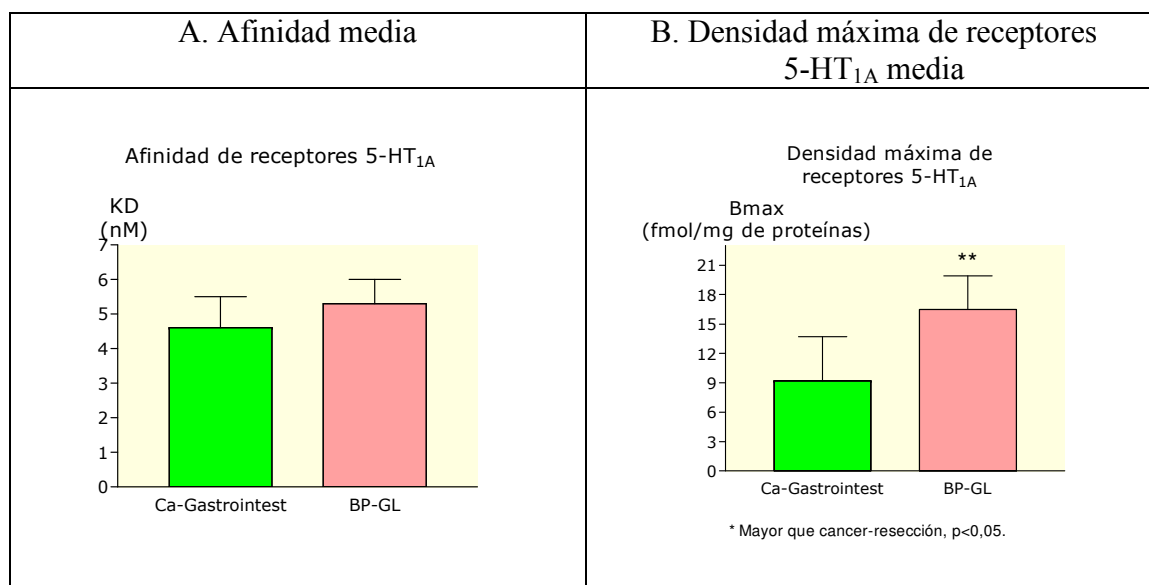
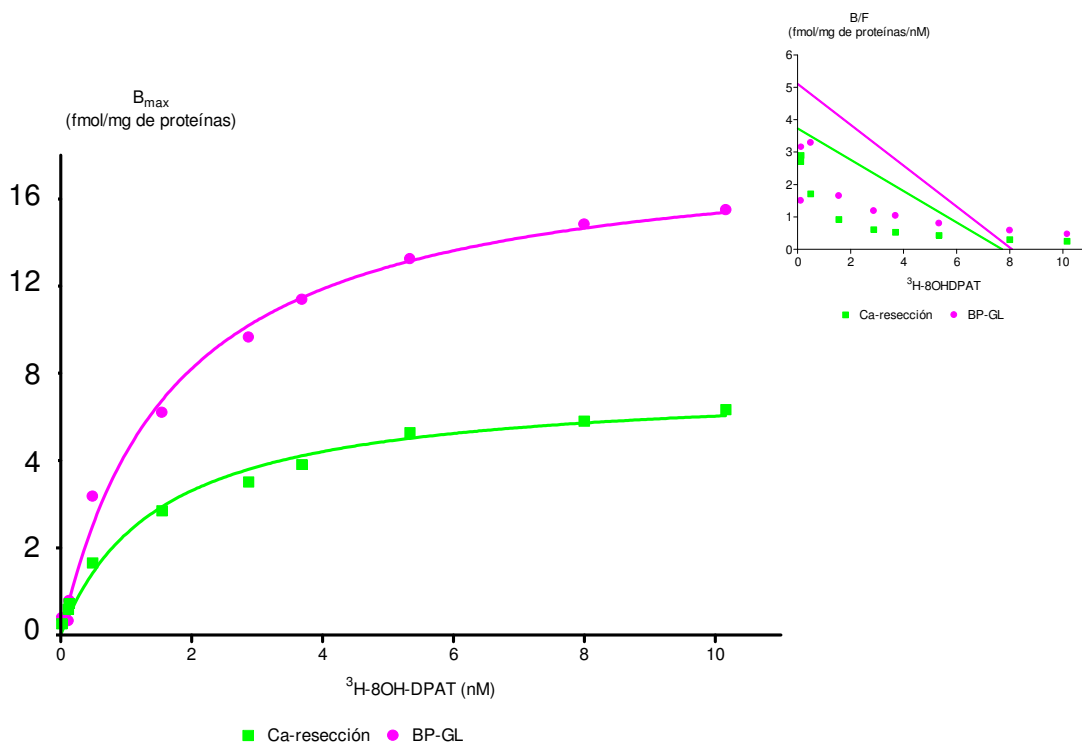


Figura 21. Ejemplos representativos de curvas de saturación y de representación del test de Scatchard de experimentos de saturación de la unión del 5-HT_{1A} agonista ³H-8OH-DPAT a los receptores 5-HT_{1A} de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica de by-pass gástrico proximal laparoscópico, con respecto a las muestras obtenidas de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de las resecciones gastrointestinales de pacientes con cáncer.



Cuando intentamos establecer la existencia de una relación entre la existencia de sintomatología gastrointestinal y el mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, respecto a los pacientes cancerosos, no pudimos establecer la existencia de correlaciones entre estos parámetros, y tampoco pudimos relacionar directamente ninguno de los síntomas con la modificación del marcaje de los receptores.

Pero al considerar dos subpoblaciones dentro de los pacientes obesos, pacientes con síntomas digestivos, ERGE+pirosis+regurgitación+dispepsia, un 34,6% (n=9) (tabla 38 y figura 19), frente a aquellos que carecían de esta sintomatología, un 65,4% (n=17), sí observamos la existencia de un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con sintomatología digestiva (tabla 40), con valores de B_{max} de $17,8 \pm 4,5$ fmol/mg de proteínas en los pacientes con síntomas digestivos frente a $13,4 \pm 5,3$ fmol/mg de proteínas en los pacientes carentes de estos síntomas, que mostraban valores más parecidos a los de los pacientes cancerosos (tabla 40). Esto es, los pacientes obesos con sintomatología digestiva presentaban un incremento del marcaje de los receptores 5-

HT_{1A} de un 32,83% respecto a los pacientes sin sintomatología digestiva y de un 93,47%, casi el doble, respecto a los pacientes cancerosos. Y los pacientes obesos sin sintomatología digestiva presentaban un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} de un 45,65% respecto a los pacientes cancerosos, aunque estos valores no alcanzaron la significación estadística (tabla 40 y figura 22).

Posiblemente un incremento del tamaño de la muestra nos permitiría asegurar estos datos, conseguir alcanzar las diferencias estadísticas y nos permitiría determinar en que tramos del tracto gastrointestinal se producen estas modificaciones receptoriales con mayor intensidad.

Estas subpoblaciones de pacientes obesos no mostraron cambios significativos en la afinidad de los receptores. De estos resultados podemos sugerir la existencia de una posible relación entre el incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes obesos y el desarrollo de la sintomatología digestiva.

Tabla 40. Afinidad media (K_D) (nM) y densidad máxima (B_{max}) (fmol/mg de proteínas) de receptores 5-HT_{1A} obtenidos de los experimentos de saturación de la unión del 5-HT_{1A} agonista ³H-8OH-DPAT a los receptores 5-HT_{1A} de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), con y sin sintomatología gastrointestinal con respecto a las muestras obtenidas de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de las resecciones gastrointestinales de pacientes con cáncer.

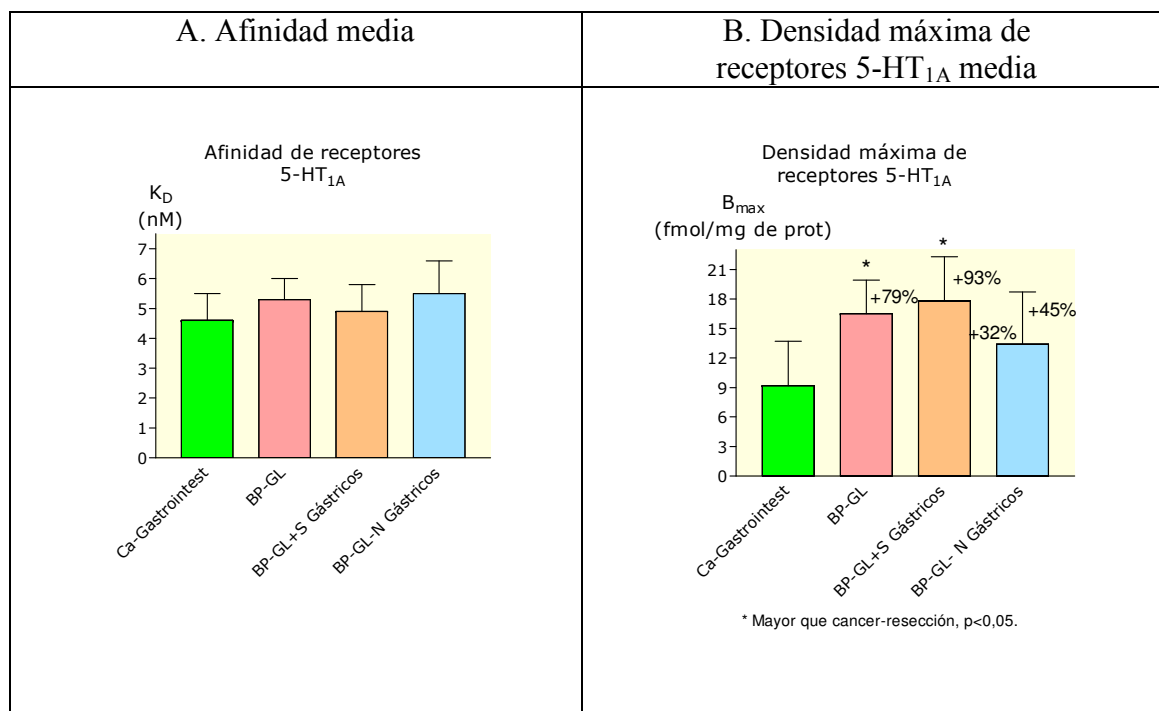
	Grupo	N	Media	±sem	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
K_D	Obesidad mórbida con By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	5,3	0,7	4,23	6,91	3	7
	Obesidad mórbida con BP-GL con síntomas digestivos	9	4,9	0,9	4,02	6,16	3	7
	Obesidad mórbida con BP-GL sin síntomas digestivos	17	5,5	1,1	4,31	7,13	3	8
	Resección por cáncer gastrointestinal	29	4,6	0,9	3,99	5,89	3	6
B_{max}	Obesidad mórbida con By-pass gástrico proximal laparoscópico	26	16,5* (+79,34%)	3,4	14,55	19,15	13	19
	Obesidad mórbida con BP-GL con síntomas digestivos	9	17,8* (+93,47%) [+32,83%]	4,5	14,78	20,51	14	20
	Obesidad mórbida con BP-GL sin síntomas digestivos	17	13,4 (+45,65%)	5,3	11,25	16,51	10	16
	Resección por cáncer gastrointestinal	29	9,2	4,5	8,12	10,8	7	11

Entre paréntesis porcentaje de modificación respecto al otro grupo cáncer gastrointestinal

Entre corchetes porcentaje de modificación respecto a los pacientes con obesidad mórbida sometidos a BP-GL sin síntomas digestivos

Test de t de student para muestras independientes. *Mayor que resección por cáncer gastrointestinal, p<0,05.

Figura 22. Afinidad media (K_D) (nM) (A) y densidad máxima (B_{max}) (fmol/mg de proteínas) (B) de receptores 5-HT_{1A} medias, obtenidos de los experimentos de saturación de la unión del 5-HT_{1A} agonista ³H-8OH-DPAT a los receptores 5-HT_{1A} de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida, sometidos a cirugía bariátrica de by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), con y sin sintomatología digestiva, con respecto a las muestras obtenidas de los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de las resecciones de gastrointestinales de pacientes con cáncer.



5. DISCUSION

Discutimos a continuación los principales resultados obtenidos en este estudio en relación con los dos objetivos planteados.

5.1. Determinar las características generales y de la función gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

Resumiendo los principales datos obtenidos en nuestro estudio sobre las características generales de los pacientes con obesidad mórbida y sometidos a cirugía bariátrica, y específicamente para determinar la frecuencia de eventos adversos a nivel gastrointestinal en este tipo de pacientes, encontramos que:

Nuestra población incluye a 155 pacientes, que tenían, como principales características epidemiológicas y antropométricas que en un 69% eran mujeres (tabla 1 y figura 1), con una edad media de $40,41 \pm 0,8$ años, trabajadores por cuenta ajena, autónomos o dedicados a las tareas del hogar (tabla 4) y carecían de antecedentes personales de patología relevantes para el trabajo (sólo un 2% presentaba depresión e insuficiencia respiratoria), y mayoritariamente no fumaban ni habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales (tablas 5-7, figura 3).

El peso preoperatorio medio de estos pacientes era de $132,53 \pm 1,9$ kg, la talla de $1,63 \pm 0,007$ m, y su índice de masa corporal era de $49,93 \pm 0,68$ kg/m² y por tanto, calificables como pacientes con obesidad mórbida (tabla 2 y figura 2). La mayoría de nuestros pacientes eran del tipo comedor gran comedor (tabla 3).

Un 65,8%, de nuestros pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad y, de ellos, un 45,2% presentaba una o dos comorbilidades (tabla 8A). Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (45,2%), la diabetes mellitus (21,4%), la apnea del sueño (15,5%), la osteoartritis (11%) y el hipotiroidismo (6,5%) (tabla 8A), comorbilidades todas ellas muy relacionadas con la obesidad mórbida (Melo et al., 2011; Glatt et al., 2011; Fierabracci et al., 2011).

En lo que se refiere al objetivo de nuestro estudio, las comorbilidades directamente relacionadas con la función digestiva, un 58,4% de nuestra población presentaba entre uno y dos tipos de síntomas gastrointestinales (tabla 8B). Siendo el más frecuente la dispepsia con un 33,9%, seguida de la pirosis con un 24,8%, regurgitación con un 17,5%, y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con un 10,2%. La proporción de pacientes que presentan el evento adverso complejo ERGE+pirosis+regurgitación fue de un 51,7%. Proporciones ligeramente más baja que las recogidas en la literatura (Kendrick et al., 2006; Anand et al., 2010; Fujiwara et al., 2009).

Con menor frecuencia, un 10%, se observó la existencia de colelitiasis (sin colecistectomía un 8,2% y con colecistectomía un 1,8%), y en un 3,6% hernia hiatal (tabla 8B y figura 4).

La mayoría de nuestros pacientes presentaban un grado de riesgo anestésico ASA II o III, fueron sometidos a anestesia de tipo general, y se les practicó un by-pass gástrico proximal laparoscópico en un 57,4% y una laparoscopia con banda ajustable en un 42,6% (tablas 9 y 10, figura 5).

Aunque no observamos diferencias significativas en la mayoría de las variables recogidas en relación con el tipo de cirugía realizada con banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) y by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), registramos datos de interés y bastante esperables para este tipo de pacientes (Tice et al., 2008). Así, en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) observamos:

1. Un mayor peso preoperatorio ($139,35 \pm 2,86$ kg vs. $123,67 \pm 2,21$ kg), 15,68 kg, un 12,67% más; y por tanto, mayor índice de masa corporal ($52,52 \pm 0,96$ kg vs. $46,35 \pm 0,71$ kg/m²), 6,17 kg/m², un 13,3% más, respecto a los sometidos a laparoscopia con banda ajustable (tabla 11).
2. Una mayor existencia de comorbilidades, un 27,2% más, un 81,4%, vs un 54,2% en las laparoscopias con banda ajustable (tabla 14). Siendo las comorbilidades más frecuentes la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en los dos tipos de intervenciones quirúrgicas realizadas, seguidas de la apnea del sueño, la osteoartritis y el hipotiroidismo, más frecuentes todas ellas en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 15 y figura 7).
3. Una mayor incidencia de complicaciones durante el primer mes de seguimiento un 27,2% (de ellas un 17,4% de tipo infeccioso), frente al 4,6% de la banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (tabla 22 B, figura 12 B).
4. Una significativamente mayor tasa de complicaciones digestivas tipo pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) con respecto a la banda gástrica ajustable laparoscópica (tabla 16 y figura 8 y 13 D y E).
5. Una mayor reducción del peso y del IMC. Así, en las intervenciones de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL), se obtuvieron reducciones de peso de -37,22 kg a los 6 meses, de -47,21 kg al año y de -58,85 kg a los 2 años (tabla 27 A y figura 15) y, por consiguiente, se redujo también el IMC en -15,35 kg/m² a los 6 meses, -17,88 kg/m² al año y -20,84 kg/m² a los 2 años (tabla 27 B y figura 15), que en las intervenciones de tipo banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) fueron reducciones del peso de -23,2 kg a los 6 meses, -29,76 kg al año y -35,68 kg a los 2 años, y de IMC de -8,93 kg/m² a los 6 meses, -11,05 kg/m² al año y -12,77 kg/m² a los 2 años (tabla 27 Ay B y figura 15).
6. Un mayor porcentaje de mejora (reducción respecto a los valores preoperatorios) de los parámetros de control físico y analítico al finalizar el seguimiento que los sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica.

La mayor proporción de by-pass gástrico proximal laparoscópico se explica por su demostrada mayor eficacia y seguridad, por el elevado peso e índice de masa corporal y el número de comorbilidades de nuestros pacientes. La mayor reducción del peso y del IMC, así como la mejora en los parámetros de control físico y analítico en este tipo de intervenciones era un dato esperable, dado que los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico partían de pesos e IMC más elevados, y de valores preoperatorios de los parámetros físicos y analíticos de control más patológicos que los sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica. Era por tanto esperable que su índice de normalización fuera mayor (Pories et al., 2008; Cunneen et al., 2008).

Pero dado que el objetivo de nuestro estudio no se centra en evaluar los diferentes tipos de intervención de cirugía bariátrica, no se realizó un análisis comparativo de los resultados en función del tipo de cirugía, sino que analizamos el conjunto de todos los pacientes.

Los tiempos quirúrgicos y hospitalarios, complicaciones periquirúrgicas y evolución a lo largo del seguimiento fueron los esperables para este tipo de pacientes. Así, el tiempo medio de intervención de 1,85 horas, los 4 días con drenaje, el inicio de la tolerancia a las 14 horas y de la deambulación a las 24 horas postoperatorias, y la estancia media hospitalaria de 4 días (tablas 17 y 18) entran dentro de los descritos por otros autores en este tipo de pacientes (Csendes et al. 2005; Jan et al., 2005; Dargent, 2008).

En nuestra población de pacientes sometidos a cirugía de banda gástrica ajustable laparoscópica detectamos una baja incidencia (un 3,2%) de reconversión intraquirúrgica (pasar a cirugía abierta), la mitad, un 46,96%, precisó el ajuste de la banda y un 9,1% precisó reintervención. En este último caso, un porcentaje ligeramente superior al porcentaje de los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) precisó la reintervención (un 8,3%), datos en los que coincidimos con otros autores (Csendes et al. 2005; Jan et al., 2005; Dargent, 2008; De Meis et al., 2010).

En relación con la incidencia de complicaciones periquirúrgicas y que requirieron el reingreso de los pacientes (un 9%), fueron menos numerosas que las habitualmente recogidas para estos pacientes, y del tipo atelectasias (2,5%), sangrado por el drenaje (1,9%) y de fistula postoperatoria (1,3%) todas ellas también previsibles para nuestra población (tabla 21 B, figura 11 B) (Dargent, 2008; De Meis et al., 2010).

Las complicaciones durante el primer mes fueron sobre todo de tipo infeccioso (9%) y relacionados con la herida (infección un 7,7% y seroma un 2,6%) y afectaron a una cuarta parte de los pacientes, un 26,5% de los pacientes (tabla 22 A, figura 12 A) (Eid et al., 2011; Buchwald et al., 2007).

Observamos una reducción de la tasa de incidencia de estas complicaciones en los siguientes meses del seguimiento pasando del 26,5% del primer mes a un 19,3% al final del primer año de seguimiento, y de presentar dos complicaciones a presentar sólo una única complicación en más de la mitad de los pacientes (tabla 23 A, figuras 13 A

y B). Las complicaciones detectadas eran esperables, la inclusión de la banda y el desarrollo de anemia (un 1,3% cada una) (tabla 23 A y B, figuras 13 B y C) (Buchwald et al., 2007; De Meis et al., 2010; Eid et al., 2011).

En relación con la evolución de los parámetros antropométricos, peso e índice de masa corporal, de los pacientes a lo largo del seguimiento postquirúrgico destacar que recogimos, como cabía esperar, una reducción progresiva y significativa del peso corporal, y por tanto, del índice de masa corporal, (tabla 24 y figura 14), a lo largo del seguimiento. La cuantía media de esta reducción de peso fue de -27,2 kg a los 6 meses, -35,66 kg al año y -36,08 kg a los 2 años (tabla 25 A y figura 14). Consecuentemente el IMC se redujo también de forma progresiva en -10,3 kg/m² a los 6 meses, -14,80 kg/m² al año y -16,68 kg/m² a los 2 años (tabla 25 B y figura 14). Y como indicamos con anterioridad, la reducción del peso y del IMC fue mayor en las intervenciones de tipo by-pass gástrico proximal laparoscópico al igual que obtienen otros autores (Jan et al., 2005).

Lógicamente, a medida que se reducía el peso e IMC de los pacientes, observamos como sus parámetros de control tendían a mejorar, encontrando los resultados más evidentes al año de seguimiento y en relación con las cifras de hemoglobina glicosilada (reducción del 42,3%), albúmina (reducción del 32,4%), y triglicéridos (reducción del 27,7%), y con los valores de presión arterial sistólica (reducción del 8,39%) (tablas 28 y 29). Y como cabía esperar también, los porcentajes de reducción (tendencia hacia la normalización de los valores) a lo largo del seguimiento de estos parámetros fueron ligeramente mayores en los pacientes sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico, que partían de valores preoperatorios más patológicos (elevados) que los sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica tal y como otros autores describen (Csendes et al. 2005; Jan et al., 2005; Lynch et al., 2006; Intagliata and Koch, 2007; Ikramuddin et al., 2011).

A la luz de todos estos datos, tanto las características de nuestra población obesa como su evolución antropométrica y complicaciones relacionadas y no relacionadas con la cirugía a lo largo del seguimiento, son similares a las descritas en la literatura por lo que podemos afirmar que los datos obtenidos de ellos se pueden extrapolar a otras poblaciones de pacientes obesos.

Centrándonos en el objetivo de nuestro trabajo, las complicaciones más frecuentes observadas a nivel digestivo:

1. Durante el primer mes de seguimiento fueron la dispepsia con un 3,2% y los vómitos y pirosis con un 2,6% cada una de ellas (tabla 22 A, figura 12 A).

La tasa de incidencia de dispepsia, vómitos, pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) fue de 12,2% para el total de la población (tabla 22 A, figura 12 A). Estas alteraciones fueron 3 veces más frecuentes en los pacientes intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (BP-GL) (tabla 22 B, figura 12 B) que en los intervenidos mediante banda gástrica ajustable laparoscópica (BG-L) (un 16,9% vs. 6%) (tabla 22 B, figura 12 B).

2. Durante el primer año de seguimiento fueron ERGE con un 3,9% y los vómitos con un 2,6% (tablas 23 A y B, figuras 13 B y C).

La tasa de incidencia de dispepsia, vómitos, pirosis, regurgitación y enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) fue de 6,5% (tabla 23 A, figura 13 B), un 5,7% menor que la incidencia de esta sintomatología recogida durante el primer mes de seguimiento de los pacientes (un 12,2%, tabla 22 A, figura 12 A). Y no observamos diferencias entre los dos tipos de cirugía (BP-GL un 5,5%, y BG-L un 3%) (tabla 23 B, figura 13 C), a diferencia del primer mes de seguimiento.

Aunque la tasa de incidencia de alteraciones digestivas tendió a reducirse a lo largo de la evolución del paciente durante el primer año de seguimiento, no detectamos un patrón claro de comportamiento (figura 13 D), salvo cuando agrupamos los síntomas relacionados con ERGE y consideramos en su conjunto ERGE+regurgitación+pirosis. En este caso, sí que se observaba como la sintomatología tendía a desaparecer al prolongar el seguimiento (figura 13 E).

Hemos comparado las muestras de homogenizado de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de nuestra población intervenida mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico y, por tanto, con valores preoperatorios de IMC muy elevados y una incidencia importante de complicaciones gastrointestinales, con muestras obtenidas de la biopsia de margen sano del borde de resección quirúrgico (y comprobación posterior por biopsia de la normalidad del tejido), de una población comparable de pacientes sometidos a cirugía de resección gastrointestinal debido a patología de tipo canceroso, con IMC normal, sin sintomatología gastrointestinal y sin patología y/o tratamiento capaz de modificar la función de los receptores 5-HT_{1A}.

Como indicamos en la sección de resultados consideramos que las características generales de ambas poblaciones son comparables siendo en ambas:

1. El género mayoritario de los pacientes el masculino, un 73,1% en la cirugía de by-pass gástrico proximal laparoscópico y un 72,4% en la cirugía de resección gastrointestinal por cáncer (tabla 30, figura 16).
2. La edad media similar, de $47,8 \pm 1,78$ en la cirugía de by-pass gástrico proximal laparoscópico y $49,95 \pm 2,45$ años cirugía de resección gastrointestinal por cáncer (tabla 31, figura 17).
3. La carencia de antecedentes de cirugía abdominal previa, un 61,5% en los pacientes obesos y un 79,3% en el caso de los pacientes cancerosos (tabla 35), su grado ASA III era similar, 75% en obesos y 69% en cancerosos (tabla 36).

Se diferenciaban en:

1. Su IMC, normal en los pacientes con cáncer gastrointestinal, $24,59 \pm 1,9$ kg/m² (de hecho fueron excluidos de este grupo aquellos con algún grado de obesidad y/o con algún grado de caquexia debido a su patología), y en el rango de

obesidad mórbida en los pacientes obesos, $43,53 \pm 1,75 \text{ kg/m}^2$, 77,02% superior (un factor de 1,77, casi el doble) (tabla 31, figura 17).

2. Los pacientes obesos presentaban una mayor incidencia de antecedentes personales, un 69,2%, que los pacientes cancerosos, que en un 24,1% presentaban algún tipo de antecedente personal (tabla 33). Los antecedentes personales más frecuentes en los pacientes cancerosos fueron asma, insuficiencia vascular periférica y depresión en proporción similar (con 6,9%, cada uno de ellos) (tabla 33). Los antecedentes más frecuentes en los pacientes obesos fueron depresión (15,4%), insuficiencia vascular periférica (11,5%) y asma, hernia de hiato y atrofia (7,7%, cada uno de ellos) (tabla 33). La mayoría de estas patologías no se han relacionado con modificaciones de las características de los receptores 5-HT_{1A} con la excepción de la depresión, que aparece en proporción similar en ambos grupos y que se ha relacionado con una hiperfunción de los receptores 5-HT_{1A} en los núcleos del rafe y su hipofunción en áreas corticales, pero que no se ha relacionado con alteraciones gastrointestinales.
3. Los pacientes obesos presentaban el doble de incidencia de comorbilidades, un 84,6% y habitualmente dos comorbilidades, que los pacientes cancerosos, un 31,1% y una única comorbilidad (tabla 34 A). En los pacientes obesos, las comorbilidades más frecuentes eran la HTA (76,9%), diabetes (61,5%) y dislipemias (30,8%). En los pacientes cancerosos, las comorbilidades más frecuentes fueron las dislipemias (20,7%), la HTA (13,8%) y la diabetes (6,9%) (tabla 34 B y figura 18). Sólo la tasa de incidencia de HTA y de diabetes fue significativamente superior en los pacientes obesos (tabla 34 B y figura 18). De estas comorbilidades, sólo la existencia de HTA se ha relacionado con la existencia de hiperfunción de los receptores 5-HT_{1A} en el endotelio arterial.
4. La sintomatología digestiva sólo se observó en los pacientes obesos, en los que más de la mitad, un 53,8% presentaba algún tipo de sintomatología gastrointestinal del tipo dispepsia (16%), pirosis (12%), regurgitación (8%) y ERGE (8%). En la población de pacientes obesos, la proporción de pacientes que presentan el evento adverso complejo ERGE+pirosis+regurgitación fue de un 28% (n=7) (tabla 38 y figura 19). Mientras que ningún paciente canceroso, refirió este tipo de sintomatología, como cabía esperar de los criterios de exclusión considerados en este grupo (tabla 38 y figura 19).

Nuestros datos coinciden con la literatura, en la que aparece claramente referido como la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) es un factor que puede llegar a incrementar en un 20-60% (multiplica por 2-4) el riesgo de presentar dispepsia y alteraciones gastrointestinales (y también otras alteraciones cardiovasculares, dolor de espalda, artrosis, migraña, y disnea) (Molenaar et al., 2008; van Oijen et al., 2006) y tal como muestran las tablas siguientes (van Oijen et al., 2006).

Table 2. Gastrointestinal symptoms and body mass index				
Symptoms (%)	Body mass index (kg/m ²)			P value*
	<25	25-30	≥30	
GERD	194 (44%)	134 (44%)	61 (52%)	0.33
Heartburn	138 (33%)	101 (35%)	51 (44%)	0.07
Regurgitation	157 (38 %)	116 (41%)	49 (44%)	0.49
Dyspepsia	299 (68%)	198 (65%)	83 (70%)	0.54
Lower abdominal	268 (61%)	173 (57%)	67 (57%)	0.44

*Adjusted for gender, age, origin, smoking, use of alcohol, coffee, gastric acid suppressive medication and NSAIDs, infection with *Helicobacter pylori*. GERD = gastro-oesophageal reflux disease.

Tomado de van Oijen et al., The Netherland Journal of medicine. 2006.

Table 3. Body mass index and gastrointestinal disease				
Gastrointestinal disease	Body mass index (kg/m ²)			P value*
	<25	25-30	≥30	
Normal	219 (50%)	148 (49%)	57 (48%)	0.91
Oesophagitis	56 (13%)	50 (17%)	23 (19%)	0.13
Gastritis	85 (20%)	44 (15%)	24 (21%)	0.16
Duodenitis	23 (5%)	12 (4%)	5 (4%)	0.68
Peptic ulcer	18 (4%)	10 (3%)	6 (5%)	0.68
Hiatus hernia	29 (7%)	27 (9%)	13 (11%)	0.24
Barrett's oesophagus	27 (6%)	20 (7%)	10 (8%)	0.67
Oesophagus carcinoma	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.23
Gastric carcinoma	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0.40
<i>Helicobacter pylori</i> infection	60 (14%)	34 (11%)	17 (14%)	0.53

*Adjusted for gender, age, origin, smoking, use of alcohol, coffee, acid inhibitors and NSAIDs, infection with *Helicobacter pylori*.

Tomado de van Oijen et al., The Netherland Journal of medicine. 2006.

La literatura recoge también que estas alteraciones gastrointestinales no desaparecen ni se modifican cuando se producen pérdidas, incrementos moderadas de peso (10 kg) (Cremonini et al., 2006), por lo que podríamos inferir que aparte del sobrepeso, hay otros factores implicados en la aparición de estos síntomas. Por ello buscamos, como uno de los posibles factores implicados, la modificación de la función de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}.

5.2. Caracterizar los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica comparándolos con un grupo de control integrado por pacientes sin sintomatología gastrointestinal, sometidos a resección gastrointestinal por patología tumoral a nivel gastrointestinal.

La implicación del sistema serotoninérgico en el control del apetito y el desarrollo de obesidad se conoce desde hace décadas, como se comentó anteriormente.

Se ha comunicado que aparece una sensación de saciedad y una disminución de la ingesta cuando se incrementan los niveles de triptófano y 5-HT en varios núcleos cerebrales como consecuencia bien de la ingesta de importantes cantidades de carbohidratos (Ruiz Fernández et al., 2000), bien tras la inyección experimental directa

en estos núcleos cerebrales de ambas sustancias o de moléculas que favorezcan la transmisión serotoninérgica (Ashley et al., 1977; Shor-Posner et al., 1986; Blundell et al., 1987; Blundell et al., 1995).

A partir de estos datos y de otros en consonancia, se postuló que las aferencias serotoninérgicas realizarán un efecto estimulante del centro hipotalámico de la saciedad (Jimmerson et al., 1988), sugiriéndose que la conducta bulímica se relacionaría con un estado hiposerotoninérgico (porque al estar inhibido el centro de la saciedad se incrementaría la necesidad de comer) y la anorexia con un estado hiperserotoninérgico (que al estimular el centro de la saciedad disminuiría la necesidad de comer).

La hipótesis serotoninérgica de los trastornos de la alimentación, así planteada parece muy simplista, no permite explicar muchos de los hechos observados y se limita a trastornos que ocurren a nivel central. Debemos considerar la complejidad del sistema serotoninérgico, con más de 7 subtipos de receptores (con diferentes variantes) descritos hasta el momento, que a su vez presentan una distribución desigual a través de los diferentes núcleos cerebrales y a nivel periférico, y que además pueden localizarse a nivel presináptico con funciones inhibitorias de la función neuronal o estimulantes y postsinápticos, igualmente con funciones estimulantes o inhibitorias en función del tipo de neurona que los exprese.

Han sido varios los subtipos de receptores serotoninérgicos implicados en la fisiopatología de ambos procesos, entre ellos los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} y 5-HT₆ (Dourish et al., 1995; Halford et al., 2001; Vickers et al., 2004; Halford et al., 2007; Heal et al., 2008; Halford et al., 2010).

Estos receptores se han relacionado sobre todo con el control de la ingesta y el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de los trastornos alimentarios y de la obesidad. Y en base a este planteamiento, se propusieron los agonistas serotoninérgicos como compuestos capaces de originar anorexia y los antagonistas serotoninérgicos como compuestos capaces de estimular el apetito.

Y, de todos ellos, uno de los más implicados en este proceso es el receptor 5-HT_{1A} en relación con el cual, se han descrito resultados contradictorios por cuanto, mientras unos autores afirman que el estímulo de estos receptores incrementaría la ingesta, por ejemplo de carbohidratos (Luo et al., 1990) o de tipo proteico (Grossman et al., 1998) en animales no obesos y de diversos nutrientes en animales obesos (Porter et al., 2005); otros grupos indican el efecto contrario, una acción hipofágica derivada de la estimulación de este subtipo de receptor serotoninérgico por el agonista 5-HT_{1A} selectivo 8-OH-DPAT (dosis de 50 µ/kg) que es revertida por el antagonista 5-HT_{1A} selectivo WAY 100635 (n-[2-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-n-(2-pyridyl) cyclohexanecarboxamide, en dosis de 0,3 mg/kg) (Ebenezer et al., 2007), por lo que se llega a sugerir una posible aplicación de este agonista 5-HT_{1A} como fármaco efectivo en el tratamiento de la obesidad.

Son muchos los fármacos útiles en el tratamiento de los trastornos del comportamiento alimentario que realizan este efecto porque incrementan los niveles de 5-HT, mencionar entre ellos los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, los inhibidores selectivos de recaptación de 5-HT y NA como reboxetina y los inhibidores selectivos de la recaptación de NA, 5-HT y dopamina como venlafaxina (Walsh et al., 2000; Kaye et al., 2001; Walsh et al., 2007; Steffen et al., 2006). Todos estos fármacos originan una hiperfunción serotoninérgica, pero son útiles tanto en el tratamiento de la anorexia como en el de la bulimia.

A nivel clínico han mostrado eficacia en el tratamiento de los trastornos del comportamiento alimentario, el antagonista adrenérgico α_1 y antagonista 5-HT₂ mirtazapina y el antagonista 5-HT₃ ondansetron (Steffen et al., 2006; Schüle et al., 2006).

A nivel experimental, se ha observado que la ciproheptadina, antagonista de los receptores postsinápticos 5-HT₂ induce en el animal de experimentación una obesidad experimental. Por este motivo se ensayó este fármaco con escaso éxito en el tratamiento de la anorexia nerviosa (Goldberg et al., 1980) y se ha administrado a pacientes pediátricos, con escaso apetito, con fines orexígenos hasta que esta indicación le fue retirada hace ya varios años, porque su uso se había relacionado con la aparición de déficit de crecimiento (Boletín Terapéutico Andaluz, 1994).

Se ha descrito que el estímulo de los receptores 5-HT_{1A}, origina hiperfagia. La inyección intracerebral del agonista selectivo 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT (8-hidroxi-dipropil-amino-tetralina) provoca hiperfagia porque al estimular selectivamente los autoreceptores 5-HT_{1A} presinápticos, disminuye la liberación de serotonina intersináptica disminuyen la saciedad y facilitan el desarrollo de la conducta de ingerir alimentos. En este sentido mencionar que el fármaco experimental RU-24969 (agonista 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}), origina una activación de la ingesta de comida (Dourish et al., 1986; Verge et al., 1985; Halford et al., 1998).

Otros autores indican que la inyección en el núcleo paraventricular hipotalámico del agonista de los receptores 5-HT_{1A} 8-hidroxi-2-di-n-propilamino-tetralina (8-OH-DPAT) (en dosis de 30-300 μ /kg), atenúa la hipofagia favoreciendo la conducta de auto-alimentación de los animales mientras que (+/-) Cianopindolol (3-8 mg/kg) (un antagonista de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}) no realiza este efecto (Grignaschi et al., 2003). La activación de los autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} de los cuerpos de la neuronas productoras de serotonina del núcleo dorsal y medial del rafe y la estimulación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} postsinápticos de los núcleos paraventriculares y parabraquial lateral mediante inyecciones intracerebrales de 8-OH-DPAT, induce la aparición de conducta de autoalimentación en roedores (Hutson et al., 1986; Parker et al., 2001; Currie et al., 1998; Currie et al., 2003; López-Alonso et al., 2007; De Gobbi et al., 2005). El efecto hiperfágico de este compuesto agonista 5-HT_{1A}, el 8-OH-DPAT, aparece también tras su inyección subcutánea en ratones (Ebenezer et al., 2007) y ratas (Shimizu et al., 2000).

Se ha comprobado que el efecto hiperfágico de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} por 8-OH-DPAT es revertido no sólo por antagonistas 5-HT_{1A}, también por compuestos, en principio de mecanismo de acción totalmente independiente de la función de los receptores 5-HT_{1A}, tal es el caso del inhibidor de la

óxido nítrico sintasa (NO) neuronal 7-nitroindazol. Este efecto fue revertido por el precursor de NO L-arginina y sin que se afectara la síntesis de serotonina (Sugimoto et al., 1999).

Siendo críticos, debemos afirmar que todos estos trabajos son de carácter puramente experimental y, aunque en la mayoría de los casos en que este efecto aparece se observa tras la administración intracerebral de los compuestos, también se observa tras la administración subcutánea, lo que sugiere que este efecto se alcanzaría a través de una activación central y también tras una activación periférica.

Otros datos experimentales contradicen lo anteriormente expuesto. En este sentido, el estímulo directo dosis dependiente de los receptores 5-HT_{1A} con el agonista selectivo 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT administrado intra-peritonealmente no parece facilitar el consumo ni de hidratos de carbono ni de grasas (Wang et al., 2002, Mancilla-Díaz et al., 2005). A esto hay que añadir que al inyectar por vía subcutánea el agonista 8-OH-DPAT en dosis de 25-100 microg/kg se produce un efecto hipofágico disminuyendo la ingesta de alimentos. Y en este estudio sí se observó que el antagonista 5-HT_{1A} n-[2-(4-2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-n-(2-pyridyl) cyclohexanecarboxamide (WAY 100630) revertía este efecto (Ebenezer et al., 2007).

Además se ha comprobado que estos efectos pueden ser especie dependiente, por cuanto si bien en roedores (tanto ratas como ratones) (Ebenezer et al., 2007) y en cerdos (Ebenezer et al., 2001; Baldwin et al., 2005) se aprecia que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} favorece el desarrollo de conductas de autoalimentación, en las aves se ha descrito un efecto diferente, así en las palomas y en los pollos este hecho no ocurre (da Silva et al., 2004; da Silva et al., 2007; Saadoun et al., 2002) u ocurre de forma inversa, se ha descrito que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} disminuye el comportamiento de conducta de autoalimentación en codornices (Reis et al., 2005).

La relación de hiperfagia, incremento de peso, e incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A}, concuerda con los hallazgos de trabajos previos de nuestro grupo, en los que observamos que aparecían correlaciones positivas entre los pesos y los IMC con la B_{max} de los receptores 5-HT_{1A} de homogenizados de concentrados de membranas de plaquetas de pacientes con anorexia y bulimia. De forma que el mayor peso y mayor porcentaje de grasa corporal y kilogramos de grasa corporal, se asociaba a un mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} de los concentrados de membranas plaquetarias de estos pacientes. Parecía, a luz de los datos de estos trabajos, que el incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} plaquetarios con ³H-8OH-DPAT aparecía directamente relacionado con incrementos de peso y de grasa corporal, esto es, signos relacionados con la hiperfagia de los pacientes con bulimia, mientras que la disminución del peso y la disminución de la grasa, síntomas propios de la anorexia, se relacionaría con una disminución de los receptores 5-HT_{1A} (Lopez-Arquillos et al., 2005; Bellido et al., 2005; López Arquillos et al., 2008).

A esto hay que añadir datos clínicos obtenidos de los estudios de análisis de imagen (TC) que muestran un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en

diversas áreas cerebrales en los pacientes con trastornos de la alimentación y pesos incrementados (Goethals et al., 2004; Bailer et al., 2007).

Otros trabajos de análisis de imagen (PET) muestran con más detalle que los pacientes con bulimia nerviosa presentan, durante la fase de ingesta de alimentos de tipo compulsivo un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos (con ¹¹C-WAY-100635) en varias áreas cerebrales (corteza frontoparietal, el cortex cingulado y en la zona del giro angular) (Tiihonen et al., 2004).

Dato que parece coincidir con el mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} observado en nuestro estudio en las pacientes con mayor ingesta por su bulimia (López-Arquillos et al., 2005; Bellido et al., 2005; López-Arquillos et al., 2008). Aunque hay autores que afirman que esta modificación receptorial no se debe a los trastornos de la alimentación sino a la existencia de ansiedad (Bailer et al., 2007).

No todas las obesidades mórbidas se deben a conductas de tipo bulímico y se caracterizan por ingestas masivas de alimentos. Pero en nuestro trabajo, la mitad de los pacientes de los que tenemos datos recogidos eran grandes comedores (tabla 3). Basándonos en la hipótesis de que el incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en homogenizados de concentrados de membranas de plaquetas observado en los pacientes con bulimia y con sobrepeso (López-Arquillos et al., 2005; Bellido et al., 2005; López-Arquillos et al., 2008) podría observarse también en otros órganos periféricos, realizamos un ensayo previo en pacientes con sobrepeso por obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica en los que estudiamos los receptores 5-HT_{1A}, en este caso en muestras de fibra muscular lisa gastrointestinal observando que, cuanto mayor era el peso de los pacientes, mayor era el marcaje de los receptores 5-HT_{1A} que detectábamos (Bellido et al., 2009). De nuevo obteníamos resultados en el mismo sentido, mayor peso, mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en este caso, en otro tipo de tejido la fibra muscular lisa gastrointestinal.

Nos planteamos varias hipótesis para intentar explicar este hecho. De ellas, las que nos parecían más probables eran:

1. Que se tratara simplemente de una coincidencia y que ningún dato pudiera justificarla.
2. Que se tratara de una alteración generalizada en la que la ingesta incrementada coincide con un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} independientemente de que sea originada por alteraciones psicológicas como la bulimia, por alteraciones de tipo endocrino-metabólico o por cualquier otro motivo.
3. Que el predominio psicológico, esto es la alteración psicológica, origen de la bulimia, pueda acompañar también a la obesidad mórbida, de hecho, en estos pacientes es frecuente el desarrollo de ansiedad y depresión, al igual que ocurre en los pacientes bulímicos.
4. Que se tratara de una alteración primaria gastrointestinal.
5. Que se tratara de una alteración secundaria a las alteraciones centrales psicológicas o a las alteraciones centrales y periféricas endocrino-metabólicas.

Por ahora estamos trabajando en la consecución de datos que nos permitan avanzar en alguna de esas hipótesis, pero en estos pacientes, a parte de nuestra preocupación por el posible trastorno en la alimentación, nos preocupaba otro tipo de patología, como ya adelantamos con anterioridad.

Tanto en los pacientes con trastornos del comportamiento alimentario, como en los pacientes con obesidad mórbida, se han descrito la existencia de frecuentes alteraciones gastrointestinales del tipo de vómitos, dispepsia, regurgitación, pirosis e incluso ERGE (Tack et al., 1998 y 2004; Distrutti et al., 1999; Thumshirn et al., 2002; Nilsson et al., 2003; Lee et al., 2004; Delgado-Aros et al., 2004; Boeckxstaens et al., 2006; Cremonini et al., 2006; Van Oijen et al., 2006). En nuestra población, tanto en el trabajo anterior en pacientes bulímicos como en el actual en pacientes con obesidad mórbida, hemos observado la coincidencia del sobrepeso con la existencia frecuente de alteraciones gastrointestinales de tipo dispepsia, pirosis, regurgitación y ERGE, que en el caso de nuestra población de pacientes obesos ya describimos en el apartado anterior. En estos pacientes además, no observamos relación entre la aparición de esta sintomatología y la existencia de alteraciones psicológicas (si bien esta valoración no fue realizada ni por un psicólogo ni por un psiquiatra).

Se ha relacionado el desarrollo de la sintomatología gastrointestinal, en la mayoría de los casos, con problemas de tipo mecánico relacionados con el exceso de ingesta y con el exceso de grasa, fenómenos de compresión, y la alteración de la disposición anatómica que éstas realizan sobre diversos órganos gastrointestinales. Otros autores afirman lo contrario y no relacionan estas alteraciones a nivel gastrointestinal con el IMC en los pacientes obesos (Lagergren et al., 2000) o bien indican que las modificaciones del peso no modifican la existencia o no de estas alteraciones gastrointestinales (Cremonini et al., 2006), por lo que podríamos inferir que, aparte del sobrepeso, podría haber otros factores implicados en la aparición de estos síntomas gastrointestinales.

Con independencia de la relevancia de estos fenómenos de tipo mecánico en el desarrollo de la sintomatología gastrointestinal, se ha observado que estos trastornos aparecen tanto en sujetos con obesidad mórbida como con sobrepeso elevado y moderado, en los que estos efectos mecánicos no tienen porqué ser muy intensos. Y no todos los sujetos con importantes obesidades mórbidas desarrollan esta sintomatología, por lo que, al menos en ellos, los problemas mecánicos no se relacionarían con esta sintomatología.

La aparición de estos síntomas gastrointestinales podrían relacionarse con otros hechos que también se producen en estos pacientes, y en este sentido nos hemos planteado determinar la posible relación entre el funcionalismo de los receptores 5-HT_{1A}, los receptores que hemos observado aparecen incrementados tanto en los pacientes con sobrepeso debido al trastorno de la conducta alimentaria bulimia (López-Arquillos et al., 2005; Bellido et al., 2005; López-Arquillos et al., 2008) como en los pacientes con sobrepeso por obesidad mórbida y sometidos a cirugía bariátrica (Bellido et al., 2009) y que además, como veremos más adelante, se han relacionado con la fisiopatología de algunos de estos procesos.

En nuestro estudio, destacamos en el marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogeneizados de membrana de la fibra muscular lisa de los pacientes obesos sometidos a by-pass gástrico proximal laparoscópico (estómago 38,5% y intestino delgado 61,5%) y sometidos a resección gastrointestinal por patología cancerosa (estómago 37,9% e intestino delgado 62,1%) mediante experimentos de saturación con el agonista 5-HT_{1A} selectivo ³H-8-OH-DPAT:

1. Que los pacientes obesos y los pacientes cancerosos presentaban valores similares en la afinidad de ³H-8-OH-DPAT por los receptores 5-HT_{1A} ($5,3 \pm 0,7$ nM en los pacientes obesos frente a $4,6 \pm 0,9$ nM en los pacientes cancerosos (tabla 39, figura 20). De lo que deducimos la ausencia de modificaciones en la función de los receptores.
2. Que los pacientes con obesidad mórbida presentaban un mayor marcaje, una mayor densidad, de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal respecto a los pacientes cancerosos, una B_{max} de $16,5 \pm 3,4$ fmol/mg de proteínas frente a $9,2 \pm 4,5$ fmol/mg de proteínas, respectivamente (tabla 39, figura 20 y 21). Esto supone que los pacientes obesos presentan un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} de un 79,34% casi el doble. De lo que deducimos un incremento de la cantidad disponible de estos receptores en los pacientes obesos frente a los pacientes con cáncer.
3. Que cuando intentamos establecer la existencia de una relación entre la existencia de sintomatología gastrointestinal y el mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes obesos, respecto a los pacientes cancerosos, no pudimos establecer la existencia de correlaciones entre estos parámetros, y tampoco pudimos relacionar directamente ninguno de los síntomas con la modificación del marcaje de los receptores. Si hubiésemos podido realizar el estudio en una población con un N mayor, podríamos asegurar con más fiabilidad que esta relación no existe. Con el número de pacientes enrolados en el estudio en el momento actual (26 obesos y 29 cancerosos) y dada la variabilidad de las muestras deberíamos haber encontrado mayores diferencias para poder llegar a establecer correlaciones.
4. Que al considerar dos subpoblaciones dentro de los pacientes obesos, pacientes con síntomas digestivos, ERGE+pirosis+ regurgitación+dispepsia (34,6%)(tabla 38 y figura 19), frente a aquellos que carecían de esta sintomatología (65,4%), sí observamos la existencia de un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes obesos con sintomatología digestiva respecto a los que no la tenían (tabla 40), con B_{max} de $17,8 \pm 4,5$ fmol/mg de proteínas frente a $13,4 \pm 5,3$ fmol/mg de proteínas. Esto supone que la intervalización de la muestra, esto es, la división de la muestra en base a la existencia o no de alteraciones gastrointestinales nos permite, si no aclarar el problema, al menos, observar un matiz bastante lógico.

Los pacientes obesos con sintomatología digestiva presentaron un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} respecto a los pacientes sin sintomatología digestiva y respecto a los pacientes cancerosos, un 32,83% y un 93,47% (casi el doble), respectivamente.

Los pacientes obesos sin sintomatología digestiva presentaban un incremento del marcaje de los receptores 5-HT_{1A} de un 45,65% respecto a los pacientes cancerosos, aunque estos valores no alcanzaron la significación estadística (tabla 40 y figura 22).

Parece por tanto que, a mayor incidencia de alteraciones gastrointestinales, mayor marcaje de los receptores 5-HT_{1A}.

Posiblemente un incremento del tamaño de la muestra nos permitiría asegurar estos datos, conseguir alcanzar las diferencias estadísticas y nos permitiría determinar en qué tramos del tracto gastrointestinal se producen estas modificaciones receptoriales con mayor intensidad.

Estas subpoblaciones de pacientes obesos no mostraron cambios significativos en la afinidad de los receptores.

La primera pregunta que se nos plantea es ¿realmente hemos detectado una diferencia en el marcaje de los receptores 5-HT_{1A} o esta diferencia no es tal porque nuestro grupo de referencia o control no es adecuado?

A esta cuestión podemos responder que, puede que las muestras obtenidas de los pacientes cancerosos no sean totalmente normales (aunque la biopsia confirmó la no afectación), pero dada la imposibilidad de obtener muestras de voluntarios sanos por razones obvias, sólo podíamos plantear como tejidos de control los procedentes de cadáveres y los procedentes de otro tipo de intervención. En relación con la primera posibilidad, en nuestro medio no contamos con un “banco de cadáveres” y hubieramos tenido que usar las muestras de suicidas, fallecidos por causas naturales y por politraumatismos. Estas fuentes, aparte de difíciles de conseguir, no son adecuadas porque la mayoría de los suicidios en nuestro medio se asocian a depresión (patología en la que se ha descrito la alteración de los receptores 5-HT_{1A}); las muertes naturales suelen relacionarse con edades avanzadas y con patologías diversas difíciles de indentificar en el momento de la muerte, y las más habituales (HTA, IAM, diabetes) se han relacionado con alteración de los receptores 5-HT_{1A} y algunos de los fármacos usados en estos cuadros alteran la función de estos receptores; y los politraumatismos son pacientes habitualmente no patológicos pero sí complejos por los intentos de reanimación, por el retardo entre el fallecimiento y la toma de las muestras y porque estos pacientes con frecuencia entran en el protocolo de trasplantes. Los tejidos procedentes de otros tipos de intervención, por ejemplo procesos infecciosos e inflamatorios (tipo pólipos, apendicitis, colelitiasis, isquemias intestinales) se asocian con procesos de tipo inflamatorio e inmunológicos y se ha descrito bien la implicación bien la afectación de los receptores 5-HT_{1A} por estos procesos.

Otra crítica que se podría hacer es que la mayor demora debida a la mayor duración de la intervención por su dificultad y características (habitualmente no realizada por laparoscopia) de los pacientes cancerosos podría haber originado un deterioro de los receptores y por tanto reducido su marcaje. Recordemos que sus tiempos quirúrgicos fueron superiores en aproximadamente en 1 hora (78,5 minutos) a los de los obesos (tabla 37). A esta observación podemos contestar primero, que la extracción de la muestra se realizó en cuanto las condiciones lo permitieron y que los

tiempos quirúrgicos se refieren al tiempo total de intervención, que en ningún momento se produjo isquemia del tejido y que una vez obtenida la muestra, en ambos casos, se congelaron lo antes posible. A esto hay que añadir que no observamos variaciones significativas ni en la densidad ni en la afinidad de los receptores 5-HT_{1A} de las muestras obtenidas de los pacientes cancerosos con los tiempos quirúrgicos más cortos (87 minutos, tiempo inferior al tiempo más corto de cirugía bariátrica) y más largos (215 minutos) por lo que consideramos que este parámetro no afectó a las características de los receptores de las muestras procesadas.

Consideramos por tanto que nuestro grupo control es correcto.

A esto hay que añadir, que nuestras dos poblaciones eran comparables en sus características generales y que no hemos encontrado diferencias relacionadas con el género de los pacientes, con la edad, con el resto de las variables médicas, el tipo de intervención, las variables quirúrgicas, sólo con la existencia o no de alteraciones gastrointestinales, por lo que la modificaciones en el marcaje de los receptores 5-HT_{1A} se pueden relacionar con ellas.

De nuestros resultados, como indicábamos con anterioridad, podemos sugerir la existencia de una posible relación entre el incremento del número de receptores 5-HT_{1A} normofuncionantes en los homogenizados de membrana de fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes obesos y el desarrollo de la sintomatología digestiva.

Pero ¿cómo podemos explicar y/o relacionar estos dos hechos? No es fácil establecer una relación entre ambos dada la carencia de datos existente en la literatura. Pero algunos estudios nos ayudan a establecer una relación.

En este sentido, conocemos que los receptores 5-HT_{1A} se han implicado en la fisiopatología de diversos síntomas gastrointestinales.

A la luz de los trabajos revisados, parece ser que los receptores 5-HT_{1A} son los responsables del efecto contrario al de la serotonina, en general, y al derivado de la activación de los receptores gastrointestinales 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃ y 5-HT₄ que facilitan e incrementan la contractibilidad gástrica en diferentes especies (Baxter et al., 1994; Buchheit et al., 1994; Prins et al., 2001; Janssen et al., 2002; Hoyer et al., 2002).

Parece, por tanto, que la activación de los receptores 5-HT_{1A} se relacionaría más con procesos de relajación que con procesos de contracción. Pero hasta ahora los resultados existentes son en su mayoría experimentales, y muchas veces contradictorios. Además desconocemos su posible acción en los procesos de secreción gástrica.

La literatura sólo ofrece datos sobre un posible papel de los receptores 5-HT_{1A} en relación con tres síntomas gastrointestinales los vómitos, la dispepsia y la diarrea-estreñimiento (síndrome del intestino irritable).

Se conoce el papel de la serotonina (5-HT) en el desarrollo de la emesis a nivel central mediada por el estímulo de los receptores 5-HT₃ centrales (en la médula dorsal y el cerebro anterior) y a nivel periférico por el estímulo de receptores 5-HT₃ localizados en terminaciones aferentes vagales del tracto gastrointestinal. Y se ha descrito como antagonistas 5-HT₃ como ondansetrón, granisetron, tropisetron y palonosetrón, inhiben la producción de vómitos.

Pero también los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₄ se han relacionado con el control del reflejo de emesis (Gale et al., 1995).

En relación con los receptores 5-HT_{1A}, diversos agonistas de este receptor, entre ellos 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin), SUN839 (4-(4-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl]butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-3,5-dione (9)), buspirona, gepirona, ipsapirona y tandospirona han mostrado su eficacia (de forma dosis dependiente) como agentes antieméticos en los vómitos de la cinetosis (mareo de los viajes), y los inducidos por nicotina (4,0 mg/kg, s.c.), veratrina (0,7 mg/kg, s.c.), cisplatino (20 mg/kg, i.p.) y sulfato de cobre (40 mg/kg, p.o.). Por lo que se ha sugerido el uso de agonistas 5-HT_{1A} como agentes antieméticos (Okada et al., 1994; Hasler et al., 1999). Esto supone un posible efecto inhibitorio de origen central y/o periférico de los receptores 5-HT_{1A} que reducirían la motilidad, la contractilidad, y/o la posibilidad de desarrollo de reflejo de los cuales depende la producción del vómito y que explicaría el efecto antiemético de los agonistas 5-HT_{1A}.

La activación de los receptor 5-HT_{1A} (y también 5-HT₄) se ha relacionado a nivel experimental con la inhibición dosis-dependiente (0,003-0,3 microM), de los potenciales excitatorios rápidos de las neuronas mientéricas (en cobaya) y se ha comprobado que este efecto es revertido por el uso de antagonistas 5-HT_{1A} selectivos como espiperona y NAN-190 (0,3 microM) los cuales son capaces de incrementar la amplitud de estos potenciales. Por este motivo se ha atribuido un posible efecto prokinético a estos antagonistas 5-HT_{1A} selectivos, y, por consiguiente, el estímulo de los receptores 5-HT_{1A} se podría relacionar con una reducción de la motilidad gastrointestinal (Pan et al., 1994).

En este sentido, otros autores reportan el efecto facilitador de la capacidad de distensión gástrica en ratas de la estimulación 5-HT_{1A} mediante los agonistas 5-HT_{1A} selectivos 8-OH-DPAT y flexinoran (Rouzade et al., 1998).

Otros grupos han descrito como el efecto reductor de la ingesta de comida del ansiolítico soymorfina, un agonista opiáceo- μ , en ratones obesos, y a dosis inferiores a las que reducen la ingesta, reduce también la velocidad del tránsito a nivel de intestino delgado a través de un complejo mecanismo en el que la activación opioide, facilitaría de forma sucesiva la activación 5-HT_{1A}, seguida de la dopaminérgica D₂ y gabaérgica GABA_B originando una reducción de la contractilidad del intestino delgado, dado que este efecto era bloqueado por el antagonista 5-HT_{1A} WAY-100135, y con menor potencia por el antagonista D₂ raclopride y el gabaérgico GABA_B saclofen (Kaneko et al., 2010), sugiriendo que la activación de los receptoreres 5-HT_{1A} realizaría un efecto inhibitorio de la contractilidad intestinal que sería revertido por antagonistas 5-HT_{1A}.

Otros autores, describen que en la dispepsia funcional, en cuya fisiopatología se ha descrito la existencia de un retraso en el vaciamiento gástrico y una reducción de la acomodación gástrica (reducción de la capacidad de distensión) el uso de agentes prokinéticos revierte el cuadro. En este sentido se ha comprobado a nivel experimental en ratas, que el prokinético tetrahydroberberina (THB, en dosis de 30 µg/kg, un alcaloide isoquinolínico 5, 8, 13, 13 a-Tetrahydro-9, 10-dimethoxy-6H-benzo[g]-1, 3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizine) un antagonista dopaminérgico D₂ (con afinidad micromolar pKi 6,08) y agonista serotoninérgico 5-HT_{1A} (con afinidad micromolar pKi 5,38) y que carece de afinidad por otros receptores de serotonina (como 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃, y 5-HT₄; pKi < 5,00): i) acelera de forma significativa el vaciamiento gástrico en ratas normales, incrementa la contractibilidad del tracto gastrointestinal superior (incrementando la potencia contractil y reduciendo el intervalo inter-contracción) (Lee et al., 2011); ii) restaura el retraso en el vaciamiento gástrico originado por apomorfina (agonista dopaminérgico D₂) (Lee et al., 2011); iii) en ratas sometidas a estrés crónico el incremento de la contractibilidad del tracto gastrointestinal superior se acentúa, mostrando una curva de presión-volumen significativamente superior a la de las ratas no estresadas, que además fue revertida con WAY100635, un antagonista 5-HT_{1A} y por L-NAME un inhibidor de la óxido nítrico (NO) sintetasa, pero no fue revertida por antagonistas del VIP por lo que se sugiere que el estímulo 5-HT_{1A} permitiría la relajación de la musculatura del fundus gástrico (Desai et al., 1991); iv) e incrementa la capacidad de acomodación gástrica en perros Beagle (Lee et al., 2011). Por lo que se sugiere que este antagonista dopaminérgico D₂ y agonista serotoninérgico 5-HT_{1A} podría ser útil en el tratamiento de la dispepsia funcional.

La relajación de la musculatura del fundus gástrico originada por el prokinético tetrahydroberberina activando los receptores 5-HT_{1A} (Lee et al., 2011) en ratas y perros Beagles, se ha observado también con otros agonistas no selectivos 5-HT_{1A} como buspirona, que ha mostrado efecto al reducir el tono del fundus gástrico, aumentar la relajación inducida por comida, y mejorar la acomodación gástrica y el vaciado gástrico en humanos de forma dosis-dependiente (Koizumi et al., 1992). Pero que no se usa con esta indicación por sus reacciones adversas. Otros agonistas serotoninérgicos como sumatriptán, agonista 5-HT_{1B/D} con afinidad también por los receptores 5-HT_{1A} han mostrado este efecto de relajación gástrica rápida e intensa en modelos experimentales caninos y en humanos (Tack et al., 2000 y 2008).

Aunque aparentemente esto podría considerarse como un hecho contradictorio del trabajo anterior (Pan et al., 1994), en el que el estímulo 5-HT_{1A} supone una reducción de la contractilidad y el antagonismo 5-HT_{1A} originaría un efecto prokinético a nivel intestinal, el hecho que se ha sugerido es que la relajación de la musculatura del fundus gástrico originada por el prokinético tetrahydroberberina activando los receptores 5-HT_{1A}, estaría mediado por la liberación de óxido nítrico, el cual reduciría el tono del fundus gástrico (Desai et al., 1991; Coulie et al., 1999), apoya la teoría previa, dado que de un lado explicaría el efecto inhibitorio sobre el proceso de L-NAME (el inhibidor de la óxido nítrico (NO) sintetasa) y de otro es conocido que el incremento del volumen del fundus gástrico si bien previene el incremento de la presión intragástrica, alarga, esto es enlentece el ciclo de contracción motora intestinal reduciendo la motilidad intestinal (Azpiroz et al., 1984). A este nivel, por tanto, el agonismo 5-HT_{1A} si bien facilitaría la distensión gástrica, reduciría la motilidad intestinal. El efecto neto final prokinético de

tetrahidroberberina se explicaría por la acción combinada o dual de sinergismo o cooperatividad positiva entre sus efectos de antagonismo D₂ y agonismo 5-HT_{1A}.

Este trabajo realizado *ex vivo*, se ha inspirado en otro previo realizado *in vivo* también en perros Beagles, en el que se comprobó que el agonista 5-HT_{1A} flexinoxan originaba la relajación gástrica dosis-dependiente (50-100 mg/kg) en perros conscientes reduciendo el tono muscular. Aunque este efecto era receptor-dependiente por cuanto era revertido por el antagonista 5-HT_{1A} WAY-100635 (1 mg/kg), otros mecanismos relacionados con el receptor 5-HT_{1A} aparecían implicados. En este sentido se implicó la neurotransmisión vagal, dado que la relajación gástrica por flexinoxan desaparecía en condiciones de vagotomía, pero a diferencia del trabajo anterior, se excluyó la posibilidad de que el efecto colinérgico estuviera mediado por su capacidad de activar a las neuronas liberadoras de óxido nítrico por cuanto L-NAME no modificaba el efecto relajante gástrico causado por flexinoxan (Janssen et al., 2003), mostrando más consonancia con los datos descritos con anterioridad (Pan et al., 1994).

Aunque todos estos datos a nivel experimental permiten realizar todo tipo de hipótesis y especulaciones, hasta ahora, en lo que a nuestro conocimiento alcanza, el único estudio en el que se ha ensayado un agonista selectivo 5-HT_{1A}, el R137696, en el control de la dispepsia, en un estudio realizado en voluntarios sanos, evaluando los síntomas disconfort (náuseas, sensación de plenitud y saciedad, disconfort abdominal, y dolor) secundarios a la distensión gástrica causada por la ingestión de comida en sujetos a los que previamente se había introducido oralmente un balón lleno de aire en la luz gástrica, no presentó diferencias frente a placebo (Boeckxstaens et al., 2006). Si bien, los autores de este trabajo afirman que la ausencia de diferencias con placebo podría deberse a que el trabajo fue realizado en voluntarios sanos y que debe ensayarse en pacientes con dispepsia, los resultados posteriores no han sido mucho mejores (Tack et al., 2008 y 2011).

En otras especies, como en caballos, se ha descrito en experimentos de órgano aislado, que el efecto estimulador de la serotonina sobre la contracción de la capa muscularis mucosa y de las fibras longitudinales y circulares musculares lisas de yeyuno es receptor 5-HT_{1A} dependiente, por cuanto este efecto no fue modificado por tetrodotoxina, atropina y NG-nitro L-arginina y porque fue revertido por los antagonistas selectivos 5-HT_{1A} WAY-100635 y NAN-190 (Delesalle et al., 2008), indicando, que el estímulo 5-HT_{1A} tendría efecto prokinético y el antagonismo 5-HT_{1A} reduciría la contractilidad intestinal, lo que contradice al efecto atribuido a estos receptores por otros grupos (Pan et al., 1994; Kaneko et al., 2010).

En el síndrome del intestino irritable, patología caracterizada por la existencia de diarrea, estreñimiento o dolor de estómago, se ha descrito la eficacia de TZB-30878 (3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-{4-[4-(quinolin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl}quinazolin-(3H)-one), un nuevo compuesto con efecto agonista selectivo 5-HT_{1A} y antagonista selectivo 5-HT₃ reduciendo la defecación inducida por estrés y cuyo efecto es parcialmente bloqueado por el antagonista selectivo 5-HT_{1A} WAY-100635 (Asagarsu et al., 2010).

A partir de todos estos estudios y dado que en nuestros pacientes obesos hemos detectado un incremento de la densidad máxima, esto es del número de los receptores 5-

HT_{1A} y que estos receptores son normo-funcionantes al no modificarse su afinidad, el incremento de su densidad, dado su efecto predominantemente inhibitorio, en la mayoría de los trabajos podría originar una reducción de la capacidad contráctil de la fibra muscular lisa gastrointestinal y por tanto, el desarrollo de fenómenos de relajación de la fibra muscular lisa gastrointestinal, que:

1. A nivel intestinal facilitaría el desarrollo de estreñimiento y reduciría la progresión del bolo fecal (Asagarasu et al., 2010; Kaneko et al., 2010).
2. A nivel gástrico facilitaría los procesos de relajación de la musculatura del fundus gástrico permitiendo la distensión (Desai et al., 1991) e incrementando la capacidad de acomodación gástrica (Janssen et al., 2003; Lee et al., 2011) y por tanto reduciría la sensación de plenitud y saciedad, facilitando el incremento de la ingesta.
3. Siguiendo con esta línea de razonamiento se podría hipotetizar que a nivel de los esfínteres, por ejemplo el cardias, la distensión facilitaría los procesos de reflujo y consiguiente pirosis, una vez complicado y cronicada esta afectación del cuadro de ERGE.

Nos permitiría explicar el efecto antiemético (Okada et al., 1994; Hasler et al., 1999) y prokinético (Pan et al., 1994) de los antagonistas 5-HT_{1A} y el efecto antidiarréico (Asagarasu et al., 2010) de los agonistas 5-HT_{1A}.

Podríamos añadir que el efecto inhibitor de la fibra muscular lisa gastrointestinal y por tanto de la motilidad gastrointestinal podría ser:

1. Efecto directo de la activación de los receptores 5-HT_{1A},
2. Y también podrían estar implicados en este efecto:
 - a. la existencia de cooperatividad positiva o de sinergismo con los receptores opioides μ (Kaneko et al., 2010), D₂ (Kaneko et al., 2010) y GABA_B (Kaneko et al., 2010),
 - b. la liberación de óxido nítrico (Desai et al., 1991; Coulie et al., 1999),
 - c. la modulación vagal (Janssen et al., 2003).

Consideramos que el incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{1A} se relaciona con la existencia de alteraciones gastrointestinales porque la regulación al alta de estos receptores ocurre sobre todo, en los pacientes obesos con síntomas digestivos, ERGE+pirosis+ regurgitación+dispepsia, frente a los obesos sin este tipo de sintomatología y los controles cancerosos (tabla 38 y figura 19).

Una pregunta que consideramos de gran interés es, ¿la regulación al alta de los receptores 5-HT_{1A} es una consecuencia de la obesidad o podría ser una de las causas?

En este sentido si la regulación al alta de los receptores 5-HT_{1A} fuera anterior a la obesidad, la falta de sensación de saciedad y plenitud a nivel gástrico facilitaría el incremento de la ingesta y la ralentización de la motilidad intestinal favorecería los fenómenos de digestión y absorción de nutrientes y por tanto, el incremento del peso. Pero en contra de esta posibilidad está el menor incremento de la densidad de los receptores 5-HT_{1A} observada en nuestra población de obesos sin alteraciones digestivas.

Y si la regulación a la alta de los receptores 5-HT_{1A} fuera posterior o consecuencia de la obesidad, cabría esperar que los mayores IMC en los obesos coincidieran con la mayor regulación al alta de los receptores 5-HT_{1A}, pero no hemos observado este hecho en nuestra población de obesos.

Consideramos por tanto que si bien hemos conseguido establecer una relación entre la regulación a la alta de los receptores 5-HT_{1A} y la existencia de síntomas gástricos en nuestros pacientes con obesidad mórbida, este trabajo ha abierto nuevas líneas de estudio y deja planteadas cuestiones a resolver en futuros trabajos.

5.3. Limitaciones del estudio

Aunque pensamos que los resultados obtenidos son fiables, consideramos que son varias las limitaciones de este estudio.

1. No haber podido conseguir, obviamente, muestras de pacientes sanos con los que poder realizar una comparación más fiable.
2. El corto tamaño muestral.
3. No haber podido realizar una caracterización de los receptores 5-HT_{1A} categorizado por tipos de fibra muscular lisa y utilizando también experimentos de cinética y de competición.
4. La pérdida de datos en las historias conforme se prolongaba el tiempo de seguimiento.
5. No haber podido determinar la evolución de la incidencia de sintomatología digestiva a lo largo del seguimiento en relación con la normalización de IMC.

5.4. Posibilidades de futuro

Nuestro grupo planea como posibilidades inmediatas de continuación de este trabajo:

1. Completar la caracterización de los receptores 5-HT_{1A} en fibra muscular lisa gastrointestinal y en mucosa gastrointestinal.
2. Ampliar el conocimiento de estos receptores mediante experimentos de tipo funcional centrándonos en los estudios de órgano aislado.
3. Determinar la evolución de la incidencia de sintomatología digestiva a lo largo del seguimiento en relación con la normalización de IMC.
4. Ampliar el seguimiento de nuestros pacientes en relación con la normalización del peso y normalización de parámetros de control, y búsqueda de factores de riesgo y de indicadores de ausencia de normalización.

Son precisos estudios futuros para determinar con exactitud el papel de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} en el desarrollo de alteraciones gastrointestinales en los pacientes con obesidad mórbida.

6. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones.

Primer objetivo. Determinar las características generales y de la función gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

1. La población de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en nuestro medio se caracteriza por ser mujer (un 69%), de edad media 40 años, carentes de antecedentes personales de patología relevantes, con pesos preoperatorio medios de 132 kg e índice de masa corporal de 49 kg/m² y del tipo gran comedor.
2. Mayoritariamente (un 65,8%) presentaron comorbilidades como hipertensión arterial (45,2%), diabetes mellitus (21,4%), apnea del sueño (15,5%), osteoartrosis (11%) e hipotiroidismo (6,5%).
3. Nuestros pacientes fueron sometidos a anestesia de tipo general, e intervenidos mediante by-pass gástrico proximal laparoscópico (un 57,4%) y laparoscopia con banda gástrica ajustable (un 42,6%), con un tiempo medio de intervención de 1,85 horas, y una estancia media hospitalaria de 4 días.
4. Las complicaciones periquirúrgicas y que requirieron el reingreso de los pacientes (un 9%) fueron escasas y del tipo atelectasias (2,5%), sangrado por el drenaje (1,9%) y fístula postoperatoria (1,3%). Las complicaciones durante el primer mes de seguimiento fueron de tipo infeccioso y relacionadas con la herida y afectaron a una cuarta parte de los pacientes. Las complicaciones se redujeron progresivamente pasando de un 26,5% en el primer mes a un 19,3% al final del primer año de seguimiento. Al año de seguimiento las complicaciones fueron la inclusión de la banda y el desarrollo de anemia.

5. El by-pass gástrico proximal laparoscópico presentó mejores resultados que la banda gástrica ajustable laparoscópica:

5.1.Reduciendo en mayor proporción el índice de masa corporal.

5.2.Consiguiendo un mejor control de los parámetros de control físico y analítico, sobre todo al año de seguimiento y en relación con las cifras de hemoglobina glicosilada (reducción del 42,3%), albúmina (reducción del 32,4%), triglicéridos (reducción del 27,7%), y valores de presión arterial sistólica (reducción del 8,39%).

6. La sintomatología digestiva se registró en más de la mitad (un 58,4%) de los pacientes con obesidad mórbida, siendo del tipo de dispepsia (33,9%), pirosis (24%), regurgitación (17,5%) y ERGE (10,2%). La proporción de pacientes que presentó el evento adverso combinado ERGE+pirosis+regurgitación fue de un 51,7%.

Segundo objetivo. Caracterizar los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica comparándolos con un grupo de control integrado por pacientes sin sintomatología gastrointestinal y sometidos a resección gastrointestinal por patología tumoral a dicho nivel.

7. La sintomatología gastrointestinal del tipo dispepsia, reflujo, pirosis y enfermedad por reflujo gastroesofágico asociados con la obesidad mórbida podría estar relacionada con la regulación a la alta de los receptores 5-HT_{1A} de la fibra muscular lisa gastrointestinal.

7. DICCIONARIO DE SIGLAS

Sigla	Significado
AgRP	Proteína rel. con Agouti
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ARN	Ácido ribonucleic
BG-L	Banda gástrica – laparoscópica
BP-GL	Bypass gástrico- laparoscópico
CC	Circunferencia de cintura aislada
CCK	Colecistoquinina
CD	Cruce duodenal
CDC	Centers for Disease Control
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DBPSG	Derivación biliopancreática laparoscópica sin gastrectomía
DBP-SG	Derivación biliopancreática laparoscópica sin gastrectomía
DDP	Dipeptidildipeptidasa
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DM	Diabetes mellitus
DRECE	Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España
ERGE	Enfermedad pore reflujo gastroesofágico
FDA	Food and Drugs administration
FML-GI	Fibra muscular lisa gastrointestinal
FSH	Hormona folículo estimulante
GABA	Gabapentina
GIP	Péptido inhibidor gástrico
GLP	Glucagón like peptide
GT	Gastroplastia tubular
GVA	Gastroplastia vertical anillada
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HDL	High Density Lipoprotein
HIDA	Hepatic Imido Diacetic Acid
HIAA	Hidroxiindolacético
HOMA	Homeostatic Model Assessment- insulin resistance
HT	Hidroxitriptamina
HTA	Hipertensión arterial
IMAO	Inhibidor de la monoaminoxidasa
IMC	Índice de masa corporal
IVUS	Intravascular ultrasound
LDL	Low Density Lipoprotein
MCH	Hormona concentradora de melanina
MSH	Melanocyte stimulating hormone
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIDDK	Instituto de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Hepáticas
NIH	National Institute of Health

NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEP	Pérdida del exceso de peso
PPAR-gamma	Peroxisome proliferator activated receptor
PTH	Paratohormona
PYY	Péptido YY
RCC	Relación circunferencia cintura/circunferencia cadera
RMN	Resonancia magnética nuclear.
SECO	Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
SEEDO	Sociedad española para el estudio de la obesidad
SHBG	Sex hormon binding globulin
SNE	Sistema nervioso entérico
STRADIVARIUS	Strategy To Reduce Atherosclerosis Development In Volving Administration of Rimonabant-the Intravascular Ultrasound Study
TC	Tomografía computarizada
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSH	Tirotropina
UCP-1	Uncoupling protein 1- termogenina
WHO	World Health Organization

8. BIBLIOGRAFIA

- Adami G, Cordera R, Marinari G, Lamerini G, Andraghetti G, Scopinaro N. Plasma ghrelin levels in short term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13:889-892.
- Agencia española del medicamento y productos sanitarios 2011. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm
- Agencia española del medicamento y productos sanitarios 2008. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2008-12.pdf
- Aguirre V, Stylopoulos N, Grinbaum R, Kaplan L. An Endoluminal Sleeve induces substantial weight loss and normalizes Glucosa homeostasis in rats with Diet-Induced Obesity. *Obesity* 2008; 16: 2585–2592.
- Ajani UA, Loufo PA, Gaziano JM, Lee IM, Spelsberg A, Buring JE, Willet WC, Manson JE. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 731-9.
- Albala C, Perez F, Santos JL, Yanez M, Arroyo P, Diaz J, Diaz E. Relationship between leptin and insulin blood levels in obese and lean Chilean women. *Rev Med Chil* 2000; 128(2):154-161.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome –a new worldwide difinition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Ali M, Fuller W, Choi M et al. Bariatric surgical outcomes. *Surg Clin N Am* 2005;(85): 835-852.
- Almeida S, Savassi P, Dias M, Rios V, da Silva R, Costa M, Haueisen M, Savassi A. Roux-en-Y Gastric Bypass Improves the Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) of Morbid Obesity. *Obes Surg* 2006. 16 (3): 270-278.
- Almogi G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high risk superobese patient. *Obes Surg* 2004; 14: 492-497.
- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin* 2003; 120: 172-4.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Obesity. *Gastroenterology* 2002; 123:879.
- Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(1):39-46.
- Angrisani L, et al. 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.

- Angrisani L, Furbetta F, Doldi SB, et al. Results of the Italian Multicenter study on 239 super obese patients treated by adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2002; 12: 846-850.
- Angus LD, Cottan DR y cols. DRG costs and reimbursement following R en Y GBP: an economical appraisal. *Obes Surg* 2003; 13 (4): 591-5.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Muñoz M. Perfil nutricional de los ancianos institucionalizados en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). Libro blanco de la alimentación del anciano en España. Madrid: Panamericana; 2004.
- Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem LI, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M, et al. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutrition* 2001; 55: 430-5.
- Aranceta J, Serra Majem LL, Foz-Sala M, Moreno Estaban B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 460-6.
- Asagarasu A, Matsui T, Hayashi H, Tamaoki S, Yamauchi Y, Minato K, Sato M. Discovery of a Novel 5-HT₃ Antagonist/5-HT_{1A} Agonist 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-{4-[4-(quinolin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl}quinazolin-4(3H)-one (TZB-30878) as an Orally Bioavailable Agent for Irritable Bowel Syndrome. *J. Med. Chem* 2010; 53, 7549-7563.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin-resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 101-6.
- Ashley D, Coscina D and Anderson GH. Selective decrease in protein intake following brain serotonin depletion. *Life-Science* 1977; 24: 973-984.
- Astrup A, Breum L, Toubro S, et al. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:269-277.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Gonatakis ES, Symeonidis AN, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METSGREECE multicentre study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1691-1701.
- Azpiroz F, Malagelada JR. Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension. *Am J Physiol* 1984;247(3 Pt 1):G265-72.
- Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Wagner A, Thornton L, Hoge J, Ziolko SK, Becker CR, McConaha CW and Kaye WH. Exaggerated 5-HT_{1A} but Normal 5-HT_{2A} Receptor Activity in Individuals Ill with Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1090-1099.
- Baker RS, Foote J, Kemmeter P, et al. The science of stapling and leaks. *Obes Surg* 2004; 14: 1290-8.
- Baldwin BA and de la Riva C. Effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT on operant feeding in pigs. *Physiology & Behavior* 1995; 58 (3): 611-613.

- Baltasar A, Bou R, Bengoechea M, Serra C, Pérez N. Mil operaciones bariátricas. *Cir Esp* 2006; 79: 349-55.
- Baltasar A, Bou R, Miró J, Bengoechea M, Serra C, Pérez N. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: Technique and initial experience. *Obes Surg* 2002; 12: 245-8.
- Baltasar A, Bou R, Miró J, Pérez N. Cruce duodenal por laparoscopia en el tratamiento de la obesidad mórbida: Técnica y estudio preliminar. *Cir Esp* 2001; 70:102-4.
- Baltasar A, del Río J, Bengoechea M, Serra C, Pérez N. Cirugía híbrida bariátrica: cruce duodenal en la derivación biliopancreática. *Cir Esp* 1996; 59: 483-6.
- Baltasar A. Laparoscopic sleeve gastrectomy: A multipurpose bariatric operation. *Obes Surg* 2005; 15:1124-1128.
- Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48:94-98.
- Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost G, Ghatei M, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med* 2003; 349:941-948.
- Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso JA, Serra-Magem L. Factores de riesgo cardiovascular en el sobrepeso y la obesidad: variaciones tras tratamiento de pérdida ponderal. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 485-91.
- Baxter GS, Murphy OE, Blackburn TP. Further characterization of 5-hydroxytryptamine receptors (putative 5-HT_{2B}) in rat stomach fundus longitudinal muscle. *Br J Pharmacol* 1994; 112:323-331.
- Bays HE. Current and investigational anti-obesity agents and obesity therapeutic target targets. *Obesity Research* 2004; 12 (8): 1197-1211.
- Bellido I, Gomez A, Lopez-Arquillos C, Tinaone F, Beato L y Sanchez de la Cuesta F. Low-weight anorexia nervosa is related with a reduced 5-HT_{1A} receptor bound in platelet membranes. www.PA2online.org/abstracts/vol3Issue4abst154P.pdd, 2005
- Bellido I, Ruiz M, Gallego JL, Bellido MV and Gomez-Luque A. Morbid obesity-associated gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia may be related with a gastrointestinal smooth muscle 5-HT_{1A} receptors-like increased Bmax. *PA2 online* <http://www.pA2online.org/abstracts/vol7Issue2abst067P.pdf>, 2009.
- Berrios X, Jadue L, Pierot M. Lipid profile in the adult population of the metropolitan area. *Rev Med Chil* 1992; 120(3):331-333.
- Berrios X. Las enfermedades crónicas del adulto y sus factores de riesgo: un ejemplo de investigación epidemiológica. *Bol Esc Med* 1994; 1(23): 73-79.
- Bertaccini, G. Tissue 5 hydroxytryptamine and urinary 5- hydroxy indoleacetic acid after partial or total removal of the gastrointestinal tract in the rat. *J Physio (Lond)* 1960;153: 239-49.
- Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Cur Topics Med Chem* 2003; 3: 885-897.

- Björntorp P. International Textbook of Obesity. Wiley, Chichester, pp. 3-23, 101-113, 2001.
- Blackberry I, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Steen B, Lukito W, Horie Y. Body mass index is not a significant predictor of survival amongst older people. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13 (Suppl): S137.
- Blanco Engert R, Wiener S, Pomhoff I, Matkowitz R, Weiner RA. Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding, using the lap band and the Heliogast band: A prospective randomized study. *Obes Surg* 2003; 13: 776-9.
- Blundell J. The psychobiological approach to appetite and body weight. En: Fairburn CG y Brownell K (directores). *Eating disorders and obesity*. Guilford, Nueva York, 1995.
- Blundell JE, Hill JA. Nutrition, serotonin and appetite: case study in the evolution of a scientific idea. *Appetite* 1987, 8: 183-194.
- Blundell JE: Serotonin and the biology of feeding, *Am jclin nutr*, 1992; 55:155S-159.
- Bockaert J et al: The 5-HT₄ receptor: a place in the sun, *Trends pharmacol sci* 1992; 13(4): 141-145. p501
- Boeckxstaens GE, Tytgat GN, Wajs E, van Nueten L, DE Ridder F, Meulemans A, Tack J. The influence of the novel 5-HT_{1A} agonist R137696 on the proximal stomach function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:919-926.
- Boletín Terapéutico Andaluz. Ciproheptadina y hormona del crecimiento en niños Programa del Servicio Andaluz de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública. Junta de Andalucía. Volumen 10 (5): 1-2, 1994.
- Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Heurich R, Lichtblau H, Shaposhnik Z, Daniewska I, Blackburn TP, Branchek TA, Gerald C, Vaysse PJ, Forray C. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nature Medicine* 2002; 8 (8): 825-830.
- Boutin P, Dina C, Vasseur F, Dubois S, Corset L, Seron K, Bekris L, Cabellon J, Neve B, Vasseur-Delannoy V, Chikri M, Charles MA, Clement K, Lernmark A, Froguel P. GAD2 on chromosome 10p 12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biology* 2003; 1(3):E68.
- Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 31-40.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6):1157-1173.
- Bray GA, York DA. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 95-117.
- Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997;12 Suppl 1:26-32f.
- Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. Publicación electrónica. 1998.

- Bray GA. Drug treatment of obesity. *Endocrinology*, 1999; 13(1): 131-148.
- Bray GA. In defense of a body mass index of 25 as the cut-off point for defining overweight. *Obes Res* 1998; 6(6):461-462.
- Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* 1998;352 (9123):160-161.
- Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity, *JAMA* 2002;288: 2793-2796.
- Brown M, Bing C, King P, Pickavance L, Heal D, Wilding J, et al. Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats independently of hypothalamic neuropeptide Y. *Br J Pharmacol* 2001; 132:1898-1904.
- Buchheit KH, Buhl T. Stimulant effects of 5-hydroxytryptamine on guinea pig stomach preparations in vitro. *Eur J Pharmacol* 1994;262:91-97.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A sistematic review and meta analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724.
- Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002 Oct;12(5):705-17
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen M, Pories W, Bantle J, Sledge I. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Med* 2009;122, 248-256.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-32.
- Buchwald H. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third party payers. *J Am Coll Surg* 2005; 200(4): 593-604.
- Buchwald H. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals and third party payers. 2004 ASBS Consensus Conference. *Surg Obes Rel Dis* 2005; 1: 371-381.
- Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002 Mar;194(3):367-75
- Bulbring, E; Crema, A. Observations concerning the action of 5 Hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *Br J Pharmacol* 1958;13: 44-57.
- Campfield LA, Smith JF, Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 1998; 280: 1383-1387.
- Carai MAM, Colombo G, Gessa GL. Rimonobant: The first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sciences* 2005; 77 (19): 2339-2350.
- Carrasco F. Obesidad: Aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Med Chile* 1997; 125:283-289.
- Casado A, Rodriguez VM, Portillo MP, Macarulla MT, Abecia LC, Echevarria E, et al. Sibutramine decreases body weight gain and increases energy expenditure in obese Zucker rats without changes. *Rev Cubana Endocrinol* 2002;13(1):29-34.

- Chan CB, Buchan AM, Green KA, Pederson RA. The effect of jejunoileal bypass (JIB) in the obese Zucker rat on a sub-group of enteroendocrine cells. *Int J Obes* 1987;11(3):285-93
- Chaouloff F, Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia of the genetically obese (fa/fa) rat is decreased by a low dose of the 5-HT_{1a} receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Eur J Pharmacol* 1988; 147: 111-118.
- Chapman AE, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. *Surgery* 2004;135:326–351
- Chen B, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Wachtel MS, Linos D, Frezza EE. Reinforcement does not necessarily reduce the rate of staple line leaks after sleeve gastrectomy. A review of the literature and clinical experiences *Obes Surg* 2009;19(2):166-72.
- Chen, JX; Pan, H; Rothman, TP. et al. Guinea pig 5 - Ht transporter: cloning, expression, distribution, and function in intestinal sensory reception. *Am J Physiol* 1998; 275: 433-48.
- Chinchilla A. Anorexia y Bulimia Nerviosas. *Ergon* 1994.
- Clapham JC, Arch JRS, Tadayyon M. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacology and Therapeutics* 2001; 89: 81-121, 2001.
- Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22–34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:195–197.
- Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3.
- Colquitt J, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4(4):CD003641
- Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ, et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1487-1495.
- Connolly HM, Mc Goon MD. Obesity drugs and the heart. *Current Problems in Cardiology* 1999; 24: 745-792.
- Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holouer S, Bonomani G, Ramanathan R, Shauer P. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight loss procedure for high risk patients with morbid obesity. *Surg End* 2006; 20(6):859-63.
- Coulie B, Tack J, Sifrim D, Andrioli A and Janssens J. Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-HT₁ receptor-mediated relaxation of gastric fundus. *Am J Physiol* 1999; 276:G373-377.
- Cremonini F, Locke GR^{3rd}, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:987-994.
- Csendes A, Burdiles P, Papapietro K, Diaz JC, Maluenda F, Burgos A, Rojas J. Results of Gastric Bypass Plus Resection of the Distal Excluded Gastric Segment in Patients With Morbid Obesity. *J Gastrointest Surg* 2005;9:121-131.

- Cunneen SA. Review of meta-analytic comparisons of bariatric surgery with a focus on laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(3 Suppl):S47-55.
- Currie PJ, Braver M, Mirza A and Sricharoon K. Sex differences in the reversal of fluoxetine-induced anorexia following raphe injections of 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology* 2003; 172: 359-364.
- Currie PJ, Coscina DV and Fletcher PJ. Reversal of fenfluramine and fluoxetine anorexia by 8-OH-DPAT is attenuated following raphe injection of 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Research* 1998; 800: 62-68.
- Da Silva RA, Da Silva ASS, Poffo MJ, Ribas DC, Serralvo Faria M, Marino-Neto J and Paschoalini MA. Feeding behavior after metergoline or GR-46611 injections into the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the pigeon. *Behavioural Brain Research* 2007; 179: 248-257.
- Da Silva RA, Tomazoni de Oliveira S, Hackl LPN, Spilere CI, Serralvo Faria M, Marino-Neto J, Paschoalini MA. Ingestive behaviors and metabolic fuels after central injections of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D/1B} receptors agonists in the pigeon. *Brain Research* 2004; 1026: 275-283.
- Dabire H, Cherqui C, Safar M, Schmitt H. Haemodynamic aspects and serotonin, *Clin Physiol Biochem* 1990; 8(suppl 3):56-63.
- Darga LL, Carroll L, Botsford SJ, Lucas CP. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:321-5
- Dargent J. Isolated Food Intolerance After Adjustable Gastric Banding: A Major Cause of Long-Term Band Removal. *Obes Surg* 2008;18:829-832.
- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-242.
- De Gobbia JIF, Barbosa SP, De Luca LA, Thunhorstb RL, Johnsonb AK, Menania JV. Activation of serotonergic 5-HT_{1A} receptors in the lateral parabrachial nucleus increases NaCl intake. *Brain Research* 2005; 1066: 1-9.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
- Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people (ed.). *Obes Surg* 2003; 13: 329-30.
- Del Castillo Déjardin D, Sabench Perefferrer F, Hernández González M, Blanco Blasco S, Abelló Sala M. The evolution of experimental surgery in the field of morbid obesity. *Obes Surg* 2004 Oct;14(9):1263-72.
- Delesalle C, van Acker N, Claes P, Deprez P, de Smet I, Dewulf J, Lefebvre RA. Contractile effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the equine jejunum circular muscle: functional and immunohistochemical identification of a 5-HT_{1A}-like receptor. *Equine Vet J* 2008; 40(4):313-20.

- Delgado-Aros S, Locke GR^{3rd}, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, Melton LJ^{3rd}. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1801-1806.
- Desai KM, Sessa WC and Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991; 351:477-479.
- Despres JP, Golay A, Sjostrom L, for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
- Di Lorenzo N, Furbetta F, Favretti F, Segato G, De Luca M, Micheletto G, Zappa M, De Meis P, Lattuada E, Paganelli M, Lucchese M, Basso N, Capizzi FD, Di Cosmo L, Mancuso V, Civitelli S, Gardinazzi A, Giardiello C, Veneziani A, Boni M, Borrelli V, Schettino A, Forestieri P, Pilone V, Camperchioli I, Lorenzo M. Laparoscopic adjustable gastric banding via pars flaccida versus perigastric positioning: technique, complications, and results in 2,549 patients. *Surg Endosc*. 2010;24(7):1519-1523.
- Dietz WH, Robinson TN. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2100-9.
- Distrutti E, Azpiroz F, Soldevilla A, Malagelada JR. Gastric wall tension determines perception of gastric distention. *Gastroenterology* 1999;116:1035-1042.
- Dourish CT, Kennett GA, Curzon G. Effects of the putative 5-HT_{1A} agonists Buspirone and Isapirone and of the putative 5-HT_{1B} agonists RU-24969 and Quizapine on food intake in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)* 1986; 89: S12.
- Dourish CT. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? *Obes Res*. 1995;3 Suppl 4:449S-462S.
- Dullo AG, Miller DS. Aspirin as a promoter of ephedrine induced thermogenesis: potential use in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 564-9
- Ebenezer IS, Arkle MJ, Tite RM. 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin inhibits food intake in fasted rats by an action at 5-HT_{1A} receptors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007; 29(4):269-72.
- Ebenezer IS, Surujbally A. The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on food intake in non-deprived C57BL6 mice. *European Journal of Pharmacology* 2007; 559: 184-188.
- Ebenezer IS, Vellucci SV and Parrott RF. The differential effects of intravenously administered 8-OH-DPAT on operant food intake in satiated and food-deprived pigs are mediated by central 5-HT_{1A} receptors. *Physiology & Behavior* 2001; 73: 223-227.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- Eid I, Birch DW, Sharma AM, Sherman V, Karmali S. Complications associated with adjustable gastric banding for morbid obesity: a surgeon's guides. *Can J Surg*. 2011;54(1):61-66.
- Elia M. Obesity in the elderly. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl. 4): 244S-8S.

- Elsevier Science Publishers (Ed): Tips Receptor Nomenclature Supplement 1993. Elsevier Trends J, 1993, 21-22.
- Espramer, V; Testini, A. Observations on the release and turnover rate of 5 - hydroxytryptamine in the gastrointestinal tract. J. Pharm Pharmacol 1959;11:618-23.
- 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.
- Farrell TM et al. Clinical application of laparoscopic bariatric Surgery: an evidence-based review. Surg Endosc 2009; 23:930-49
- Fielding GA, Ren CJ. Laparoscopic adjustable gastric band. Surg Clin N Am 2005; 85:129-140.
- Fierabracci P, Pinchera A, Martinelli S, Scartabelli G, Salvetti G, Giannetti M, Pucci A, Galli G, Ricco I, Querci G, Rago T, Di Salvo C, Anselmino M, Vitti P, Santini F. Prevalence of endocrine diseases in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery: beyond diabetes Obes Surg. 2011;21(1):54-60.
- Fobi M. The Fobi pouch operation for obesity. Booklet. Quebec, 13th Annual Meeting ASBS, 1996.
- Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry Developing Products for Weight Management, 14th February 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/7544dft.pdf>.
- 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: 356-59.
- Forga L, Petrina E, Barbería JJ. Complicaciones de la obesidad. ANALES Sis San Navarra 2002; 25(Supl.1): 117-126.
- Formiguera X. Aspectos generales del tratamiento de la obesidad. En: Fog M, Formiguera X (ed.). Obesidad. Madrid: Harcourt Brace de España S.A. 1998; pp:121-129.
- Frazer A, Maayani S, Wolfe BB: Subtypes of receptors for serotonin, Annu rev pharmacol toxicol 1990;30:307-348.
- Fu J, Oveisi F, Gaetani S, Lin E, Piomeli D. Oleoylethanolamide, an endogenous PPAR- α agonist, lowers body weight and hyperlipidemia in obese rats. Neuropharmacology 2005; 48 (8): 1147-1153.
- Fuchs FD, Wannmacher L: Farmacología Clínica y Fundamentos de Terapéutica Racional. 2a. Ed. Guanabara; Koogan, 1992, 89-90.
- Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. J Gastroenterol 2009;44(6):518-34.
- Furness, JB; Costa, M. The enteric nervous system. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1987.

- Gagner M, Matteotti R. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 141-149.
- Gale JD. Serotonergic mediation of vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 Suppl 1:S22-28
- Galicía M, Simal A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud* 2002; 26 (5): 117-127.
- García Caballero. Estimulador gástrico implantable (marcapasos gástrico). En: Martín A, Díez del Val, I. *Cirugía de la obesidad mórbida. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos*. Arán ediciones 2007; 33: 297-300.
- García-Lorda P, Bulló M, Balanzà R, Salas-Salvadó J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 2006; 30: 468-74.
- García-Lorda P, Hernandez M, Blanco JS, et al. Seguimiento postoperatorio de la obesidad mórbida: aspectos quirúrgicos y nutricionales. *Cir Esp* 2004; 75(5):305-11.
- Gershon, MD. Review article: Roles played by 5 hydroxytyptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ter* 1999;13: 15-30.
- Gershon, MD; Tanvir, H. Release of endogenous 5- Hydroxy- Triptamina from resting and stimulated enteric neurons. *Neuroscience* 1981; 6: 2277-86.
- Glatt D, Sorenson T. Metabolic and bariatric surgery for obesity: a review. *South Dakota Medicin* 2011;Spec No:57-62.
- Glaxo Laboratory, Ondansetron, Technical monograph, 1992.
- Goethals I, Vervaet M, Audenaert K, Van de Wiele C, Ham H, Vandecapelle M, Slegers G, Dierckx R, van Heeringen C. Comparison of Cortical 5-HT_{2A} Receptor Binding in Bulimia Nervosa Patients and Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1916-1918.
- Golberg, S. G. Eckert, D. E. Halmi, K. A. Effects of ciproheptadine on symptoms and attitudes in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 30: 1083.
- Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-415.
- Gomis Barbará R. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48 (2): 63-65.
- Gonzalez R, Lin E, Mattar SG, Venkatesh KR, Smith CD. Gastric bypass for morbid obesity in patients 50 years or older: Is laparoscopic technique safer? *Am Surg* 2003; 69: 547-553.
- Gonzalez R, Nelson LG, Gallagher SF, et al. Anastomotic leaks after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1299-1307.
- Goodfellow VS, Saunders J. The melanocortin system and its role in obesity and cachexia. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2003; 3: 855-883.
- Greenway S, Greenway F, Klein S. Effects of obesity surgery on non insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Surg* 2002;137:1109-1117.

- Grignaschi G, Mantelli B, Samanin R. The hypophagic effect of restraint stress in rats can be mediated by 5-HT₂ receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neurosci Lett* 1993;152 (1-2): 103-106.
- Grossman BM, Hobbs JK, Edwards GL, Martin RJ. Dietary fat type influences protein consumption in rats given 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino)tetralin. *Physiol Behav* 1998; 63(5):745-750.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
- Guisado JA, Vaz FJ, Alarcón J, Béjar A, Casado M, Rubio MA. Psicopatología en pacientes con obesidad mórbida postcirugía gástrica. *Rev Cubana Endocrinol* 2002;13(1):29-34
- Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-715.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 457-460.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de crecimiento continuado. *MedClin (Barc)* 2005; 124:196-197.
- Gutzwiller J-P, Degen L, Heuss L, Beglinger C. Glucagon like peptide (GLP-1) and eating. *Physiology and Behaviour* 2004; 82 (1): 17-19.
- Hainaux B, Agneessens E, Rubesova E, Muls V, Gaudissart Q, Moschopoulos C, Cadiere GB. Intra gastric band erosion after laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: Imaging characteristics of an underreported complication. *AJR* 2005; 184: 109-12.
- Halford JC, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkham TC, Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(5):255-269.
- Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67(1):27-55.
- Halford JC. Pharmacology of appetite suppression: implication for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2001; 2(4):353-370.
- Halford JCG, Wanninayake SCD and Blundell JE. Behavioral Satiety Sequence (BSS) for the Diagnosis of Drug Action on Food Intake. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1998;61(2):159-168.
- Hasler WL. Serotonin receptor physiology: relation to emesis. *Dig Dis Sci* 1999;44(8 Suppl):108S-113S.

- Heal DJ, Smith SL, Fisas A, Codony X, Buschmann H. Selective 5-HT₆ receptor ligands: progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):207-231.
- Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000; 20: 270-279.
- Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 16: 1194-203.
- Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8: 267-82.
- Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG Jr, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut [with discussion]? *Ann Surg* 1998;227:637–644
- Higa K, Boone K, Arteaga González I, López-Tomassetti Fernández E. Mesenteric closure in laparoscopic gastric bypass: surgical technique and literature review. *Cir Esp* 2007;82(2):77-88.
- Higa KD, Boone KD, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux en Y gastric bypass: 1040 patients—What have we learned? *Obes Surg* 2000; 10: 509-513.
- Hillebrand JJG, De Wied D, Adan RAH. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-2306.
- Hirst WD. Differences in the central nervous system distribution and pharmacology of the mouse 5-hydroxytryptamine-6-receptor compared with rat and human receptors investigated by radioligand binding, site-directed mutagenesis, and molecular modeling. *Molecular Pharmacology* 2003; 64: 1295-1308.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533-554.
- Hutson PH, Dourish CT and Curzon G. Neurochemical and behavioural evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. *Eur J Pharmacol* 1986. 129: 347-352.
- Ikramuddin S, Buchwald H. How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome. *Br J Surg* 2011; doi: 10.1002/bjs.7652.
- Imaz I, Martínez C, García E et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta analysis. *Obes Surg* 2008; 18: 841-6.
- Inge TH, Miyano G, Bean J, Helmrath M, Courcoulas A, Harmon CM, Chen MK, Wilson K, Daniels SR, Garcia VF, Brandt ML, Dolan LM. Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):214-22.
- Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(4):270-279.
- Jacobs M, Bisland W, Gomez E, Plasencia G et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a retrospective review of 1 and 2 years results. *Surg Endosc* 2009: DOI 10.1007/s00464-009-0619-8

- Jadue L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P, Espejo F, Peruga A. Risk factors for non communicable diseases: methods and global results of the CARMEN program basal survey. *Rev Med Chil* 1999;127(8):1004-1013.
- James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2119-2125.
- Jan JC, Hong D, Pereira N, Patterson EJ. Laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: A single institution comparison study of early results. *J Gastrointest Surg* 2005;9:30-45.
- Janssen P, Prins NH, Meulemans AL, Lefevre RA. Smooth muscle 5-HT(2A) receptors mediating contraction of porcine isolated proximal stomach strips. *Br J Pharmacol* 2002;137:1217-1224.
- Janssen P, Prins NH, Moreaux B, Meulemans AL, Lefebvre RA. In vivo characterization of 5-HT1A receptor-mediated gastric relaxation in conscious dogs. *British Journal of Pharmacology* 2003;140:913-920.
- Jimerson DC, Lesem MD, Kaye WH, Hegg AP, Brewerton TD. Eating disorders and depression: is there a serotonin connection? *Biol Psychiatry* 1988; 28(5): 443-454.
- Junta de Andalucía. Asistencia sanitaria a los pacientes con: Obesidad mórbida-Cirugía bariátrica. Servicio de Protocolos Asistenciales. Consejería de Salud, Junta de Andalucía 2005.
- Kaneko K, Iwasaki M, Yoshikawa M, Ohinata K. Orally administered soymorphins, soy-derived opioid peptides, suppress feeding and intestinal transit via gut mu(1)-receptor coupled to 5-HT(1A), D(2), and GABA(B) systems. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299(3): G799-805.
- Karamanakis SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight Loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial Ghrelin and Peptide-YY Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: A Prospective, Double Blind Study. *Ann Surg* 2008; 247(3):401-407
- Katzung, BG: *Farmacología Básica y Clínica*. 4a. Ed. México: El Manual Moderno, 1991, pp213-221.
- Kaur G, Kulkarni ShK. Investigations on possible serotonergic involvement in effects of OB-200G (polyherbal preparation) on food intake in female mice. *Eur J Nutr* 2001;40:127-133.
- Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov KH, Weise J, Deep D. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;49(7):644-652.
- Kendrick ML, Houghton SG. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus* 2006;19(2):57-63.
- Kim WW, et al Laparoscopic vs open biliopancreatic diversion with duodenal switch: a comparative study. *J Gastrointest Surg* 2003;7:552-557.

- Koizumi H MH, Suzuki S, Hirata M, and Sunaga M. Thirteen-week oral toxicity study on HSR-803 with 4-week recovery test in dogs. *Preclin Rep Cent Inst Exp Anim* 1992; 18:65-85.
- Kordik CP, Reitz AB. Pharmacological treatment of obesity: therapeutic strategies. *Journal of Medicinal Chemistry* 1999;42(2):181-201.
- Kral JG, Brolin RE, Buchwald H, Pories WJ, Sarr MG, Sugerman HJ, Wolfe BM. Research considerations in obesity surgery. *Obes Res* 2002;10(1):63-64
- Kral JG, Näslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(8):574-83.
- Kral JG. Surgery for obesity. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17(2):154-161.
- Kreitz K, Rovito PF. Laparoscopic Roux en Y Gastric bypass in the Megaobese. *Arch Surg* 2003;138:707-709.
- Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000;47:26-29.
- Langer F, Reza M, Bohdjalian A, Felberbauer F, Zacherl J, Wenzl E, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Sleeve gastrectomy and gastric banding: Effects on plasma Ghrelin levels. *Obes Surg* 2005;15:1024-1029.
- Larrad A, Sánchez C, de Cuadros PP. Course of metabolic syndrome following the biliopancreatic diversion of Larrad. *Obes Surg* 2004;14:1176-1181.
- Larrad A, Sánchez C. Indicadores de calidad en cirugía bariátrica y criterios de éxito a largo plazo. *Cir Esp* 2004;75(5):301-304.
- Le Roux C, Aylwin S, Batterham R, Borg C, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatey M, Patel A, Bloom S. Gut hormones profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243(1):108-104.
- Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:707-716.
- Lee MGM, Provost DA, Jones DB. Use of fibrin sealant in laparoscopic gastric bypass for the morbidly obese. *Obes Surg* 2004;14:1321-1326.
- Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydroberberine, an Isoquinoline Alkaloid Isolated from *Corydalis Tuber*, Enhances Gastrointestinal Motor Function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011. [Epub ahead of print:<http://jpet.aspetjournals.org/content/early/2011/06/09/jpet.111.182048.long>].
- Leopoldo M, Berardi F, Colabufo NA, Contino M, Lacivita E, Niso M et al. *J Med Chem* 2004;47:6617-6624.
- Levy P, Fried M, Santini F, Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes. *Obes Surg* 2007;17(9):1248-1256
- Lifante JC, Inabnet WB. Early improvement in Type 2 diabetes in obese patients following gastric bypass and bilio-pancreatic diversion: the role of the entero-insular axis. *J Chir* 2008;145(6):549-555.

- Lin X, Braymer HD, Bray GA, York DA. Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci* 1998;63(2):145-153b.
- Lin X, Chavez MR, Bruch RC, Kilroy GE, Simmons LA, Lin L, Braymer HD, Bray GA, York DA. The effects of a high fat diet on leptin mRNA, serum leptin and the response to leptin are not altered in a rat strain susceptible to high fat diet-induced obesity. *J Nutr* 1998;128(10):1606-1613a.
- Lindgarde F. The effect of Orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish multimorbidity study. *J Int Med* 2000;248(3):245-254.
- List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Eng J Med* 2003;348:1160-1163.
- López Arquillos C. Receptores 5-HT_{1A} en plaquetas de pacientes con anorexia. Tesis doctoral. Dirigido por Inmaculada Bellido Estevez. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, 2008.
- López de la Torre M. Complicaciones crónicas de la obesidad. En: Moreno B de, Obesidad. Presente y futuro. Grupo Aula Médica, SA. Madrid, 1997, 145-156.
- Lopez-Alonso VE, Mancilla-Diaz JM, Rito-Domingo M, Gonzalez-Hernandez B, Escartin-Perez RE. The effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor agonists on behavioral satiety sequence in rats. *Neuroscience Letters* 2007;416:285-288.
- Lopez-Arquillos C, Bellido I, Tinaone F, Beato L, Gomez A y Sanchez de la Cuesta F. Reduced platelet membrana of 5-HT_{1A} receptor binding in low-weight anorexia nervosa. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27 Suppl 2:124.
- Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11:1480-1487.
- Lujan JA, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2004;239:433-437.
- Lundgien. Hydroxytryptamine, enterotoxinas, and intestinal fluido secretion. *Gastroenterology* 1998;109:1012.
- Luo SQ, Ransom T, Li ET. Selective increase in carbohydrate intake by rats treated with 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetraline or buspirone. *Life Sci* 1990; 46(23):1643-1648.
- Lynch RJ, Eisenberg D, Bell RL. Metabolic consequences of bariatric surgery. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):659-668.
- MacDonald KG, Long SD, Swenson MS. The gastric bypass; 16 years follow-up. *Obes Surg* 1999; 9:124-129.
- Madan AK. Metabolic surgery: not just weight loss surgery anymore. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(1):18-9.
- Mancilla-Diaz JM, Escartin-Perez RE, Lopez-Alonso VE, Floran-Garduño B and Romano-Camacho JB. Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the hypophagic

- effect of 5-HT on the structure of feeding behaviour. *Med Sci Monit* 11 (3): 74-79, 2005.
- Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willet WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987;257:353-358.
- Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg* 1993;3:29-35.
- Marceau P. Contribution of bariatric surgery to the comprehension of morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:3-10.
- Marescaux J, Stock C, Vasseur M, Raul F, Doffoel M, Grenier JF. Imbalance in brush border enzyme activities as a possible cause of hepatic dysfunction after jejunoileal bypass in the rat. *Eur Surg Res* 1981;13(6):427-37.
- Maric RN, Cheng KK. Body mass and gastroesophageal reflux symptoms. *Gut* 2001; 48:578-579.
- Martikainen T, Pirinen E, Alhava E, et al. Long term results, late complications and quality of life. *Obes Surg* 2004; 14:648-654.
- Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:481-648.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982;117:701-706.
- McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56:1093-1124.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:S109-S184
- Meirelles K, Ahmed T, Culnan DM, Lynch CJ, Lang CH, Cooney RN. Mechanisms of glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, insulinresistant Zucker rat. *Ann Surg* 2009;249 (2):277-85.
- Melo SM, Melo VA, Menezes Filho RS, Alves Júnior AJ. Prevalence and severity of asthma in obese adult candidates for bariatric surgery. *J Bras Pneumol* 2011;37(3):326-333.
- Millan MJ, Seguin L, Honore P, Girardon S and Bervoets K. Pro- and antinociceptive actions of serotonin (5-HT)_{1A} agonists and antagonists in rodents: relationship to algesiometric paradigm. *Behav Brain Res* 1996;73:69-77
- Molenaar EA, Numans ME, van Ameijden EJ, Grobbee DE. Considerable comorbidity in overweight adults: results from the Utrecht Health Project. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(45):2457-2463.
- Monk JS Jr, Dia Nagib N y Sther W. Pharmaceutical savings alter Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg* 2004;14(1):13

- Monteiro MP, Ribeiro AH, Nunes AF, Sousa MM, Monteiro JD, Aguas AP, Cardoso MH. Increase in ghrelin levels after weight loss in obese Zucker rats is prevented by gastric banding. *Obes Surg* 2007;17(12):1599-607.
- Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg* 2007; 246(6):1002-1007.
- Mullins UL, Gianutsos G, Eison AS. Effects of antidepressants on 5HT₇ receptor regulation in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:352-367.
- Mumme DE, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on hemoglobin A1c levels in diabetic patients: a matched-cohort analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(1):4-10.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005;118:51-57.
- Needleman BJ, Happel LH. Bariatric Surgery: Choosing the optimal procedure. *Surg Clin N Am* 2008; 88: 991-1007.
- Nguyen NT, Masoomi H, Magno ChP, et al. Trends in use of bariatric surgery, 2003 – 2008. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 261-266.
- Nguyen NT. Prevention and management of complications of laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14:1289-1320.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003;290:66-72.
- O’Rahilly S. Melanocortin receptors weigh-in. *Nature Medicine* 2004;10:351-352.
- O’Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Anderson M. A prospective randomized trial of placement of the perigastric and pars flaccida pathways. *Obes Surg* 2005;15:820-826.
- Okada F, Torii Y, Saito H, Matsuki N. Antiemetic effects of serotonergic 5-HT_{1A}-receptor agonists in *Suncus murinus*. *Jpn J Pharmacol* 1994 Feb;64(2):109-114.
- Oria HE. Gastric banding for morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:105-14.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-77.
- Pan H, Galligan JJ. 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J Physiol* 1994;266(2 Pt 1):G230-238.
- Parker GC, Balboul R, Hobday JA and Coscina DV. 5-HT receptor blockade in the posterior amygdala elicits feeding in female rats. *Neuroreport* 2001;12(5):911-914.
- Parsons AA. 5-HT receptors in human and animal cerebrovas-culature, *Trends pharmacol sci* 1991;12(8):310-314.
- Patrìti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gullà N, Donini A. How the beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery* 2007;142(1):74-85.

- Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15(9):1258-64.
- Peart, WS; Robertson, JIS. The effect of a secretin autogonist (UML 491) in carcinoid disease. *Lancet* 1961;ii:1172-1174.
- Peroutka SJ: 5- Hydroxytryptamine receptors. *J Neurochem* 1993;60(3):408-416.
- Peters JA, Malone HM, Lambert JJ: Recent advances in the electrophysiological characterization of 5-HT₃ receptors. *Trends pharmacol sci* 1992;13(10):391-396.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North American Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- Pories WJ, MacDonald KG Jr, Morgan EJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 suppl):582S-585S.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-350.
- Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S89-96.
- Porter J, Van Vrancken M, Corll C, Thompson H, Svec F. The influence of dehydroepiandrosterone and 8-OH-DPAT on the caloric intake and hypothalamic neurotransmitters of lean and obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(4):R928-935.
- Potteiger CE, Paragi PR, Inverso NA. Bariatric surgery: Shedding the monetary weight of prescription costs in the managed care arena. *Obes Surg* 2004; 14 (6): 725-30.
- Prins NH, van der Grijn A, Lefevre RA, Akkermans LM, Schuurker JA. 5-HT₄ receptors mediating enhancement of contractility in canine stomach; an in vitro and in vivo study. *Br J Pharmacol.* 2001;132:1941-1947.
- Rabkin R. Concept. The duodenal switch as an increasing and highly effective operation for morbid obesity. *Obes Surg* 2004;14:861-865.
- Ravinet TC, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrié P. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced mice. *American Journal of Physiology* 2003; 284, R345-R353.
- 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 obese patient. *Obes Surg* 2003;13: 861-864.
- Reis LC and Marinho VR. Influence of 5-HT_{1A} agonist on the feeding behaviour of *Coturnix japonica* (Galliformes: Aves). *Braz J Biol* 2005;65(4): 675-681.
- Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: A case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000;10:514-523.

- Rivera G, Bocanegra A, Acosta RI, De la Garza M, Flores G. Tratamiento de la obesidad; nuevas perspectivas. *Rev Mex C Farm* 2007;38(2):48-56.
- Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araújo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese Medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16(12):1645-1655.
- Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, Murillo-Rodríguez E, Giuffrida A, Lo-Verme J, Gaetani S, Kathuria S, Gall C, Piomelli D. Oleoylethanolamide, an anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 2001; 414: 209-212.
- Roila F, Tonato M, Basurto C et al: Ondansentron. *Eur J Cancer* 1993; 29A(1):s16-s21, suppl.
- Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, Uluer A, Monsma FJ, Shen Y et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1403-10.
- Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. Decrease in gastric sensitivity to distension by 5-HT_{1A} receptor agonists in rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2048-2054.
- Rubio M.A., Salas-Salvadó J., Barbany M., Moreno B., Aranceta J., Bellido D., Blay V., Carraro R., Formiguera X., Foz M., de Pablos P., García-Luna P.P., Grieria J.L., López de la Torre M., Alfredo Martínez J., Remesar X., Tebar J., Vidal J.. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 5(3):135-175.
- Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, García JD, Gómez-Gerique JA, et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006; 53 (supl 1):86.
- Ruiz de Adana JC, Hernández Matías A, Hernández Bartolomé M, Manzanedo Romero I, Leon Ledesma R, Valle Rubio A, López Herrero J, Limones Esteban M. Risk of gastrojejunal anastomotic stricture with multifilament and monofilament sutures after hand-sewn laparoscopic gastric bypass: a prospective cohort study. *Obes Surg* 2009; 19(9): 1274-1277.
- Ruiz Fernández ME, Salorio del Moral P, Santiuste de Pablos MA. Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa. En: Garcia Salorio D. Tratado de psiquiatría, Volumen II, Ediciones Arán, Madrid 2000, pp: 493-512.
- Saadoun A and Cabrera MC. Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on food and water intake in chickens. *Physiology & Behavior* 2002;75:271-275.
- Sabaté J, Jouët P, Harnois F, Mechle C, Msika S, Grossin M, Coffin B. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Morbid Obesity: A Contributor to Severe Hepatic Steatosis. *Obes Surg* 2008;18(4):331-337.
- Sabench F, Hernández M, Blanco Blasco S, Sánchez Marín A, Morandeira Rivas A, Del Castillo Déjardin D. The effects of ileal transposition, gastrojejunal bypass and vertical gastropasty on the regulation of ingestion in an experimental obesity model associated with diabetes mellitus type 2. *Cir Esp* 2009;85(4):222-8.

- Sabench F, Hernández M, Feliu A, Blanco S, Morandeira A, Del Castillo D. Influence of sleeve gastrectomy on several experimental models of obesity: metabolic and hormonal implications. *Obes Surg* 2008; 18(1):97-108.
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96.
- Salem L, Jensen CC, Flum DR. Are bariatric surgical outcomes worth their cost? A systematic review. *J Am Coll Surg* 2005; 200(2):270-278.
- Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV. The impact of weight reduction surgery on health care costs in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14(7):939-947.
- Sánchez-Santos R, Masdevall C, Baltasar A, Martínez-Blázquez C, García Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, Sánchez-Pernaute A, Vesperinas G, Del Castillo D, Bombuy E, Durán-Escribano C, Ortega L, Ruiz de Adana JC, Baltar J, Maruri I, García-Blázquez E, Torres A. Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the spanish national registry. *Obes Surg* 2009; 19(9):1203-10.
- Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia Caballero M, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA; European Association for Endoscopic Surgery. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005;19(2):200-21.
- Schauer P, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238(4):467-485.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight and obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368:1660-1672.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ. 1999. Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes* 1999;23(1):s47-s53.
- Schüle C, Sighart C, Hennig J, Laakmann G. Mirtazapine inhibits salivary cortisol concentrations in anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(6):1015-1019.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998; 22: 936-946.
- Scopinaro N, Marinari G, Camerini G. Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2000;10:436-441.
- Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G. Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: Technique and preliminary results. *Obes Surg* 2002;12:362-365.
- Serna de Pedro I. Comer no es placer. Anorexia, bulimia, obesidad. Editorial Litofinter, Madrid, 1998.

- Serra C, Baltasar A, Pérez N, Bou R, Bengochea M. Total gastrectomy for complications of the duodenal switch, with reversal. *Obes Surg* 2006; 16(8):1082-6.
- Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
- Shikora SA, Kim JJ, Tarnoff ME et al. Laparoscopic Roux en Y gastric bypass: Results and learning curve of a high volumen academic program. *Arch Surg* 2005;140(4):362-367.
- Shikora SA. The use of staple line reinforcement during laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2004;14:1313-1320.
- Shimizu N, Hori T, Ogino C, Kawanishi T and Hayashi Y. The 5-HT receptor agonist, 8-OH-DPAT, attenuates stress-induced 1A anorexia in conjunction with the suppression of hypothalamic serotonin release in rats. *Brain Res* 2000; 887:178-182.
- Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C et al. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Res Bull* 1986; 17: 6663-6671.
- Simpfendorfer CH, Szomstein S, Rosenthal R. Laparoscopic gastric bypass for refractory morbid obesity. *Surg Clin N Am* 2005;85:119-127.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683-2689.
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European multicentre orlistat study group. *Lancet* 1998; 352(9123):167-712.
- Smith BK, Kelly LA, Pina R, York DA, Bray GA. Preferential fat intake increases adiposity but not body weight in Sprague-Dawley rats. *Appetite* 1998; 31(2):127-139.
- Smith BR, Hinojosa MW, Reavis KM, Nguyen NT. Remission of diabetes after laparoscopic gastric bypass. *Am Surg* 2008; 74(10):948-952.
- Smolin B, Klein E, Levy Y et al. Major depression as a disorder of serotonin resistance: interference from diabetes mellitus type II. *Int J Neuropsychopharm* 2007;10:839-850.
- Smriga M, Torii K. L-Lisine acts like a partial serotonin receptor 4 antagonist and inhibits serotonin-mediated intestinal pathologies and anxiety in rats. *PNAS* 2003;100(23): 15370-15375. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2436556100
- Sociedad española de cirugía de la obesidad (SECO). Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica (Declaración de Salamanca). *Cir Esp* 2004;75(5):312-314.
- 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.

- Solomon CG, Dluhy RG. Bariatric surgery-Quick fix or long term solution? *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2751-2753.
- Soriano, AC. Síndrome de Intestino Irritable-Fisiopatología. S.G. del Perú Tópicos selectos en GE III; 2002:140-144.
- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol* 2005;90:1871-1887.
- Steffen KJ, Roerig JL, Mitchell JE, Uppala S. Emerging drugs for eating disorder treatment. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006;11(2):315-336.
- Steinbrook R. Cirugía en la obesidad mórbida. *N Engl J Med* 2004; 350:1075-1079.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338:1-7.
- Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and ghrelin plasma levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346-350.
- Stone RA et al: Effects of 5-HT and 5- Hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *J Appl Physiol* 1993;74(1):396-401.
- Strader A, Vahl T, Jandacek R, Woods S, D'Alessio D, Seeley R. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(2): 447-53.
- STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant—the Intravascular Ultrasound Study). Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00124332?order_2. Acceso 10 de octubre de 2006.
- Stunkard AJ, Stinnet JL, Smoller AD. Psychological and social aspects of the surgical treatment of obesity. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:417-429.
- Sugerman H, Wolfe L, Sica D et al. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass induced weight loss. *Ann Surg* 2003;237(6):751-758.
- Sugimoto Y, Yamada J, Yoshikawa T. A neuronal nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole reduces the 5-HT_{1A} receptor against 8-OH-DPAT-elicited hyperphagia in rats. *Eur J Pharmacol* 1999;376(1-2):1-5.
- Suter M, Giusti V, Worreth M, Heraief E, Calmes JM. Laparoscopic gastric banding: A prospective, randomized study comparing the lap band and the SAGB: Early results. *Ann Surg* 2005;241:55-62.
- Suzuki S, Ramos E, Gonçalves C, Chen C, Meguid M. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in a rat model. *Surgery* 2005; 138(2):283-290.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-1255.
- Tack J, Coulie B, Wilmer A, Andrioli A and Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000; 46:468-473.

- Tack J, Janssen P. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(2):283-292.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
- Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-696.
- Takekawa S, Asami A, Ishihara Y, Terauchi J, Kato K, Shimomura Y, Mori M, Murakoshi H, Kato K, Suzuki N, Nishimura O, Fujino M. T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2002; 438(3):129-135.
- Terron JA. Is the 5-HT₇ receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine? *Eur J Pharmacol* 2002; 439:1-11.
- Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i63-66.
- Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med* 2008;121(10):885-893.
- Tiihonen J, Keski-Rahkonen A, Löppönen M, Muhonen M, Kajander J, Allonen T, Någren K, Hietala J and Rissanen A. Brain Serotonin 1A Receptor Binding in Bulimia Nervosa. *Biol Psychiatry* 2004; 55:871-873.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
- Troiano RP, Fronguillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:63-75.
- Turón TJ: Trastornos de la alimentación. Anorexia nerviosa, bulimia y obesidad. Masson 1997.
- Tyce, GM. Biochemistry of serotonin- In: Vanhoutte PM, ed. Serotonin and the cardiovascular system. New York: Raven Press, 1985:1-13.
- Uglicioni B, Wölnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Kern B, Peterli R. Midterm Results of Primary vs. Secondary Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) as an Isolated Operation. *Obes Surg* 2009; 19(4):401-406.
- Uppenberg J, Jendenberg L, Berkenstman A. PPARs: lipid sensors in metabolic control. *Drugs News Perspect* 1999;12:389-394.
- van Oijen MG, Joseminders DF, Laheij RJ, van Rossum LG, Tan AC, Jansen JB. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *J Med* 2006; 64(2):45-49.
- Van Oijen MGH, Joseminders DFGM, Laheij RJF, van Rossum LGM, Tan ACITL, Jansen JBMJ. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter?. *Neth J med* 2006;64(2):45-49.

- VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIOEurope study. *Lancet* 2005; 365:1389-1397.
- Veniant MM, Lebel CP. Leptin: from animals to humans. *Curr Pharmac Design*, 2003;9:811-818.
- Verbeuren, TJ. Interatction of 5 - hydroxytryptamine with autonomic and sensory neurons. In: Forzard JR, ed. *The pevipheral actions of 5 - Hydroxytryptamine inperipheral tissue*. Oxford University Press, 1989;1-25.
- Verge D, Daval G, Patey A, Golzan H, El Mestikawy S and Hamon M. Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminals are of the 5-HT_{1A} subtype. *Eur J Pharmacol* 1985;133:463-464.
- Vickers SP, Dourish CT. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(4):377-388.
- Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, Olmsted M, Parides M, Carter JC, Pike KM, Devlin MJ, Woodside B, Roberto CA, Rockert W. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA*.2006;295(22):2605-2612, 2006. Corrección de errores en *JAMA* 2006;296(8):934, y *JAMA* 2007;298(17):2008.
- Walsh JME, Wheat ME, Freund K. Detection, evaluation, and treatment of eating disorders. The role of the primary care physician. *J Gen Intern Med* 2000;15:577-590.
- Wang SW. Effects of restraint stress and serotonin on macronutrient selection: a rat model of stress-induced anorexia. *Eat Weight Disord* 2002; 7(1):23-31.
- Watson NV et al: Serotonin-dependent cerebral activation-effects of methioptepin and other serotonergic antagonists. *Brain Res* 1992; 597(1):16-23.
- Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present and future. *J Clin End Metab* 2003;88:2462-9246.
- Weiner R, Bockhorn H, Rosenthal R, Wagner D. A prospective randomized trial of different laparoscopic gastric banding techniques for morbid obesity. *Surg Endosc* 2001; 15: 63-8.
- WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 3-5 June, 1997, WHO; 1998.
- Wittgrove AC, Clark W. Laparoscopic Roux en Y gastric bypass: technique and results, with 3-60 month follow up. *Obes Surg* 2000;10:233- 239.
- Woolley ML. A role for 5 HT₆ receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology* 2001;41:210-219.

9. PUBLICACIONES

Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol7Issue2abst067P.pdf>

Morbid obesity-associated gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia may be related with a gastrointestinal smooth muscle 5-HT_{1A} receptors-like increased B_{max}

Inmaculada Bellido¹, Manuel Ruiz², Jose Luis Gallego², M Victoria Bellido³, Aurelio Gomez-Luque⁴. ¹Pharmacology and Clinical Therapeutic. Medicine School, Malaga, Spain, ²Surgery S. Carlos Haya University Hospital, Malaga, Spain, ³Intensive Care Unit, Carlos Haya University Hospital, Malaga, Spain, ⁴S. Anaesthesiology, Virgen Victoria University Hospital, Malaga, Spain.

Background-Aim: Recent studies showed a relationship between obesity and the occurrence of gastrointestinal symptoms, especially of heartburn, regurgitation, hiatus hernia, gastro-oesophageal reflux disease (GERD), dyspepsia (D) and lower abdominal symptoms (1). Increasing body weight has been modestly associated with the onset of dyspeptic symptoms (2) but whether weight gain or loss causes symptoms is unclear. The new orally active 5-HT_{1A} agonist R137696 improved the gastrointestinal dyspepsia by inducing gastrointestinal relaxation in healthy volunteers (3). We hypothesized that morbid obesity's gastrointestinal disease may be related with a 5-HT_{1A} receptor dysfunction. Thus we compared the gastrointestinal smooth muscle 5-HT_{1A} receptor characteristics from morbid obesity (MO) patients with that obtained from the non-affected biopsy security margin' smooth muscle from patients subjected to gastrointestinal cancer (GIC) resection.

Methods: We studied the smooth muscle 5-HT_{1A} receptor characteristics by ³H-8OH-DPAT saturation binding experiment in gastrointestinal samples from MO patients treated with bariatric surgery and GIC resection patients. Physiopathological characteristics and clinical stage were recorded. Statistical analyses were stratified by pathology type.

Results: 65 patients with MO (aged 38.9±0.9 years, female 76.9%, BMI 49.5±0.7 kg/m², laparotomic adjustable gastric banding (53.8%) and laparoscopic Y-Roux gastric bypass (46.2%)), a 63.1% with GERD/D were compared with 35 patients with GIC (aged 56.3±1.7 years, female 65.7%, BMI 28.2±0.9 kg/m², gastric (42.8%) ileum (28.6%) and colon (28.6%) resection with no GERD/no D were compared. The ³H-8OH-DPAT B_{max} in MO was 16.5±3.4 fmol/mg of protein and in GIC was 9.2±4.5 fmol/mg of protein (+79.3%, p<0.05, student t test). ³H-8OH-DPAT's KD in MO was 5.3±0.7 nM and in GIC was 4.6±0.9 nM.

Conclusion: The gastro-oesophageal reflux disease and the dyspepsia associated with morbid obesity may be related with a gastrointestinal smooth muscle 5-HT_{1A} receptor-like increased maximal bound (B_{max}).

(1) Van Oijen MGH *et al. J Med* **64**(2):45-9, 2006.

(2) Cremonini F *et al. Neurogastroenterol Motil* **18**:987-94, 2006.

(3) Boeckstaens GE *et al. Neurogastroenterol Motil* **18**, 919-926, 2006.

