

ENDOCRINO-CIRUGÍA

GRELINA, OBESIDAD MÓRBIDA Y BYPASS GÁSTRICO

César Camargo Cárdenas*

SUMMARY

Ghrelin is a hunger regulating peptide hormone mainly produced in the fundus of the stomach, which increases significantly in diet-induced weight-loss. Weight reduction achieved by dieting, exercise, or medical therapy often elicits compensatory changes in appetite and energy. In contrast, gastric bypass surgery, in which most of the stomach and duodenum are bypassed with the use of a gastrojejunral anastomosis, typically causes substantial, long-term weight loss.

INTRODUCCIÓN

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por un exceso en los depósitos de grasa corporal, la cual está asociada a importantes complicaciones metabólicas y no metabólicas que contribuyen a empeorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir su esperanza de vida.^{9,14} Las causas relacionadas con la obesidad incluyen factores físicos, genéticos, psicológicos, étnicos y socioeconómicos.¹⁵ Por lo tanto, el tratamiento de la obesidad mórbida con medidas en la alimentación y fármacos, no

consigue, en la gran mayoría de los casos, pérdidas de peso suficientes para controlar adecuadamente las comorbilidades, y en su lugar, se debe plantear un abordaje integral del paciente.^{20,22} Los avances e investigaciones en la fisiopatología de la enfermedad, han optimizado el tratamiento de los pacientes con obesidad mórbida. A partir de la década de los noventa, el tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino en el que intervienen distintas hormonas y un complejo sistema neuroendocrino con el fin de regular el balance energético corporal.

* Médico cirujano. Cód.10767. Hospital La Católica

GRELINA

El Dr. Jeffrey Friedman y sus colaboradores, en 1994, aportan un gran avance con el descubrimiento de la leptina como una hormona anorexígena y adipostática.¹⁹ Desde entonces, varios estudios se han enfocado en definir los circuitos nerviosos responsables de mediar las acciones de la leptina en el cerebro. El hipotálamo es el centro de integración del hambre, donde intervienen actividades autocrinas, neuroendocrinas y gastrointestinales que participan en la regulación del peso corporal. En 1999, los doctores Masayasu Kojima y Kenji Kangawa⁷, a través de varias investigaciones, identificaron la grelina, un ligando endógeno para el receptor secretagogo de la hormona de crecimiento. La grelina, es un péptido de 28 aminoácidos que funciona como una hormona orexígena, se expresa principalmente en el fondo gástrico por medio de células neuroendocrinas, y se secreta a la circulación sistémica de manera controlada.⁸ Asimismo, se han encontrado niveles bajos de grelina en duodeno y colon, glándula pituitaria, islotes pancreáticos, y neuronas del núcleo arcuato en el hipotálamo. La grelina, regula de manera antagonista a la leptina y participa en la síntesis y

secreción de varios neuropéptidos en el hipotálamo que regulan la alimentación y funciones hipotalámicas.^{6,22} La producción de grelina está regulada por factores nutricionales y hormonales. Las concentraciones plasmáticas exhiben un perfil de comportamiento oscilatorio durante el día. Se elevan en períodos de ayuno, incrementan un 20% antes del desayuno, 45% antes del almuerzo y 51% antes de la cena. Entre los tiempos de comida, la grelina tiende a incrementarse gradualmente, con un nadir entre las 9am y las 10am, y un pico entre la medianoche y 2am.⁵ Las señales inhibitorias para su secreción están mediadas por la somatostatina, interleucina-1, la hormona de crecimiento, dieta alta en grasas y el tono vagal; por el contrario, el ayuno y la dieta baja en proteínas producen un aumento en la expresión y concentración de grelina.⁶

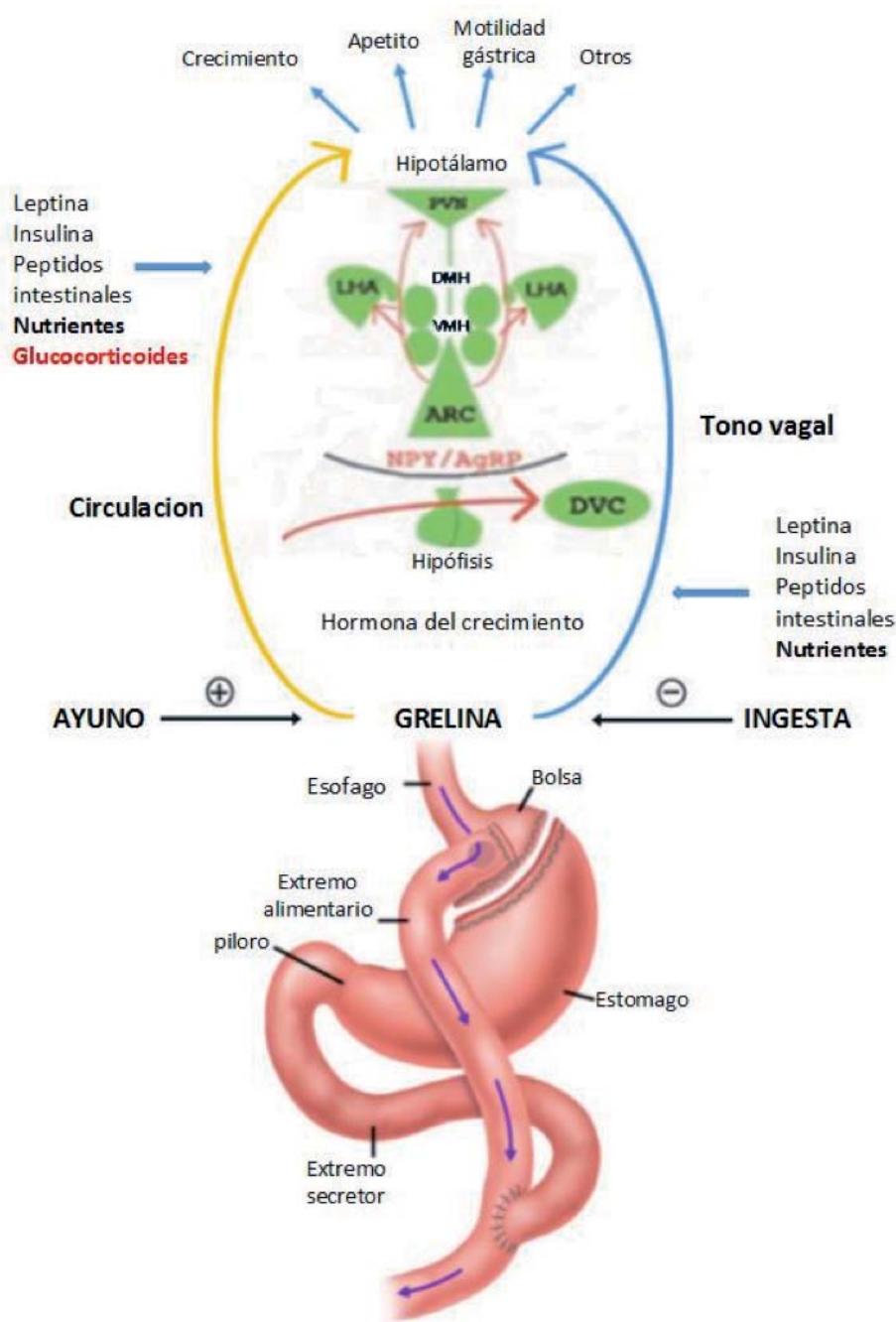
FUNCIÓN DE LA GRELINA EN LA OBESIDAD

La obesidad se caracteriza por una franca secreción de hormona de crecimiento para contribuir al mantenimiento del peso. La secreción y liberación de la hormona de crecimiento desde la hipófisis anterior, está mediada por la hormona liberadora de hormona de crecimiento,

varios neurotransmisores y neuropéptidos, mientras que la somatostatina se encarga de la inhibición. Además, una serie de sustancias conocidas como secretagogos de la hormona de crecimiento, entre ellos la grelina, poseen un importante efecto liberador. La grelina actúa en la vía orexígena relacionada con el Neuropeptido Y y la proteína R-Agouti, dos péptidos orexígenos sintetizados en el hipotálamo, que promueven la ganancia de peso por medio de la ingesta alimentaria, disminuyen el gasto energético, y estimulan la secreción de glucocorticoides e insulina, lo que favorece la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. En la regulación de la grelina circulante durante el ayuno y la alimentación, participan distintos mecanismos. La concentración plasmática de grelina en ayuno en personas obesas es significativamente menor y esta negativamente correlacionada con el índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, niveles de insulina en ayuno y concentración de leptina. Durante el ayuno, los niveles de leptina disminuyen rápidamente, lo que favorece la liberación de grelina circulante para estimular el NPY y AgRp. De esta forma, la leptina y la grelina funcionan de manera complementaria y antagónica regulando las señales que informan al cerebro el estado

CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo a largo plazo en el tratamiento de la obesidad mórbida, de forma que puede mantener la pérdida de peso de forma perdurable con mejoría o resolución de la comorbilidad y reducción de la mortalidad.^{12,21} Teniendo en cuenta que los objetivos de la cirugía no son alcanzar un peso ideal ni curar la obesidad, sino reducir significativamente las comorbilidades asociadas y mejorar el bienestar de los pacientes.^{10,13,21} Las técnicas de cirugía bariátrica son divididas tradicionalmente en 3 tipos: cirugía restrictiva, cirugía malabsortiva y técnicas mixtas restrictivo-malabsortivas. En los procedimientos restrictivos, la pérdida de peso es conseguida sólo por una reducción de la ingesta, mientras que en las técnicas malabsortivas el efecto de la cirugía se debe a una derivación de las áreas absortivas y secretoras del estómago e intestino delgado. La gastroplastía vertical anillada, la banda gástrica ajustable y la gastrectomía tubular o tubulización gástrica son procedimientos puramente restrictivos, mientras que la derivación biliopancreática y la derivación biliopancreática con cruce duodenal son



actual agudo y crónico del balance energético.^{6,19} El descenso en la secreción de grelina en personas obesas es una adaptación fisiológica a un balance energético positivo, por lo tanto, la falta de supresión de grelina plasmática después de comer,

podría contribuir a un aumento en la ingesta de alimentos. Los pacientes que reducen peso con dieta hipocalórica, muestran un incremento en los niveles plasmáticos de grelina, lo que contribuye a una reganancia de peso posterior.⁸

técnicas fundamentalmente malabsortivas.^{1,16,17}

BYPASS GÁSTRICO

El “bypass gástrico” o derivación gástrica en Y de Roux es una técnica mixta restrictivo-malabsortiva, que combina saciedad precoz con una moderada malabsorción.¹⁵ En el bypass gástrico, la parte superior del estómago es seccionada, creando una bolsa pequeña a nivel proximal capaz de almacenar entre 10 y 30mL. El resto del estómago no se extrae, pero queda completamente cerrado y separado de la bolsa gástrica. El orificio de salida de esta bolsa, recientemente formada, se evacúa directamente hacia la porción inferior del yeyuno, evitando así la absorción de calorías. Esto se hace dividiendo el intestino delgado después de pasar el duodeno, a fin de levantarla y crear una unión con la bolsa gástrica recientemente formada. El otro extremo, de aproximadamente 50 a 100cm, se une a la parte lateral de la ramificación de Roux del intestino, lo que crea una “Y” que le da su nombre a la técnica. La longitud de cualquiera de los dos segmentos del intestino se puede aumentar con el objeto de producir niveles inferiores o superiores de mala absorción.^{11,18} Entre las distintas técnicas, el bypass gástrico se considera la técnica

de referencia por sus buenos resultados, calidad de vida y baja morbimortalidad postoperatoria.² A pesar de ser un procedimiento complejo y presentar dificultades propias del paciente obeso mórbido, la morbimortalidad de esta intervención es similar a la de las técnicas más habituales en cirugía mayor abdominal. Los riesgos de complicaciones mayores son menores al 5%, y menos del 1% de mortalidad asociados a la cirugía. Se estima que la pérdida de peso alcanza valores entre 60 y 70% con buena adherencia a las indicaciones médicas postoperatorias. Esta técnica fue descrita por Mason en 1967, y desde entonces ha sufrido múltiples modificaciones hasta 1994 cuando Wittgrove la realiza por primera vez por vía laparoscópica.^{11,18}

GRELINA Y BYPASS GÁSTRICO

Los niveles de grelina plasmática en personas sometidas al bypass gástrico no oscilan en relación con los tiempos de comida y por el contrario, se mantienen en niveles marcadamente menores a pesar de la pérdida de peso. La grelina participa activamente en la regulación del peso corporal a largo plazo, incrementando sus niveles como respuesta compensatoria al déficit energético. En contraste, el bypass

gástrico disminuye la secreción de grelina al afectar la producción por parte de células en el fondo gástrico.^{4,14} El bypass gástrico debe considerarse una opción terapéutica en el tratamiento de la obesidad mórbida, capaz de producir reducción de peso prolongada. Los sujetos sometidos al procedimiento, presentan un perfil de grelina con una reducción del 65% en la secreción y concentración plasmática. Asimismo, exhiben normalización en la secreción de insulina posprandial y ciclo normal de leptina. La supresión de grelina por el bypass gástrico puede contribuir a la eficacia de este procedimiento, al igual que la reducción de peso, restricción física del estómago y reducción de digestión y absorción de nutrientes.⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Amaya M J, Vilchez F, Campos C, Sánchez P, Pereira J L. Micronutrientes en cirugía bariátrica. Nutr Hosp. 2012;27(2):349-361.
2. Aurora A, Khaitan L, Saber A, Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. Surg Endosc (2012) 26:1509–1515.
3. Brinckerhoff, Bondada, Lewis, French, DeUgarte. Metabolic effects of sleeve gastrectomy in female rat model of diet-induced obesity. Surgery for Obesity and Related Diseases 9 (2013) 108 –112.
4. Buchwald H, Buchwald JN.

- Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg.* 2002;12:705-17
5. Cummings D, Weigle D, Frayo S, Breen P, Ma M., Dellinger E, Purnell J. Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 21· May 23, 2002 1623-1630.
6. Inui A, Asakawa A, Bowers C, Mantovani G, Laviano A, Meguid M, Fujimaya. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB journal.* 2004;(18) 0439-0456.
7. Kojima M & Kangawa K. Ghrelin Discovery: A Decade After. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2013, vol 25, pp 1-4.
8. Langer, Reza Hoda, Bohdjalian, Felberbaue, Zacherl, Wenzl, Schindler, Luger; Ludvik, Prager. Sleeve Gastrectomy and Gastric Banding: Effects on Plasma Ghrelin Levels. *Obesity Surgery*,15, 1024-1029.
9. Martínez Ortega P, Arredondo J. Nuevas fronteras en cirugía bariátrica: una intervención con múltiples posibilidades. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2012, Vol. 35, Nº 3, septiembre-diciembre.
10. Mathias A.L. Fobi. El Presente y Futuro de la Cirugía Bariátrica. *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol 62 - Nº 1, Febrero 2010; pág. 79-82.
11. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy, Collazo-Clavell et al. AACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Guidelines, *Endocr Pract.* 2008;14, 1-83.
12. Miguel GPS, Azevedo JLMC, Gicovate Neto C , Moreira CLCB, Viana EC, PS Carvalho. Glucose homeostasis and weight loss in morbidly obese patients undergoing banded sleeve gastrectomy: a prospective clinical study. *Clinics.* 2009;64(11):1093-8.
13. Moreno-Torres E, Hernández-Ramírez I, Zúñiga-López G. Reducción de la obesidad luego de sleeve gástrico en una cohorte de 15 pacientes. *Rev CES Med.* 2013; 27(2):185-192.
14. Musellaa, Milone, Gaudioso, Bianco, Palumbo, Galloro, Bellinia, Milone. A decade of bariatric surgery. What have we learned? Outcome in 520 patients from a single institution. *International Journal of Surgery* 12 (2014) S183-S188.
15. Nassar Ricardo. Gastrectomía vertical por laparoscopia “Manga gástrica”. *Rev Col Gastroenterol /* 26 (4) 2011 265-268.
16. Nienhuijs, de Zoete JP, Berende, de Hingh, Smulders. Evaluation of laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss and co-morbidity. *International Journal of Surgery* 8 (2010) 302-304.
17. Rudolph A & Hilbert A. Post-operative behavioural management in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews* (2013) 14, 292–302.
18. Schauer P. and Schirmer B., Schwartz's Manual of Surgery. Octava edición 2007 pp 699-702.
19. Signore et al. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. *International Society for Neurochemistry,J. Neurochem.*(2008) 106, 1977–1990.
20. Sjöström L, Narbro K, Sjöström D, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741-52.
21. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström D, Karason K et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. *JAMA.* 2012;307(1):56-65.
22. Wang Y, Liu J. Plasma Ghrelin Modulation in Gastric Band Operation and Sleeve Gastrectomy. *OBES SURG* (2009) 19:357–362.