



Cirugía metabólica

Alejandra Gil,* Juan Pablo Pantoja Millán**

Resumen

La incidencia de obesidad y diabetes ha aumentado en forma alarmante, hasta el momento actual la cirugía bariátrica confiere los mejores resultados a largo plazo en cuanto a pérdida de peso y control de las comorbilidades asociadas. El control metabólico que se consigue con los procedimientos malabsortivos y mixtos es mejor y en un tiempo menor, sugiriendo otros mecanismos distintos a la pérdida de peso. Se han propuesto dos teorías, la del intestino proximal, en la que se presume que existen receptores en el duodeno y primera porción del yeyuno que son excluidos del contacto con los alimentos, y por otro lado la del intestino distal, en la que la llegada de alimento a la porción distal estimula a la secreción de hormonas como el péptido similar al glucagón-1 o el péptido YY, que estimulan directamente al páncreas mejorando la resistencia a la insulina. Se han propuesto una variedad de procedimientos encaminados a la corrección de los trastornos metabólicos sin tener un impacto importante en el peso; los resultados de estos estudios aún en fase de experimentación son alentadores, y abren una nueva área de investigación y potencialmente de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Obesidad, cirugía metabólica, cirugía bariátrica

Abstract

The incidence of obesity and diabetes has grown in an alarming trend, to date surgery offers the best results in terms of weight loss and resolution of associated comorbidities. The metabolic control after malabsortive and mixed procedures happens soon after the procedure, and implies other mechanisms than weight loss. Two theories have been proposed, the foregut theory, in which we assume that there are receptors on the duodenum and the first part of the jejunum which are excluded from being in contact with food, and the hindgut theory in which the arrival of food to the distal intestines stimulates the release of hormones like Glucagon like peptide, and peptide YY, these hormones act directly in the pancreas improving insulin resistance. Recently some procedures aimed to correct the metabolic disorders and not to impact directly on weight have been described with encouraging results, and although still experimental, open a whole new area of research and possible treatment for patients with type 2 Diabetes Mellitus.

Key words: Obesity, metabolic surgery, surgery bariatric.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha alcanzado proporciones realmente alarmantes, en particular en nuestro país en donde existen entre 6 y 10 millones de personas con esta enfermedad; a su vez la prevalencia de obesidad ha aumentado también de forma casi epidémica; ambas enfermedades están estrechamente relacionadas. En diferentes series se ha identificado que hasta el 30% de los pacientes con obesidad mórbida tiene DM2.¹ Si bien se sabe que la disminución de 10

kg de peso tiene impacto benéfico en el control de los componentes del síndrome metabólico, el manejo convencional con dieta,² ejercicio e incluso fármacos en general no es eficaz. Hasta el momento la cirugía bariátrica ha demostrado ofrecer una mayor pérdida de peso y a más largo plazo, mejor control de las cifras de glucosa y tensión arterial, una mayor disminución en los niveles de colesterol y triglicéridos, y una mejoría sustancial en la calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN DE LA CIRUGÍA: EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Dependiendo del tipo de procedimiento el control metabólico se logra en mayor o menor grado, en un metaanálisis reciente la banda gástrica ajustable (BGA) logró un control de la DM2 hasta en un 48%, la derivación gastroyeyunal o bypass gástrico (DGY) en 84% y la derivación biliopancreática con o sin switch en un 98% (DBP). La mortalidad operatoria a 30 días fue del 0.1% para procedimientos restrictivos, 0.5% para la DGY, y 1.1% para la DBP o sin switch duodenal.³ La hipertensión arterial se resuelve o mejora en 80 a 90% de los diabéticos 1 a 2 años posterior a la DGY.⁴

* Médico residente. Hospital General Dr. Manuel Gea González.

** Cirujano adscrito. Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Correspondencia:

Dr. Juan Pablo Pantoja Millán

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga Núm. 15 Colonia Sección XVI
Tlalpan D.F. 14000 México
pantoja@quetzal.innsz.mx

La cirugía de obesidad ha demostrado disminución en la mortalidad de los pacientes diabéticos, de 28% bajo tratamiento médico a 9% cuando se someten a un procedimiento bariátrico.⁵

En un estudio en mujeres con síndrome metabólico sometidas a una DGY, al año de seguimiento, el síndrome metabólico se resolvió en el 89%. Cerca del 80% de los pacientes con DM2 dejaron de requerir insulina.⁶

En otro estudio realizado por Seixas y cols.,⁷ se analizaron los resultados de pacientes con síndrome metabólico, postoperados de DGY, encontrando una disminución importante en los niveles de glucosa en ayuno a los 3 meses del procedimiento. A los 12 meses, ningún paciente requería de hipoglucemiantes orales. Los niveles de triglicéridos disminuyeron en un 49.2%, con incremento de HDL en un 27.2%. La presión arterial disminuyó de forma importante. Después del primer año de seguimiento el 80.9% de los pacientes ya no tenían criterios de síndrome metabólico. Los autores concluyeron que la cirugía bariátrica disminuye la resistencia a la insulina y los factores de riesgo cardiovascular.

Estos resultados descritos han dado pie a una verdadera revolución en la investigación sobre la fisiopatología de la DM2 y en forma más importante sobre el abordaje terapéutico y la posibilidad de ofrecer un manejo quirúrgico; a continuación se analizarán los avances en la comprensión de la fisiopatología de la DM2 y resultados obtenidos con el manejo quirúrgico de esta enfermedad.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA DIABETES

A partir de los resultados del control metabólico en pacientes con DM2 sometidos a cirugía bariátrica, en los últimos años ha habido un desarrollo importante en el conocimiento de los factores fisiopatológicos asociados a la resistencia a la insulina y la DM2. Existe el consenso de que la resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo de DM2. Aunque la falla en la secreción de insulina para compensar dicha resistencia es probablemente un factor crucial, se ha hecho énfasis también en la pérdida progresiva de células beta en los islotes así como en la importante influencia genética de la enfermedad. Curiosamente el papel de las hormonas gastrointestinales fue dejado de lado por muchos años, ya desde hace más de un siglo se conocía el efecto hipoglucémico de los «extractos duodenales» e incluso el concepto de incretinas había sido propuesto por Zunz y Labarre en los años 20.⁸

HORMONAS GASTROINTESTINALES

Se sabe que los nutrientes son capaces de estimular la secreción de insulina a través de la liberación de hormonas gastrointestinales; a esta interacción se le denomina el eje entero-insular que ayuda a la homeostasis metabólica. El polipéptido insulínótropo dependiente de glucosa, también llamado péptido inhibidor gástrico, (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), llamados también incretinas aumentan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de carbohidratos y grasas.⁹ Es imposible describir todos los factores humorales que están involucrados en la homeostasis neurohormonal gastrointestinal y que pueden tener un papel en el control metabólico; a continuación se describen los que se han estudiado más en los años recientes.

Grelina

Se produce en el fondo gástrico, estimula la ingesta de alimentos si se administra tanto en animales como en humanos. La pérdida de peso provocada por una dieta aumenta los niveles de grelina provocando un aumento de apetito, esto no sucede en pacientes sometidos a DGY, lo cual se asocia a una disminución en el apetito y por ende en la ingesta calórica. La grelina provoca una disminución en la secreción de insulina; en ratones diabéticos el bloqueo genético de la secreción de grelina induce una mejoría en el estado metabólico de los animales.¹⁰⁻¹⁴

GLP-1

Se secreta en las células L localizadas en el yeyuno distal y en el íleon a partir del proglucagón, éste también produce oxintomodulina, glicetina y GLP-2. En roedores la administración periférica y central de GLP-1 inhibe la ingesta de alimentos, mientras que la administración del antagonista del receptor exendin 9-39, aumenta la ingesta, además mejora la función de las células β del páncreas. El GLP-1 tiene un efecto inhibitorio en el vaciamiento gástrico.⁸ En humanos, el GLP-1 inhibe la ingesta de alimentos en individuos sanos, diabéticos y obesos no diabéticos. Los efectos anorexígenos del GLP-1 están conservados en la obesidad. El aumento en los niveles de GLP-1 puede intervenir en la mejoría del control glicémico posterior a bypass gástrico en pacientes diabéticos.¹⁵

OXINTOMODULINA

La administración de oxintomodulina inhibe la ingesta en ratas, actuando a través de los receptores de GLP-1, activando el núcleo arcuato. La administración crónica de oxintomodulina durante un mes, llevó a la pérdida de 2.3 kg de peso.¹⁶

GIP

Es liberado por las células K que se encuentran distribuidas en la mucosa del duodeno y del yeyuno proximal.¹⁷ La diabetes asociada a resistencia a la insulina en humanos y en animales de experimentación ha demostrado asociarse a niveles elevados de GIP, secundario a una respuesta exagerada de las células K; si se bloquea la producción de GIP mejora la resistencia a la insulina en roedores. Los niveles séricos de GIP posterior a una DGY o a una DBP en algunos estudios no han tenido cambios y en otros han disminuido.⁸

PÉPTIDO YY

El péptido YY (PYY) es producido por las células L del sistema gastrointestinal, especialmente del intestino distal, y es liberado a la circulación después de los alimentos proporcionalmente a la cantidad de calorías. El PYY inhibe el apetito actuando directamente en el núcleo arcuato.¹¹ Actúa en los mismos circuitos neuronales que la leptina para regular la ingesta. La infusión intravenosa de PYY en roedores y humanos se asocia a menor ingesta e incremento en la saciedad, así como a disminución del peso corporal, con lo cual se sugiere como posible tratamiento contra la obesidad.¹⁸ Batterham y cols. demostraron que pacientes obesos no son resistentes a los efectos anorexígenos

del PPY, sin embargo los niveles endógenos son bajos, con lo cual sugieren que la deficiencia del PPY puede contribuir en la patogénesis de la obesidad.¹⁸

LEPTINA

Ésta se secreta en el tejido adiposo, los niveles se encuentran generalmente elevados en pacientes obesos. Varios estudios demuestran que los niveles de leptina disminuyen después de una DGY; esta disminución en algunos estudios se relaciona con la reducción de peso y de IMC, y en otros no, lo que sugiere un aumento en la sensibilidad a la leptina.^{11,19}

COLECISTOCININA

Liberada rápidamente del tracto gastrointestinal posterior a los alimentos. Estimula la contracción de la vesícula biliar, secreción pancreática, y motilidad intestinal, inhibiendo la ingesta a través del tallo cerebral. Su potencial terapéutico se limita por su vida media corta.^{11,19}

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

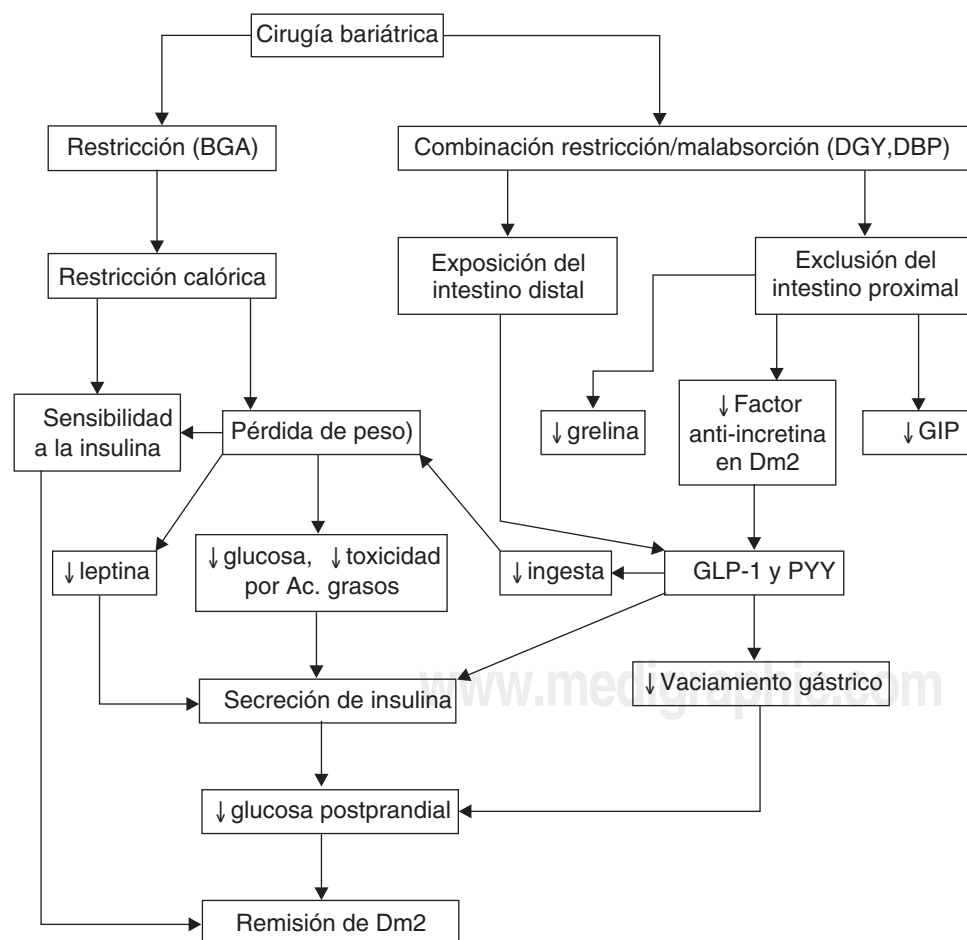
El polipéptido pancreático (PP) es producido por los islotes del páncreas e intestino distal y liberado en el postprandio en relación

a la cantidad de calorías ingeridas. Sus niveles son menores en obesos; su administración disminuye la ingesta de alimentos.^{11,19}

En la figura 1 se intenta resumir los mecanismos por los cuales la cirugía bariátrica confiere un control metabólico en los pacientes con DM2.¹⁹

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Rubino y cols. realizaron un estudio comparativo en ratas con DM2, en donde a un grupo se les realizó un bypass duodenoyeyunal preservando el estómago y excluyendo el intestino proximal; a otro grupo se les realizó una gastroyeyunoanastomosis. El primer grupo fue reoperado restaurando el paso a través del duodeno. El segundo grupo fue reoperado para excluir el intestino proximal. No hubo diferencias en la ingesta ni el peso entre ambos grupos. Las ratas tratadas con bypass duodenoyeyunal mostraron una mejoría en la tolerancia a la glucosa; al restaurar el paso al duodeno se regresó al estado previo a la primera cirugía. El grupo operado de gastroyeyunoanastomosis no tuvo cambios inicialmente, sin embargo al reoperarlas y excluir el duodeno, mejoraron significativamente el control metabólico. La exclusión del intestino proximal pues mejora claramente el estado metabólico, independientemente del control de peso; probablemente existan factores del intestino proximal que contribuyan a la fisiopatología de la DM2.²⁰



BGA = Banda gástrica. DGY = Derivación gastroyeyunal. DBP = Derivación biliopancreática. DM2 = Diabetes mellitus tipo 2. GLP-1 Péptido similar al glucagón-1. PYY = Péptido YY. GIP = Polipéptido insulínico dependiente de glucosa.

Figura 1. Efectos de la cirugía bariátrica en el control de la glucosa en pacientes con DM2.

Tian Wang y colaboradores compararon dos procedimientos, la transposición ileal y una derivación duodenoyeyunal modificada en ratas para control de glucosa. Ambos procedimientos mostraron disminución de los niveles de glucosa, e incremento en la secreción de GLP-1 al compararlos con ratas control. El grupo de transposición ileal presentó una secreción mayor y más rápida de GLP-1 en comparación con la derivación duodenoyeyunal. Asimismo, el tiempo quirúrgico y la recuperación fueron mayores en este último.²¹

Finalmente, en un estudio reciente Strader y colaboradores demostraron que la transposición ileal mejora los niveles de glucosa y la tolerancia a la glucosa en ratas con diabetes causada por estreptozotocina e incluso en ratas no diabéticas, con un incremento importante en la secreción de GLP1 y PYY con niveles normales de GIP.²²

RESULTADOS DE CIRUGÍA METABÓLICA

En un estudio reciente publicado por De Paula y cols.,²³ evaluaron los resultados preliminares de interponer un segmento de íleon al yeyuno proximal, asociado a una gastrectomía en manga para controlar la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con IMC menor a 35 kg/m². Una característica importante de esta operación es exposición temprana de nutrientes digeridos al íleon interpuesto, permitiendo una elevación temprana de GLP-1, corrigiendo la fase temprana de la secreción defectuosa de insulina. La segunda característica es la restricción calórica, y la tercera es la disminución en la estimulación excesiva del duodeno.

Durante 7 meses de seguimiento, se logró un control adecuado de glucosa en 86.9% de los pacientes; ninguno requirió insulina en el postoperatorio. Todos presentaron normalización en sus niveles de colesterol. Se controló la presión arterial en 95.8%. Concluyeron que la interposición ileal con gastrectomía en manga es un procedimiento prometedor para el control de la diabetes mellitus y síndrome metabólico, sin embargo se necesita un mayor seguimiento postoperatorio.

Cohen y cols.²⁴ describieron sus resultados iniciales de bypass duodenoyeyunal en pacientes con IMC < 35 kg/m², donde preservaron el estómago. Reportaron resolución rápida

de la diabetes, con normalización de los niveles de glucosa en ayuno, insulina y hemoglobina glicosilada, sin asociarse a cambios significativos de IMC. Con estos resultados iniciales concluyen que el bypass duodenoyeyunal es una cirugía segura que puede representar una opción terapéutica de gran valor para la diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar la efectividad y seguridad del procedimiento a largo plazo.

La serie más grande de pacientes publicada este año por Ramos y colaboradores describe los resultados a 6 meses de 20 pacientes sometidos a derivación duodenoyeyunal laparoscópica; los pacientes tenían DM2 de 2 a 8 años de diagnóstico y se encontraban en control con distintos esquemas de hipoglucemiantes orales. El IMC promedio preoperatorio fue de 27 kg/m², a los 3 meses de 25 kg/m² y a los 6 meses de 24 kg/m². Las cifras de glucosa en ayunas preoperatoria fue de 171.3 mg/dL mientras que a 3 y 6 meses fue de 107 y 96 mg/dL respectivamente. Al final del estudio solamente 2 pacientes (10%) continuaron con requerimientos de hipoglucemiantes a dosis menores a las preoperatorias.²⁵

EL FUTURO

Se abre pues ante nosotros un nuevo campo de la cirugía: la cirugía metabólica, en donde existe una increíble y posibilidad de realizar avances muy importantes en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 y su tratamiento. En el 2007 durante la primer Conferencia Internacional de Consenso en Roma, se sentaron las bases para determinar el papel de la cirugía bariátrica y gastrointestinal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; en el 2008 se llevó a cabo el Primer Congreso de Terapia Intervencionista para la Diabetes; de estas dos reuniones se ha concluido que la cirugía debe ser considerada para el tratamiento de diabetes en pacientes con IMC ³ 35 kg/m² bajo tratamiento médico con control inadecuado.⁵ Uno de los retos del futuro será determinar el papel de la cirugía gastrointestinal en el tratamiento de la DM2 en pacientes con IMC menor a 35 kg/m², y sólo deberá realizarse dentro del marco de un protocolo de investigación reconocido y autorizado por el Comité de Ética de una institución académica.

REFERENCIAS

1. LaFerrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart A, Olivan B. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1709-16.
2. Pinkney JH, Sjöström CD, Gale EAM. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet* 2001; 357: 1357-9.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
4. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-84.
5. Cummings S, Apovian C, Khadhiar L. Obesity surgery: Evidence for diabetes prevention/management. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: S40-4.
6. Richardson D, Vinik A. Metabolic implications of obesity: Before and after gastric bypass. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 9-24.
7. Seixas P, Lavigne C, Da Costa M, Heringer F, Furieri M, Soares G, Zandonade E. Cirugía bariátrica cura síndrome metabólico? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(1): 79-85.
8. Lefèbvre P. Type 2 diabetes mellitus: integration in view, at last! *Diabetes Metab* 2008; 34 Suppl 2: S41-2.
9. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(8): 574-9.
10. Asakawa A, Inui A, Kaga T. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
11. Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 2006; 91: 183-7.
12. Flier JS, Maratos-Flier E. The stomach speaks – ghrelin and weight regulation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1662-3.
13. Geloneze B, Tambascia M, Pilla V, Geloneze S, Repetto E, Pareja J. Ghrelin: a gut-brain hormone: Effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 17-22.

14. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet- induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30.
15. Borg CM, Roux CW, Ghatti MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJB. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006; 93: 210-15.
16. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54: 2390-5.
17. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept* 2002; 107: 1-13.
18. Batterham R, Cohen M, Ellis S, Le Roux C, Withers D, Frost G, Ghatti M, Bloom S. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.
19. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg* 2009; 19: 217-29.
20. Rubino F, Forgione A, Cummings D, Vix M, Gnani D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-9.
21. Wang T, Hu S, Gao H, Zhang G, Liu C, Feng J, Frezza E. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a nonobese rat model of type ii diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg* 2008; 247: 968-75.
22. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal Interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg* 2009; 19: 96-104.
23. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc* 2008; 22: 706-16.
24. Cohen R, Schiavon C, Pinheiro J, Correa J, 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: 195-7.
25. Ramos AC, Galvão Neto MP, de Souza YM et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI). *Obes Surg* 2009; 19: 307-12.