



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

### **TESIS DOCTORAL**

Microbiota intestinal como potencial marcador pronóstico de respuesta a la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad patológica.

**D. Andrés Balaguer Román**

**2024**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

Microbiota intestinal como potencial marcador pronóstico de respuesta a la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad patológica.

Autor: D. Andrés Balaguer Román

Director/es: D.<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Dolores Frutos Bernal

D. Bruno Ramos Molina





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD**

**DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Andrés Balaguer Román

doctorando del Programa de Doctorado en

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Microbiota intestinal como potencial marcador pronóstico de respuesta a la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad patológica.

y dirigida por,

D./Dña. M<sup>a</sup> Dolores Frutos Bernal

D./Dña. Bruno Ramos Molina

D./Dña. Pablo Ramirez Romero

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 06 de Septiembre de 2024

Fdo.: Andrés Balaguer Román

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

# INDICE

INTRODUCCIÓN.....	18
1. LA EPIDEMIA DE LA OBESIDAD.....	20
1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD.....	20
1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y TENDENCIAS ACTUALES.....	21
1.3 FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS MULTIFACTORIALES.....	22
1.4 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD.....	24
1.5 PATOGÉNESIS DE LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES.....	25
1.6 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN.....	30
1.7 TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA OBESIDAD.....	30
2. CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	36
2.1 HISTORIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA.....	36
2.2 MECANISMO DE ACCIÓN DE CADA PROCEDIMIENTO DE CBM.....	40
2.3 INDICACIONES Y CRITERIOS DE CALIDAD.....	45
2.4 RESULTADOS Y EFECTIVIDAD.....	54
2.5 PERSPECTIVAS FUTURAS Y NUEVOS DESAFÍOS.....	63
3. MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	65
3.1 CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	65
3.2 METABOLITOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA.....	66
3.3 PÉRDIDA DE PESO TRAS CBM Y SU ASOCIACIÓN CON FIRMAS ESPECÍFICAS DE MICROBIOTA INTESTINAL.....	68
3.4 RESOLUCIÓN DE DM2 DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y SU ASOCIACIÓN CON FIRMAS ESPECÍFICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	68
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	70

MATERIAL Y MÉTODOS.....	74
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	75
3. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	75
4. RECOLECCIÓN DE DATOS Y MUESTRAS.....	76
5. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	78
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	78
RESULTADOS.....	79
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	80
1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	80
1.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS PREOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS.....	80
1.3 PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	80
1.4 COMORBILIDADES Y RESOLUCIÓN POSTOPERATORIA.....	81
2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MUESTRA.....	82
2.1 COMPARATIVO DEL PORCENTAJE TOTAL DE PESO PERDIDO Y COMORBILIDADES.....	83
2.2 CORRELACIÓN ENTRE EL % PTP Y PARÁMETROS CLÍNICO-ANALÍTICOS A NIVEL PREOPERATORIO Y ANUAL.....	83
2.3 COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE DIABETES, COMORBILIDADES Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS.....	85
2.4 COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE LA HTA, COMORBILIDADES Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS.....	88
2.5 COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE LA DISLIPEMIA, COMORBILIDADES Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS.....	92
2.6 COMPARATIVO ENTRE EN GRADO DE MASLD, COMORBILIDADES Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS.....	96
2.7 COMPARATIVO ENTRE % PTP > 34.2, COMORBILIDADES Y FACTORES CLÍNICO- ANALÍTICOS.....	101
3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	105
3.1 ANÁLISIS DEL % PTP.....	105
3.2 ANÁLISIS DEL % PTP >34.2.....	106
3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE LA RESOLUCIÓN DE LA HTA.....	106
3.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE LA RESOLUCIÓN DE LA DM2.....	108
3.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE LA RESOLUCIÓN DE LA DISLIPEMIA.....	109

4.	ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL PERFIL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL AÑO TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y SU RELACIÓN CON LA PÉRDIDA DE PESO.....	111
4.1	DIVERSIDAD ALFA.....	111
4.2	DIVERSIDAD BETA.....	113
4.3	ANÁLISIS TAXONÓMICO.....	115
5.	MICROBIOTA INTESTINAL PREOPERATORIA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE RESPUESTA A LA CIRUGÍA.....	133
5.1	DIVERSIDAD ALFA.....	133
5.2	DIVERSIDAD BETA.....	134
5.3	ANÁLISIS TAXONÓMICO .....	136
	DISCUSIÓN.....	145
1.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	147
2.	ANÁLISIS COMPARATIVO Y MODELOS DE REGRESIÓN.....	148
2.1	PORCENTAJE DE PESO TOTAL PERDIDO (%PTP).....	148
2.2	TASA DE RESOLUCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2).....	149
2.3	TASA DE RESOLUCIÓN HTA.....	151
2.4	TASA DE RESOLUCIÓN DISLIPEMIA.....	152
2.5	GRADO DE MASLD.....	154
3.	ANÁLISIS ANUAL DE LA MICROBIOTA TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	154
3.1	DIVERSIDAD ALFA Y BETA.....	154
3.2	ANÁLISIS TAXONÓMICO.....	155
4.	ANÁLISIS BASAL DE LA MICROBIOTA TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	162
4.1	DIVERSIDAD ALFA Y BETA.....	162
4.2	ANÁLISIS TAXONÓMICO.....	163
5.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	169

CONCLUSIONES.....	171
BIBLIOGRAFÍA.....	173
ANEXOS .....	191
PUBLICACIONES.....	196

# RESUMEN

## Introducción

La obesidad es una epidemia mundial que afecta a más de 650 millones de personas, según la Organización Mundial de la Salud. Este trastorno crónico está asociado con diversas comorbilidades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, y la esteatosis hepática no alcohólica. La cirugía bariátrica, especialmente el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR), ha demostrado ser una intervención eficaz para el tratamiento de la obesidad mórbida, no solo por la pérdida de peso significativa que induce, sino también por su capacidad para mejorar o resolver las comorbilidades asociadas. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta de los pacientes a esta intervención ha suscitado la necesidad de entender mejor los factores subyacentes que contribuyen al éxito o fracaso de la cirugía. La microbiota intestinal, un ecosistema microbiano complejo que desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo, ha emergido como un posible mediador de estos resultados. La presente tesis doctoral se centra en investigar cómo la composición y los cambios en la microbiota intestinal pueden predecir y afectar los resultados de la cirugía bariátrica.

**Objetivos:** Se pretende evaluar la relación entre el porcentaje de peso total perdido (% PTP) y los cambios en la microbiota, determinar la evolución de especies bacterianas clave tras la cirugía, y explorar la composición inicial de la microbiota como predictor de los resultados clínicos.

## Materiales y Métodos

El estudio se realizó en una cohorte de 120 pacientes con obesidad mórbida sometidos a BGYR, con un seguimiento postoperatorio de 12 meses. Se recolectaron muestras de heces y datos clínicos tanto en la etapa preoperatoria como a los 12 meses postoperatorios. Se utilizó secuenciación del gen 16s rRNA para analizar la composición de la microbiota intestinal. Los análisis estadísticos incluyeron pruebas de correlación y modelos de regresión para evaluar la relación entre la microbiota y los resultados clínicos.

## Resultados

Los resultados indican que los pacientes que lograron un % PTP superior al 34.2% presentaban una mayor riqueza microbiana a nivel basal y mostraron cambios significativos en la composición de su microbiota tras la cirugía. Especies bacterianas como *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia inulinivorans* fueron más abundantes en los pacientes con mayor éxito en la pérdida de peso, mientras que *Bacteroides fragilis* y *Ruminococcus gnavus* fueron más comunes en aquellos con menor pérdida de peso. Estos hallazgos sugieren que la composición inicial de la microbiota podría influir en la respuesta metabólica a la cirugía bariátrica.

## Conclusiones

El análisis de la microbiota intestinal antes y después de la cirugía revela que ciertas especies bacterianas pueden estar asociadas con un mejor o peor pronóstico en términos de pérdida de peso. La mayor abundancia de especies antiinflamatorias y promotoras de un metabolismo saludable, como *Akkermansia muciniphila*, en pacientes con mayores pérdidas de peso, refuerza la hipótesis de que la microbiota desempeña un papel central en la mediación de los efectos de la cirugía bariátrica. Por otro lado, la presencia de bacterias asociadas con la inflamación crónica, como *Ruminococcus gnavus*, podría estar relacionada con una menor efectividad de la cirugía en algunos pacientes.

La microbiota intestinal se perfila como un factor crucial en la variabilidad de los resultados de la cirugía bariátrica. Los cambios en su composición tras la intervención y la composición microbiana inicial podrían servir como indicadores clave para predecir el éxito en términos de pérdida de peso y resolución de comorbilidades. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la microbiota intestinal en el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas para el manejo de la obesidad. Futuros estudios podrían centrarse en la modulación de la microbiota para mejorar los resultados postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

# ABSTRACT

## Introduction

Obesity is a global epidemic affecting more than 650 million people, according to the World Health Organization. This chronic disorder is associated with various comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and non-alcoholic fatty liver disease. Bariatric surgery, especially the Roux-en-Y gastric bypass, has proven to be an effective intervention for treating morbid obesity, not only due to the significant weight loss it induces but also because of its ability to improve or resolve associated comorbidities. However, the variability in patient response to this intervention has highlighted the need for a better understanding of the underlying factors that contribute to the success or failure of the surgery. The gut microbiota, a complex microbial ecosystem that plays a crucial role in regulating metabolism, has emerged as a potential mediator of these outcomes. This doctoral thesis focuses on investigating how the composition and changes in the gut microbiota may predict and affect the outcomes of bariatric surgery.

## Objectives:

The aim is to evaluate the relationship between the percentage of total weight lost and changes in the microbiota, to determine the evolution of key bacterial species following surgery, and to explore the initial composition of the microbiota as a predictor of clinical outcomes.

## Materials and Methods

The study was conducted on a cohort of 120 patients with morbid obesity who underwent RYGB, with a postoperative follow-up of 12 months. Stool samples and clinical data were collected during both the preoperative stage and at 12 months post-surgery. 16s rRNA gene sequencing was used to analyze the composition of the gut microbiota. Statistical analyses included correlation tests and regression models to evaluate the relationship between the microbiota and clinical outcomes.

## Results

The findings indicate that patients who achieved a percentage of total weight lost greater than 34.2% had a higher baseline microbial richness and showed significant changes in their microbiota composition following surgery. Bacterial species such as *Akkermansia muciniphila* and *Roseburia inulinivorans* were more abundant in patients with greater weight loss success, while *Bacteroides fragilis* and *Ruminococcus gnavus* were more common in those with less weight loss. These results suggest that the initial composition of the microbiota could influence the metabolic response to bariatric surgery.

## Conclusions

The analysis of the gut microbiota before and after surgery reveals that certain bacterial species may be associated with better or worse outcomes in terms of weight loss. The greater abundance of anti-inflammatory and metabolism-promoting species, such as *Akkermansia muciniphila*, in patients with more significant weight loss supports the hypothesis that the microbiota plays a central role in mediating the effects of bariatric surgery. On the other hand, the presence of bacteria associated with chronic inflammation, such as *Ruminococcus gnavus*, may be related to reduced surgical effectiveness in some patients.

The gut microbiota emerges as a crucial factor in the variability of bariatric surgery outcomes. Changes in its composition following the intervention and the initial microbial composition

could serve as key indicators for predicting success in terms of weight loss and resolution of comorbidities. These findings highlight the importance of considering the gut microbiota when designing personalized therapeutic strategies for managing obesity. Future studies could focus on modulating the microbiota to improve postoperative outcomes in patients undergoing bariatric surgery.

# INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha incrementado de manera alarmante en todo el mundo, convirtiéndose en uno de los mayores desafíos de salud pública en el siglo XXI. Este fenómeno no solo afecta a la salud individual, sino que también impone una carga significativa en los sistemas de salud y la economía global. La obesidad está reconocida como un importante peligro para la salud pública, ya que aumenta los riesgos de múltiples enfermedades, como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hiperlipidemia, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, algunos tipos de cáncer y artritis degenerativa. Por lo tanto, tanto la prevención como el tratamiento la obesidad resultaría muy beneficioso tanto a nivel individual como social.

En el contexto específico de España, la situación de la obesidad presenta particularidades que requieren un análisis detallado. Datos epidemiológicos recientes revelan una tendencia al alza en la prevalencia de la obesidad, con una proporción significativa de la población afectada.

La epidemia de obesidad y sus complicaciones asociadas están desafiando el sistema de atención médica mundial y podrían desacelerar o incluso revertir los avances en la esperanza de vida de los últimos 50 años. Comprender sus múltiples causas ayudaría en el desarrollo de estrategias de prevención y tratamientos efectivos.

# 1. LA EPIDEMIA DE LA OBESIDAD

## 1.1 Definición y clasificación de la obesidad

La obesidad se define como una enfermedad crónica caracterizada por un exceso o depósito anormal de tejido adiposo que se asocia con un mayor riesgo para la salud. Se desarrolla a partir de una alteración en la regulación fisiológica de la masa grasa, con un desarrollo y una gravedad influidos por factores endógenos y exógenos (ambientales). La medición más común para clasificar la obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC), calculado dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros al cuadrado (**Tabla 1**). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera obesidad cuando el IMC es igual o superior a 30.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL IMC

Clase de obesidad		IMC (kg/m <sup>2</sup> )
 Peso inferior al normal		<18,5
 Normal		18,5-24,9
 Sobrepeso		25-29,9
 Obesidad	I	30-34,9
 Obesidad	II	35-39,9
 Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

La obesidad es un problema sanitario de tal magnitud que es considerado como una de las epidemias del siglo XXI. Durante los últimos 40 años se muestra un progresivo aumento del peso medio de las muestras de personas analizadas en los diferentes estudios poblacionales. En la actualidad los datos epidemiológicos confirman que la población española no escapa a esta pandemia y que la obesidad es un problema de primera magnitud. Este problema es aún más grave ya que la población encuestada infraestima la obesidad, porque declaran un peso inferior al real y una talla superior a la real (1).

Conocer la epidemiología de la obesidad es importante en primer lugar porque conocemos la magnitud de problema y con esto planificamos los recursos sanitarios que se le deben dedicar. Además, identificamos factores de riesgo para llevar a cabo actividades preventivas y ofrecer una atención personalizada. Con todo ello podemos hacer predicciones sobre el progresivo aumento de la carga de la obesidad y poner en marcha medidas preventivas.

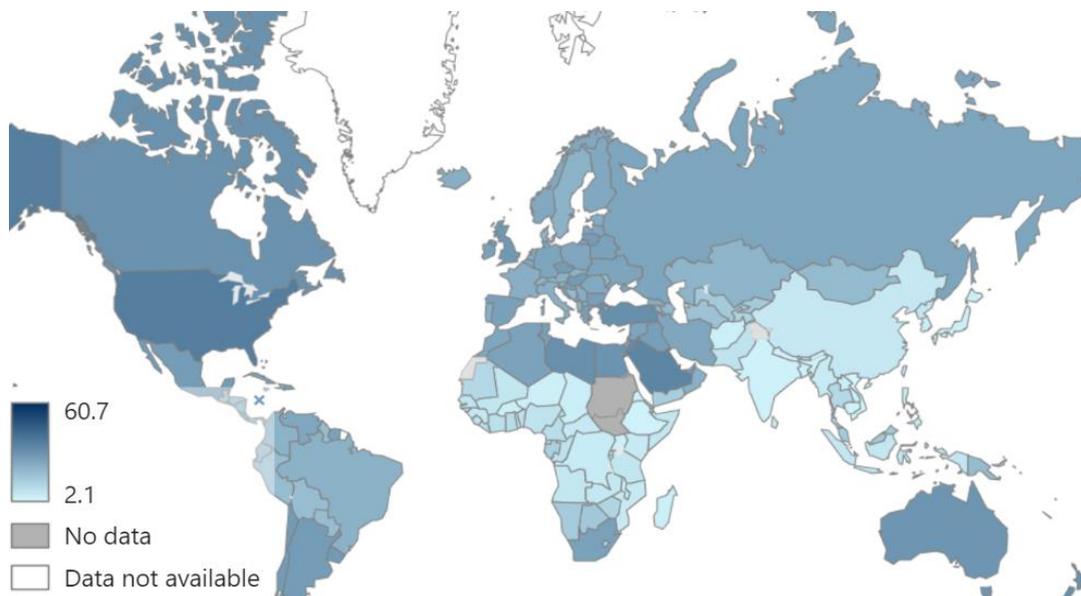
## 1.2 Epidemiología y tendencias actuales

La epidemiología de la obesidad ha experimentado cambios sustanciales en las últimas décadas, transformándose en una problemática de magnitudes globales. Este apartado se enfoca en analizar la distribución de la obesidad a nivel mundial, sus tendencias actuales y las implicaciones para la salud pública.

### 1.2.1. Distribución geográfica

Según el estudio más reciente que proporciona tendencias en el IMC para todos los países del mundo basándose en datos medidos de peso y altura corporal de 128,9 millones de niños, adolescentes y adultos, la prevalencia de la obesidad aumentó en todos los países entre 1975 y 2016 (1). Los investigadores identificaron diferencias regionales notables en los cambios del IMC a lo largo del tiempo. Se observó especialmente un aumento acelerado del IMC en el sur y sudeste asiático, la región del Caribe y el sur de América Latina. La prevalencia de un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> varía según el país y oscila entre el 3,7% en Japón y el 38,2% en los Estados Unidos (**Figura 1**). Excepto en algunas partes del África subsahariana y Asia, hay más personas con obesidad que con bajo peso en todo el mundo. La tendencia del IMC en niños y adolescentes es de especial preocupación para predecir cómo la carga de la obesidad podría afectar a la población en el futuro próximo.

FIGURA 1. PREVALENCIA OBESIDAD A NIVEL MUNDIAL: IMC  $\geq 30\%$  (ESTIMACIÓN BRUTA).



En un análisis de una muestra poblacional de 51.505 niños que tenían datos antropométricos consecutivos disponibles durante la niñez y la adolescencia, el aumento de peso más rápido se encontró entre los 2 y 6 años, y el 90% de los niños que fueron obesos a la edad de 3 años también tuvieron sobrepeso u obesidad en la adolescencia (2).

### *1.2.2. Prevalencia global y futura*

Las estimaciones de los niveles globales de sobrepeso y obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), sugieren que más de 4 mil millones de personas podrían verse afectadas en 2035, en comparación con más de 2,6 mil millones en 2020. Se refleja un aumento del 38% de la población mundial en 2020 a más del 50% en 2035 (las cifras excluyen a los niños menores de 5 años de edad). Se espera que la creciente prevalencia de la obesidad sea más pronunciada entre los niños y adolescentes, aumentando del 10% al 20% de los niños del mundo durante el período 2020 a 2035, y aumentando del 8% al 18% de las niñas del mundo (3).

### *1.2.3. Efectos en la salud pública*

La obesidad contribuye de manera sustancial a la carga global de enfermedades no transmisibles. Se estima que la obesidad está vinculada a más de 200 enfermedades, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares (enfermedades de las arterias coronarias, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca), ciertos tipos de cáncer y trastornos musculoesqueléticos (4). Además, la obesidad se asocia con un aumento en los costos de atención médica y una disminución de la calidad de vida.

Las cifras proyectadas para el impacto económico del sobrepeso y la obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) de 2020 a 2035 muestra un impacto de 1,96 billones de dólares en 2020, que aumentará a más de 4 billones de dólares en 2035. En este caso, el impacto económico incluye tanto los costos sanitarios del tratamiento de la obesidad y sus consecuencias como el impacto del IMC alto en la productividad económica, contribuyendo el alto ausentismo, presentismo y jubilación prematura o muerte. Se estima que el impacto económico supondrá el 2,9% del PIB mundial en 2035. Estos son impactos económicos anuales que se comparan con el impacto estimado de COVID-19, que provocó que la economía mundial se contrajera un 3% del PIB durante 2020, el peor año de la pandemia (3).

En conclusión, la epidemiología de la obesidad refleja una realidad global alarmante con implicaciones significativas para la salud y la economía. La comprensión de las tendencias actuales y la identificación de los factores subyacentes son cruciales para informar políticas de salud preventiva y estrategias de intervención efectivas.

## **1.3 Factores de riesgo y causas multifactoriales**

Aunque la obesidad suele abordarse considerando principalmente el equilibrio energético positivo, es crucial reconocer la complejidad subyacente del problema. Las causas multifactoriales pueden clasificarse en primarias y secundarias. Entre las causas primarias se encuentran el desequilibrio energético positivo relacionado con los hábitos de vida, como patrones alimenticios, falta de actividad física y factores socioeconómicos que influyen en la disponibilidad y tipo de alimentos. Las causas secundarias, que afectan a una minoría de la población, abarcan aspectos genéticos y epigenéticos, endocrinos (enfermedad de Cushing, hipotiroidismo), iatrogénicos por medicamentos (anticonceptivos orales), factores

psicológicos como la depresión, alteraciones en el microbioma intestinal y trastornos del sueño (5).

Uno de los factores principales implicados en el desarrollo de la obesidad es el nivel socioeconómico del individuo. Un metanálisis que abarcó a más de un millón de individuos reveló que, en comparación con un alto nivel socioeconómico, un nivel socioeconómico bajo, se asociaba con un 31% más de probabilidades de tener sobrepeso, un 45% más de probabilidades de obesidad y un incremento de 1.09 kg/m<sup>2</sup> en el Índice de Masa Corporal (IMC) promedio (6). La contaminación del aire, también se ha correlacionado con un riesgo sustancialmente mayor de obesidad en niños y adultos. En este sentido, diversas investigaciones han identificado una correlación inversa entre la contaminación del aire y el nivel educativo, aumentando además el riesgo de sufrir obesidad sobre todo en áreas más desfavorecidas (7).

La genética también juega un papel crucial en la obesidad, estimándose que el componente genético puede representar entre el 40% y el 50% de la variabilidad del peso corporal, con niveles de heredabilidad entre el 30% y el 55%. Alteraciones en numerosos genes, hasta 15 en casos de obesidad monogénica, así como polimorfismos de un solo nucleótido, han sido relacionados con el riesgo de obesidad (8). Por ejemplo, la leptina, una hormona producida por el tejido adiposo que regula la saciedad, ha sido objeto de estudios genéticos, demostrándose que polimorfismos específicos relacionados con la leptina y sus vías de señalización pueden contribuir a la resistencia a la leptina y aumentar el riesgo de obesidad (9). Adicionalmente, síndromes genéticos reconocidos, como el de Prader-Willi, Bardet-Biedl y el síndrome de Down, también están asociados con la obesidad. En conjunto, estos hallazgos resaltan la complejidad de los factores que contribuyen a la obesidad, involucrando tanto aspectos socioeconómicos como genéticos.

Entre otras causas secundarias se incluyen disfunciones endocrinas tales como el hipotiroidismo y el síndrome/enfermedad de Cushing. Por una parte, las hormonas tiroideas influyen en el equilibrio energético y ayudan a regular el metabolismo. Específicamente, se sabe que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la triyodotironina (T3) son capaces de regular el apetito, el metabolismo de los lípidos y la termogénesis a través de interacciones con el hipotálamo; por lo tanto, no es sorprendente que los trastornos de la tiroides estén relacionados con un IMC elevado. Por ejemplo, en un estudio de 27.097 personas mayores de 40 años, los cambios en la TSH dentro del rango de referencia se asociaron positivamente con el IMC y con la prevalencia de obesidad (10). En cuanto al hipercortisolismo, un estudio transversal encontró que el cortisol salival tiende a aumentar a medida que aumenta el IMC y se correlaciona con la circunferencia de la cintura (11).

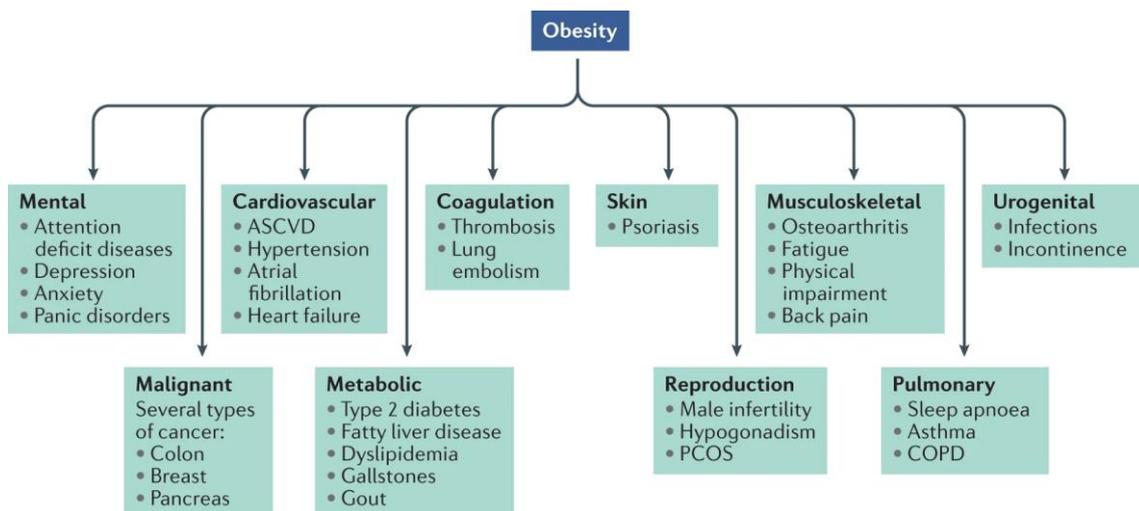
La depresión también se asocia con la obesidad, probablemente como resultado de sus síntomas subyacentes, como el estilo de vida sedentario y el aumento en la ingesta calórica (12). Esta situación se ve agravada por el hecho de que muchos antidepresivos también tienen efectos metabólicos adversos y empeoran el aumento de peso. Los antidepresivos no son los únicos medicamentos implicados en la desregulación metabólica y el aumento de peso; otros, como los fármacos para la diabetes (insulina y sulfonilureas), corticosteroides, antipsicóticos, antiepilépticos e incluso medicamentos cardiovasculares (bloqueadores beta), pueden aumentar el IMC.

En conclusión, la obesidad es el resultado de una combinación compleja de factores genéticos, ambientales, metabólicos, psicológicos y sociales. Abordar eficazmente este problema de salud pública requiere enfoques multidisciplinarios que integren intervenciones a nivel individual, comunitario y político, con el objetivo de promover entornos saludables y estilos de vida activos. Además, la concienciación pública y la educación sobre la importancia de adoptar hábitos alimentarios equilibrados y mantener una actividad física regular son fundamentales para revertir la tendencia creciente de la obesidad y sus comorbilidades.

#### 1.4 Comorbilidades asociadas a la obesidad

La obesidad se correlaciona con un mayor riesgo de diversas comorbilidades graves (4). Entre las condiciones comórbidas que interactúan, la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular (ECV), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ciertos tipos de cáncer (especialmente mama, endometrio y colon) y la enfermedad renal crónica (13). En el caso de su relación con el cáncer, se ha estimado que entre el 4% y el 9% de todos los cánceres podrían deberse a un mayor porcentaje de grasa corporal y que se correlaciona con un peor pronóstico para múltiples enfermedades malignas (14). La obesidad también se asocia con una disminución de la esperanza de vida de 5 a 20 años dependiendo de su duración, la magnitud del exceso de peso y la aparición de enfermedades comórbidas asociadas (14). Por su parte, desde temprana edad la obesidad aumenta la prevalencia de enfermedades psicológicas, neurológicas, pulmonares, gastrointestinales, renales, musculoesqueléticas y endocrinas (15). En la **Figura 2** se resumen las principales comorbilidades asociadas a la obesidad:

FIGURA 2: COMORBILIDADES METABÓLICAS Y PSICOLÓGICAS MÁS DESTACADAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA; ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA (ASVCD); ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (COPD); SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (PCOS).



Nature Reviews Drug Discovery (*Nat Rev Drug Discov*) ISSN 1474-1784 (online)

## 1.5 Patogénesis de la obesidad y comorbilidades.

### 1.5.1 El tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo (TA) está constituido por adipocitos, rodeados por diversos tipos de células, entre las que se incluyen células endoteliales, preadipocitos, fibroblastos, células madre y células del sistema inmunitario. En las últimas décadas, numerosos estudios han demostrado que el TA juega un papel fundamental en la fisiología humana, especialmente en la regulación de la sensibilidad sistémica a la insulina (16). Se presume que la distribución del TA, así como su estado inflamatorio y la secreción de ciertas adipocinas, contribuyen al riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

Los mamíferos exhiben dos tipos principales de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón (TAM). El TAB constituye la mayor proporción de tejido adiposo en todo el cuerpo y se encuentra tanto en la cavidad abdominal como de manera subcutánea, alrededor de los órganos principales y los vasos sanguíneos. Su función principal es almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos, pero también desempeña un papel evidente en la señalización endocrina y la modulación del sistema inmunológico. Una acumulación excesiva de TAB, especialmente en los depósitos viscerales, ha sido identificada como un determinante clave del riesgo relativo de hipertensión y ECV (16).

En la obesidad se observa comúnmente una inflamación crónica de bajo grado. A nivel celular, los macrófagos infiltran el TA y contribuyen tanto a la hipertrofia de los adipocitos como a la liberación de citoquinas (p. ej., TNF-alfa, IL-6). Las citoquinas circulantes afectan la acción de la insulina en varios tejidos, ejecutando efectos paracrinos adicionales (17).

A diferencia del TAB, el TAM representa una parte menor (menos del 5%) de todo el TA en humanos adultos. Se puede encontrar en depósitos cervicales, supraclaviculares, axilares, paraespinales, mediastínicos y abdominales (18). Convierte la energía de los sustratos dietéticos en calor, permite la oxidación de grasas y gasto de energía lo que podría usarse potencialmente en el tratamiento de la obesidad (18).

Hace algunas décadas, se concebía al tejido adiposo como un simple almacén pasivo de energía en el cuerpo. Sin embargo, esta percepción experimentó un cambio drástico con el descubrimiento de procesos endocrinos, paracrinos e inflamatorios identificados en el tejido adiposo. La leptina, la adiponectina, la vaspina y otras adipocinas son secretadas por el tejido adiposo y desempeñan un papel crucial en la regulación del apetito y la homeostasis energética. La leptina, una hormona peptídica, fue la primera adipocina descubierta (19), regula la ingesta de alimentos y la función reproductiva. Además, desempeña un papel en el crecimiento fetal, las respuestas inmunitarias proinflamatorias, la angiogénesis y la lipólisis.

La leptina induce saciedad dentro del núcleo arqueado del hipotálamo (20). Además de la expresión de receptores de leptina en estructuras neuronales, también se describió que los astrocitos expresan receptores de leptina y se demostró que una dieta rica en grasas puede conducir a una sobreexpresión del receptor de leptina en los astrocitos (21).

Otra adipocina importante es la adiponectina, que aumenta a medida que disminuye la masa grasa. La adiponectina tiene varios efectos antiinflamatorios y podría mejorar la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática (20). Se demostró en ratones con resistencia a la

insulina que la expresión de los receptores de adiponectina 1 y 2 en el tejido adiposo y el músculo esquelético disminuyó significativamente (22). Por lo tanto, la obesidad no sólo resulta en una disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina, sino también en una expresión reducida de los receptores de adiponectina, lo que podría agravar la hiperinsulinemia y, por lo tanto, generar un círculo vicioso.

### *1.5.2 Diabetes mellitus tipo 2*

En condiciones normales, el nivel de glucosa corporal se encuentra en un estado de homeostasis controlado principalmente por dos hormonas fundamentales, la insulina y el glucagón. La insulina es secretada por las células  $\beta$  pancreáticas cuando la concentración de glucosa en sangre aumenta para inhibir la producción de glucosa por glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado. La insulina también puede aumentar la captación de glucosa por los músculos esqueléticos y los tejidos adiposos para reducir el nivel de glucosa en sangre. Por el contrario, el glucagón es secretado por las células  $\alpha$  pancreáticas cuando la concentración de glucosa en sangre es baja y puede antagonizar los efectos de la insulina al promover la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. Sin embargo, dicha homeostasis de la glucosa se altera en la diabetes tipo 2 y, más específicamente, el sobrepeso o la obesidad son factores más proclives a desarrollar diabetes tipo 2. En general, aunque la fisiopatología de la diabetes de tipo 2 varía entre los pacientes, en la mayoría de los casos se debe a una reducción de la secreción de insulina o un aumento de la secreción de glucagón, un aumento de la producción de glucosa, una transducción disfuncional de la señal de insulina y una disminución de la captación de glucosa por parte del músculo esquelético, el hígado y los tejidos adiposos (23).

El TAB es un actor clave en la patogénesis de la diabetes tipo 2 y su acumulación promueve la insensibilidad o la resistencia a la insulina (16). En análisis transversales, se encontró que un nivel bajo de adiponectina y una masa elevada de TAB tenían correlación con el riesgo de resistencia a la insulina y disfunción de las células  $\beta$  secretoras de insulina (16). A medida que el TAB se expande, las células se vuelven menos sensibles a la insulina debido a la eficiencia reducida del transporte de glucosa y el estrés oxidativo causado por la sobrenutrición, una condición llamada resistencia a la insulina que existe comúnmente en la DM2 (24). El volumen del hígado, los músculos esqueléticos, otros órganos y tejidos aumenta tras la acumulación de TAB, en particular, la expansión del tejido adiposo blanco en los músculos esqueléticos y el hígado aumenta el nivel de diacilglicerol (DAG), que activa la forma  $\epsilon$  de la proteína quinasa C (PKC $\epsilon$ ), lo que conduce a una disminución de la captación de glucosa en los músculos e interrumpe la activación inducida por insulina de la síntesis de glucógeno y la supresión de la producción de glucosa en el hígado, alimentando la hiperglucemia(25).

### *1.5.3 Dislipemia*

La dislipidemia típica de la obesidad consiste en un aumento de los triglicéridos (TG) y los ácidos grasos libres, una disminución del colesterol HDL con disfunción de HDL y un colesterol LDL normal o ligeramente aumentado con un aumento de las LDL pequeñas y densas. Las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína (apo) B también suelen estar aumentadas, en parte debido a la sobreproducción hepática de lipoproteínas que contienen apo B (26). La hipertrigliceridemia puede ser la causa principal de otras anomalías lipídicas ya que conducirá a una depuración retardada de las lipoproteínas ricas en TG y a la formación de LDL pequeñas y densas (27).

La lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG se ve afectada en la obesidad por los niveles reducidos de expresión de ARNm de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo, encargada del metabolismo lipídico (28). El aumento de la lipemia posprandial conduce a niveles elevados de ácidos grasos libres, lo que resulta en el desprendimiento de LPL de su superficie endotelial y por tanto, disminución de su función (29,30).

#### 1.5.4 Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

El metabolismo de los ácidos grasos hepáticos se altera en estados de sobrenutrición y obesidad, lo que comúnmente conduce a la acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos y al cuadro clínico de enfermedad esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) (31). Un metaanálisis reciente estimó un aumento en la prevalencia de MASLD del >50,4% en los últimos 30 años, del 25,3% (entre 1990 y 2006) y del 38,2% (entre 2016 y 2019) (31). Este aumento está estrechamente asociado con un número cada vez mayor de casos de obesidad y DM2 (32-36). La resistencia a la insulina es un mecanismo clave que conecta la obesidad y la esteatosis hepática, lo que lleva a un aumento de la lipólisis en el TAM y a la lipogénesis *de novo* en el hígado, provocando un mayor ingreso de ácidos grasos libres en los hepatocitos (37,38). La acumulación de lípidos en el hígado puede conducir a un ambiente de lipotoxicidad, que desencadena a su vez estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial, factores que desempeñan un papel crucial en la progresión a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, por sus siglas en inglés) (39,40). Debido a su estrecha asociación con enfermedades extrahepáticas dentro del espectro del síndrome metabólico, la MASLD está contribuyendo de manera relevante al aumento de la mortalidad por todas las causas observadas en la obesidad (41). La MASH puede evolucionar hasta etapas avanzadas de enfermedad hepática crónica como la fibrosis, la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (CHC), lo que resulta en un aumento adicional de la mortalidad (42,43).

#### 1.5.5 Insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular.

El *Framingham Heart Study* fue uno de los primeros estudios prospectivos que afirmó que la obesidad es un predictor independiente de ECV (44). Tras un seguimiento de 44 años, el riesgo de ECV (incluidos los diagnósticos de angina, infarto de miocardio, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular) fue mayor entre los hombres y mujeres obesos y con sobrepeso, incluso después del ajuste por edad, tabaquismo, presión arterial alta, colesterol y diabetes (45,46). La obesidad aumenta además el riesgo general de insuficiencia cardíaca (IC), que se presenta en dos formas principales: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp). Ambos tipos de IC son similares en prevalencia y mortalidad (47). La obesidad está fuertemente asociada con el desarrollo de ICFEp, y más del 80% de los pacientes con ICFEp son obesos (48).

Hasta hace poco, no se disponía de ningún agente farmacológico específico para tratar la ICFEp. Aunque su mecanismo de acción en la ICFEp aún no está completamente dilucidado, los ensayos EMPEROR-Preserved, PRESERVED-HF y DELIVER demostraron los efectos beneficiosos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (i-SGLT2) empagliflozina y dapagliflozina en la ICFEp (49-51). Más recientemente, el agonista del

receptor GLP-1 semaglutida demostró su capacidad no sólo para promover la pérdida de peso, sino también para reducir las limitaciones físicas en pacientes con ICFEp (52).

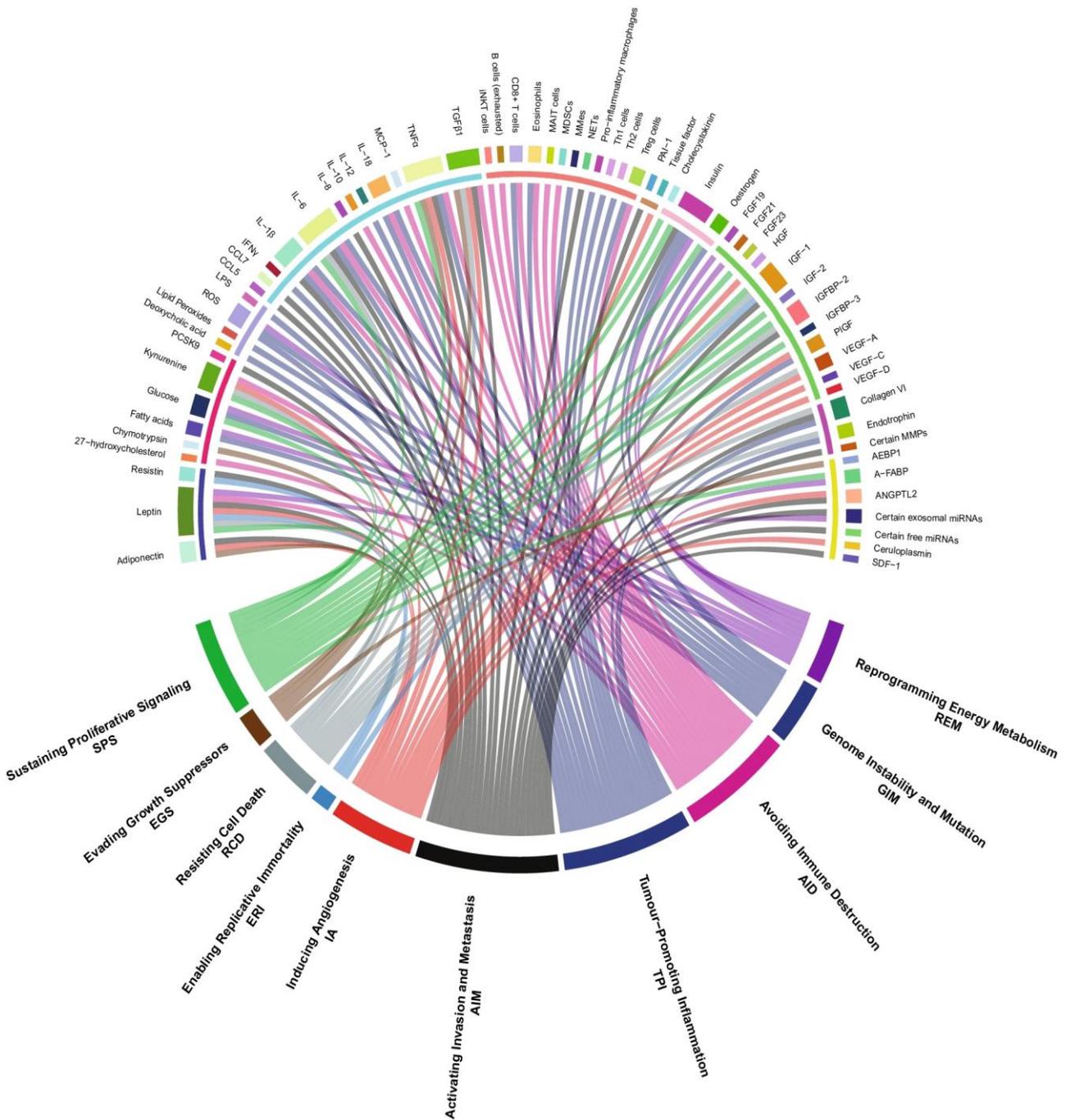
En resumen, la obesidad es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de IC y ECV. Los pacientes con obesidad experimentan eventos de ECV e insuficiencia cardiaca a una edad más temprana y viven con ECV durante una mayor proporción de su vida que las personas con peso normal (53).

#### *1.5.6. Obesidad y cáncer*

La obesidad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer en una amplia gama de tejidos. Los cánceres relacionados con la obesidad ya representan el 40% de los casos de cáncer en EEUU. (54) y se estima que en un futuro podría ser la principal causa modificable de cáncer, superando al tabaquismo. Si bien estos datos epidemiológicos simplemente demuestran una asociación, diferentes cánceres parecen afectados de manera diferente, y en algunos casos la causalidad está respaldada por evidencia de sistemas modelo. Apoyando una relación causal, vemos que la reducción de la masa corporal después de la cirugía bariátrica se asocia con una reducción del riesgo de cáncer, particularmente en los cánceres relacionados con la obesidad (55). Para 2035, se estima que ~ 40 % de los cánceres de endometrio, > 25 % de esófago, > 20 % de riñón y ~ 20 % de cáncer de hígado a nivel mundial serán atribuibles a tener un índice de masa corporal elevado ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) (56).

No hay duda de que la obesidad cambia la fisiología corporal, el metabolismo, el proteoma, el transcriptoma y la perspectiva epigenética en múltiples tejidos, y que estos cambios pueden vincularse con muchas características del proceso cancerígeno. En su artículo, Hanahan y Weinberg definieron las "características del cáncer", es decir, las propiedades que marcan las células para el desarrollo y mantenimiento del crecimiento tumoral en general (57), y posteriormente como cada una de esas características distintivas y habilitantes podrían verse afectadas por la obesidad, destacando puntos comunes importantes y emergentes, como el vínculo entre la inflamación en la promoción del crecimiento tumoral y el estado inflamatorio crónico observado en la obesidad (58) (**Figura 3**).

FIGURA 3: CÓMO LA OBESIDAD PUEDE INFLUIR EN LAS CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER. SE ILUSTRAN LOS VÍNCULOS ENTRE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA OBESIDAD Y LAS CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER.



Harris, B.H.L., Macaulay, V.M., Harris, D.A. *et al.* Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 41, 491–515 (2022).

## 1.6 Estrategias de prevención

La pandemia de obesidad es atribuible a tendencias dietéticas y de comportamiento que actúan sobre la composición genética de un individuo para determinar el IMC y la susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la obesidad. Las opciones de tratamiento conservador generalmente abarcan cambios en la conducta alimentaria y la práctica de deportes de forma regular. Si esto falla, la farmacoterapia, tratamientos endoscópicos y/o la cirugía bariátrica son los siguientes pasos en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades.

A pesar de los avances en el tratamiento de la obesidad, es necesario realizar esfuerzos en su prevención. En análisis prospectivos, casi el 90% de los niños obesos a los 3 años fueron diagnosticados con sobrepeso u obesidad en la adolescencia (2). Para prevenir la obesidad en la primera infancia, factores como la intervención dietética de la madre, programas de ejercicio supervisados o no supervisados, y una combinación de dieta y ejercicio, tuvieron efectos comparables (59). La dieta, el ejercicio o ambos redujeron el aumento excesivo de peso gestacional hasta en un 20% (60). Las estrategias que apuntan a prevenir la obesidad en los niños se basan en programas de educación y atención temprana (60). Una encuesta transversal realizada a casi 2000 niños y un estudio de casos y controles sobre 367 niños han demostrado de manera convincente que el estatus social está inversamente asociado con la obesidad infantil a los seis años (61). Además, hubo una asociación significativa entre el nivel cultural de los padres y la obesidad infantil. Con todo, las estrategias preventivas parecen cruciales en la lucha contra la pandemia de obesidad.

## 1.7 Tratamiento integral de la obesidad

### 1.7.1 Terapias no farmacológicas

Las estrategias antiobesidad basadas en el estilo de vida deberían ser el primer enfoque terapéutico. En general, las intervenciones en el estilo de vida ejercen sus efectos al disminuir la ingesta de energía (dietas) y aumentar el gasto de energía (ejercicio). Existe un gran número de dietas comerciales y no comerciales disponibles, por ejemplo, dietas muy bajas en calorías, dietas bajas en carbohidratos, dietas bajas en grasas, dietas de bajo índice glucémico y dietas altas en proteínas, pero la mayoría de ellas no han sido evaluadas en estudios controlados de alta calidad. El ensayo clínico de remisión de la diabetes (DiRECT) demostró en una cohorte de pacientes obesos con DM2 que un programa estricto de control de peso dirigido por atención primaria durante 12 meses, que contenga una dieta inicial de fórmula de 825 a 853 kcal/día durante 3 a 5 meses, puede conducir a una pérdida de peso de 15 kg o más en el 24%, y a la remisión de la diabetes en el 46% de los participantes en el grupo de intervención (en el grupo de control ningún paciente logró una pérdida de peso de >15 kg, sólo el 4% de los pacientes logró la remisión de la diabetes) (62). Estos resultados deberían ser alentadores, ya que la mayoría de los pacientes subestimarían su autoeficacia. Por otro lado, el ensayo *Look AHEAD* demostró que las intervenciones intensivas en el estilo de vida (principalmente centradas en la pérdida de peso) no redujeron la tasa de eventos cardiovasculares en adultos con sobrepeso y DM2 (63). Sin embargo, un ensayo clínico posterior que reclutó un total de 5145 pacientes obesos en los cuales se realizaron cambios en el estilo de vida, demostró que el grupo con una pérdida >10% de su peso, presentaba una menor incidencia de ECV (64).

La conocida y establecida dieta mediterránea es rica en ácidos grasos monoinsaturados, fibras, antioxidantes y glutatión (65). La adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado con un menor riesgo de obesidad, DM2, enfermedad coronaria, y una mortalidad cardiovascular reducida (66,67). En un ensayo controlado aleatorio (ECA), la dieta Atkins (que es baja en carbohidratos) ha demostrado ser superior a otras dietas (por ejemplo, Zone, Ornish o LEARN) en cuanto a la pérdida de peso (68). Otro ensayo, que duró más de tres años, investigó el efecto del ejercicio en la pérdida de peso corporal y encontró una forma dosis-respuesta de ejercicio y pérdida de peso en ausencia de cambios en la dieta, mientras que la pérdida de peso media lograda no superó los 2,9 kg. incluso en el grupo de ejercicio de alta intensidad. También se detectaron efectos beneficiosos (pérdida de peso corporal de 0,9 kg) después del ejercicio moderado (caminar durante 30 minutos por día) (69).

En general, todas las intervenciones en el estilo de vida deben ir acompañadas de terapias conductuales para ayudar a los pacientes obesos a gestionar la pérdida de peso a largo plazo o el mantenimiento de la pérdida de peso lograda, aunque esta recomendación podría ser poco realista en términos de costos y disponibilidad.

### 1.7.2 Enfoque farmacológico

Los medicamentos contra la obesidad son un componente importante en la lucha contra la pandemia de obesidad, pero su desarrollo sigue siendo un desafío. La **Tabla 2** proporciona una descripción general de los medicamentos para bajar de peso disponibles actualmente.

TABLA 2: FARMACOTERAPIA ACTUAL PARA REDUCCIÓN DE PESO

Droga	Objetivo molecular	Rango de dosis	Pérdida de peso media alcanzable	Ref.
Tirzepatida	Agonista del receptor GLP-1 y GIP	5 mg – 15 mg sc semanalmente	11,6% (IC del 95%, 13,0% a 10,1%) en pacientes con DM2 17,8% (IC del 95%, 19,3% a 16,3%) en pacientes sin DM2	(70); (71)
Semaglutida (subcutánea)	Agonista del receptor de GLP-1	0,25 mg – 2,4 mg sc semanalmente	10,76% (IC 95%, 8,73% a 12,80%) en pacientes con DM2 12,4% (IC 95%, 13,4% a 11,5%) en pacientes sin DM2	(72); (73); (74); (75)

Semaglutida (oral)	Agonista del receptor de GLP-1	3 mg – 50 mg por vía oral al día	2,3 kg (IC del 95 %, 3,1 kg a 1,5 kg) con 14 mg después de 26 semanas en pacientes con DM2  12,7 % (IC del 95 %, 14,2 % a 11,3 %) con 50 mg después de 68 semanas en pacientes sin DM2	(76)
Dulaglutida	Agonista del receptor de GLP-1	0,75 mg – 4,5 mg sc semanalmente	5,1% (IC 95% n/a)	(77)
Liraglutida	Agonista del receptor de GLP-1	1,2 mg – 3,0 mg sc al día	4,81% (IC del 95%, 5,39% a 4,23%)	(72); (73); (74); (78)
Orlistat	Inhibición reversible de las lipasas gástricas y pancreáticas.	360 mg por vía oral a diario	2,81 kg (IC del 95 %, 2,17 a 3,45) con orlistat frente a placebo  9,6 % (IC del 95 % n/a) frente a 5,6 % con placebo (ensayo XENDOS)	(73)
Metformina	Múltiple. Más relevante: Activación de la quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP) y modulación del metabolismo mitocondrial.	500 mg – 2000 mg por vía oral al día	2,06% (de ± 5,65%)	(73)
Dapagliflozina	Inhibidor de SGLT2	5 mg – 10 mg por vía oral a diario	2,08 kg (IC del 95 %, 2,84 kg a 1,31 kg)	(79)
Empagliflozina	Inhibidor de SGLT2	10 mg – 25 mg por vía oral a diario	Hombres: 1,8 kg (IC del 95 %, 2,1 kg a 1,5 kg)  Mujeres: 2,1 kg (IC del 95 %, 2,4 kg a 1,8 kg)	(80)

Uno de los primeros agentes introducidos como tratamiento de la obesidad fue el orlistat, un inhibidor irreversible de las lipasas pancreáticas y gástricas, que reduce así la absorción de grasas. En comparación con el placebo, orlistat produce una reducción significativa del peso corporal (73), si bien los efectos secundarios (p. ej. dolor abdominal, flatulencias, heces aceitosas) ocurren regularmente y la pérdida de peso alcanzable es sólo moderada. Además, el cumplimiento por parte de los pacientes es muy limitado.

Debido a su buena tolerabilidad y bajo costo, la biguanida metformina (que sigue siendo el medicamento de primera línea para la DM2) es un medicamento comúnmente utilizado en el tratamiento de la obesidad, incluso sin DM2 (73). La metformina tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa (p. ej., reducción de la glucosa en ayunas, HbA1c) y reduce el peso corporal en aproximadamente un 2 % con un perfil de seguridad satisfactorio, incluso entre niños y adolescentes con obesidad, aunque su uso en España queda relegado al tratamiento de la diabetes. (83).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (i-SGLT2) son una clase de compuestos que modulan las proteínas de transporte de sodio-glucosa en la nefrona (la unidad funcional del riñón), reduciendo la reabsorción de glucosa en el riñón y, por lo tanto, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre. Si bien estos fármacos se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de la DM2, determinados i-SGLT2 como la empagliflozina y la dapagliflozina han demostrado ser beneficiosas en enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, independientemente de la DM2 (84). Además, se encontró que la dapagliflozina redujo el peso corporal total en 2,1 kg después del tratamiento durante 24 semanas, reduciendo así la masa grasa corporal total, el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo en pacientes con DM2 (80), observando efectos similares, pero ligeramente menores, con la empagliflozina. Sin embargo, faltan estudios sobre los efectos reductores de peso en pacientes sin DM2.

#### 1.7.2.1 Terapias basadas en incretinas: GLP-1, GIP y PYY

El efecto incretina se refiere al fenómeno de que la administración oral de glucosa produce un aumento más rápido y mayor de las concentraciones de insulina en comparación con la administración intravenosa en individuos sanos. El mecanismo de acción de este proceso es la liberación rápida de hormonas peptídicas del intestino en respuesta a la alimentación (85). La primera incretina identificada fue el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (originalmente polipéptido inhibidor gástrico; GIP), seguido del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (85). Estas y otras hormonas se liberan del intestino después de la ingesta de nutrientes y desempeñan un papel crucial en la estimulación de la secreción de insulina y glucagón del páncreas (86). El GIP es producido por las células K del intestino superior y el GLP-1 por las células L del intestino inferior. Otra incretina de creciente interés es el péptido YY (PYY), aislado por primera vez del tracto intestinal porcino en 1980 (87), el cual es liberado por las células L del íleon y el colon en respuesta a la alimentación. PYY1-36 es escindido rápidamente por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-IV) a PYY3-36, la forma circulante más abundante que media sus efectos anoréxicos a través de los receptores tipo 2 del neuropéptido Y (NPY) en el hipotálamo. El GLP-1 induce saciedad mediante una estimulación directa de sus receptores a nivel hipotalámico (88). Además del hipotálamo, los receptores de GLP1 (GLP1R) también se expresan en otros tejidos como el páncreas endocrino, el corazón, el pulmón, el hígado y el tejido adiposo (89-90). En el corazón, los

GLP1R se encuentran principalmente en los cardiomiocitos; en ensayos experimentales, las infusiones de GLP-1 mejoraron la función ventricular izquierda regional y global en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción sistólica grave, que se sometieron a una angioplastia primaria exitosa (91-92).

En el páncreas, los receptores GIPR se expresan tanto en las células alfa como en las células beta de los islotes. Estas células tienen roles cruciales en la regulación de la glucosa en sangre: las células alfa secretan glucagón, una hormona que eleva los niveles de glucosa en sangre, mientras que las células beta secretan insulina, que reduce esos niveles. En las células beta, la activación de GIPR por su ligando natural, el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), estimula la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos, lo que ayuda a controlar los niveles de glucosa después de comer. En las células alfa, el GIPR también juega un papel importante al promover la secreción de glucagón, pero de una manera dependiente de la concentración de glucosa: a niveles bajos de glucosa, el GIPR facilita la liberación de glucagón para evitar la hipoglucemia, mientras que, a niveles altos de glucosa, esta acción es suprimida por señales inhibitorias de las células beta y delta. (93,94)

#### 1.7.2.2 *Miméticos farmacológicos de incretina en la práctica clínica: liraglutida, semaglutida y tirzepatida.*

El desarrollo de agonistas del GLP1R de acción prolongada supone un hito en el tratamiento farmacológico de la obesidad. A través de los sitios de acción descritos del GLP-1, los agonistas del GLP1R inducen muchos efectos metabólicos beneficiosos. En comparación con el péptido original GLP-1, que se degrada rápidamente, los análogos de GLP-1 tienen una vida media mucho más larga (95). Desarrollados originalmente para tratar la DM2, estos medicamentos han demostrado tener efectos reductores del peso corporal de más del 10%, cifra que hasta ahora no se había alcanzado en el desarrollo de medicamentos contra la obesidad. Un metaanálisis reciente postuló que los agonistas del receptor de GLP-1 producen una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores individuales, la mortalidad por todas las causas, el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y el empeoramiento de la función renal en pacientes con DM2 (96). No obstante, aún faltan pruebas de efectos cardiovasculares beneficiosos en personas obesas sin DM2.

La liraglutida (Saxenda®) es un análogo de GLP-1 con una sustitución de arginina por lisina y una cadena lateral de ácido palmítico C-16 (97) y fue aprobado por la FDA en una dosis máxima de 3 mg al día (dosis más alta que en la DM2) para el tratamiento de la obesidad en 2014. La pérdida de peso inducida por 3 mg de liraglutida fue inferior al 10 % después de 52 semanas de tratamiento (74). Además, tras 6 meses de tratamiento, la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó significativamente en 3,9 y 1,9 mm Hg, respectivamente. En pacientes con DM2, la HbA1c se redujo en un 1,14 % y los niveles de glucosa en ayunas disminuyeron en 27,8 mg/dl (98). A pesar de estos efectos beneficiosos, hay que destacar que más de una cuarta parte de los pacientes tratados con liraglutida experimentan eventos adversos, principalmente náuseas (20,8%), vómitos (5,2%), diarrea (2,5%) y erupción cutánea (3,6%), aunque se ha demostrado que el cumplimiento sigue siendo alto. Se ha demostrado, además, que la liraglutida es más beneficiosa con respecto a los factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes obesos con DM2 en comparación con diabéticos no

obesos (99). La liraglutida tiene efectos beneficiosos sobre la esteatosis hepática pero no sobre la fibrosis (100).

La semaglutida es actualmente el análogo de GLP-1 más eficaz, ya que reduce el peso corporal de los pacientes obesos sin DM2 después de 68 semanas de tratamiento en un 12,4% en comparación con los controles tratados con placebo (101). En sujetos diabéticos obesos, los efectos de la pérdida de peso fueron menores, ya que los pacientes tratados con 2,4 mg de semaglutida perdieron solo un 9,6 % de peso corporal en comparación con un 3,4 % en el grupo de placebo (72). La semaglutida se puede administrar por vía oral o subcutánea con una eficacia comparable con respecto a la pérdida de peso en pacientes sin DM2, mientras que el efecto reductor de peso de la formulación oral parecía ser mucho menor en pacientes diabéticos (76). Además, se demostró que la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal es significativamente menor en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular tratados con semaglutida en comparación con aquellos tratados con placebo (102). También se demostró una mejora significativa del control glucémico y una disminución significativa de la albuminuria en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica tratados con semaglutida subcutánea durante 12 meses (103). El tratamiento con semaglutida dio como resultado un porcentaje significativamente mayor de resolución de MASH en comparación con el placebo, aunque el ensayo no demostró una mejora en el estadio de fibrosis (104).

Los efectos de los agonistas del GLP1R suelen depender de la dosis, pero los efectos secundarios (náuseas, vómitos y diarrea) hacen necesario un ajuste de la dosis y limitan la dosis máxima tolerable.

El reciente desarrollo de coagonistas de incretinas que estimulan más de un receptor de incretinas tiene el potencial de revolucionar el tratamiento de la obesidad y la DM2. El coagonista de GIP y GLP-1, tirzepatida recibió la aprobación de la FDA en junio de 2022 para el tratamiento de la DM2. En comparación con 1 mg de semaglutida, 15 mg de tirzepatida disminuyó la HbA1c en un 2,3 % (frente a 1,86 %) y el peso corporal en 11,2 kg (frente a 5,7 kg) en pacientes con DM2 durante un período de tratamiento de 40 semanas (105). En un ensayo de fase 3 con individuos obesos no diabéticos, tirzepatida disminuyó el peso corporal medio en un promedio de casi un 21% en comparación con un 3% con placebo, mientras que los efectos adversos fueron similares a los de los fármacos agonistas de GLP-1 únicos (71, 106). En el mismo ensayo, la reducción de peso con tirzepatida estuvo acompañada de mejoras significativas en varios factores de riesgo cardiovascular y metabólico como la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y diastólica, la insulina en ayunas, los lípidos en sangre y los niveles de aspartato aminotransferasa (71). La tirzepatida también parece prometedora para el tratamiento de MASH, debido a sus acciones beneficiosas sobre la pérdida de peso, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y los niveles de transaminasas (71, 100).

En resumen, se han desarrollado análogos de GLP-1 potentes y duraderos para el tratamiento de la DM2 y la obesidad. Además, los análogos de GLP-1 también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de comorbilidades asociadas a la obesidad. En la mayoría de los casos queda por aclarar si la mejora de la mortalidad cardiovascular, la función renal y las primeras etapas de MASLD son acciones directas de los análogos de GLP-1 o efectos indirectos de la pérdida de peso inducida. A diferencia de los fármacos antiobesidad más antiguos y menos eficaces, todos los agentes que se desarrollan actualmente serán juzgados no sólo por su capacidad para reducir el peso corporal, sino

también por sus efectos sobre las enfermedades asociadas a la obesidad y la mortalidad cardiovascular.

## **2. CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

La cirugía de pérdida de peso, también conocida como cirugía bariátrica, existe desde la década de 1950. A lo largo de décadas, se ha demostrado que logra con éxito una pérdida de peso significativa y sostenible en una gran cantidad de pacientes que se someten a estos procedimientos. Además, los beneficios observados en las comorbilidades asociadas a la propia obesidad, a menudo son, hasta cierto punto, independientes de la pérdida de peso, por lo que el término "cirugía bariátrica metabólica" (CBM) se ha convertido en un mejor descriptor. A lo largo de su larga historia, la CBM ha evolucionado desde una era de alta morbilidad y mortalidad a una de seguridad loable a pesar de la naturaleza de alto riesgo de los pacientes sometidos a estos importantes procedimientos gastrointestinales.

### **2.1 Historia de la Cirugía Bariátrica Metabólica**

Desde la época de Galeno (131-201 d.C.) y durante el Imperio Bizantino (siglos II y IV d.C.), ya existían descripciones bastante detalladas sobre la obesidad y sus complicaciones. Sin embargo, la perspectiva científica de aquel entonces era errónea en varios sentidos, ya que se interpretaba la obesidad como un «exceso de sangre» en lugar de considerarla como un «acúmulo de tejido adiposo» (107). Los primeros registros de intervenciones bariátricas se remontan a la antigua Grecia. Claudius Aelianus (170-235 d.C.) documentó en su obra *Miscelánea Histórica* la historia de Dionisio, tirano de Heraclea Póntica, quien padecía obesidad. Como parte de su tratamiento, se le insertaron agujas en diversas áreas del abdomen, aunque no se reportaron resultados efectivos (108).

El primer procedimiento quirúrgico documentado para tratar la obesidad se llevó a cabo en España y fue realizado a Sancho I (935-966 d.C.), rey de León, quien había perdido su trono debido a una obesidad severa que le impedía caminar y montar a caballo. Para recibir ayuda, viajó a Navarra donde se puso bajo la protección de su abuela, la reina, quien contactó con Hasdai Ibn Shaprut, un médico judío de la corte de Abderramán III, para que lo sometiera a un tratamiento médico-quirúrgico. Este tratamiento duró seis meses e incluyó la sutura de ambos labios y la administración de alimentos a través de un tubo con teriaca, un polifármaco que contenía varios ingredientes, entre ellos el opio, conocido por provocar pérdida de peso como efecto secundario. Gracias a este tratamiento, Sancho I logró superar su obesidad y recuperar su trono (109).

En el siglo XIX, se llevaron a cabo las primeras observaciones sobre la pérdida de peso que ocurría tras una resección intestinal. En 1894, Trzebicky documentó las alteraciones en el balance nutricional que se presentaban en perros después de este procedimiento. Al año siguiente, en 1895, Von Eiselsberg publicó hallazgos sobre la pérdida de peso en humanos tras la resección del estómago o del intestino delgado. Además, otros estudios demostraron que una resección que superara el 50% del intestino delgado podía provocar una pérdida de peso sostenida (110). Posteriormente, en el siglo XX, emergió una nueva perspectiva en la cirugía bariátrica, que se enfocaba en la resección del estómago para disminuir su capacidad de almacenamiento. Los estudios de Zollinger evidenciaron que las

complicaciones nutricionales tras una resección gástrica por úlcera eran inversamente proporcionales al peso del paciente antes de la operación. Por otro lado, las investigaciones de Price mostraron que la sensación de saciedad temprana estaba directamente relacionada con el tamaño de la resección gástrica (a mayor resección, mayor saciedad) (111,112).

Con el paso del tiempo, la prevalencia de la obesidad continuó incrementándose con serias repercusiones socioeconómicas y sanitarias a nivel mundial. Aun cuando el tratamiento conservador basado en modificaciones de la dieta y el ejercicio demostró que podía lograr una pérdida de peso de alrededor de 10% a medio plazo, los resultados no fueron satisfactorios a largo plazo en pacientes con obesidad severa o complicaciones importantes, motivo por el cual se propusieron diversos tratamientos quirúrgicos (113).

Con el paso del tiempo las técnicas quirúrgicas empleadas dentro de la cirugía bariátrica comenzaron a clasificarse dependiendo de su mecanismo de acción en tres grupos: las que interfieren con la ingesta de calorías (restrictivos), las que interfieren con la absorción de calorías (malabsortivos) y la combinación de ambas (mixtos) (114).

### *2.1.1 Procedimientos de malabsorción*

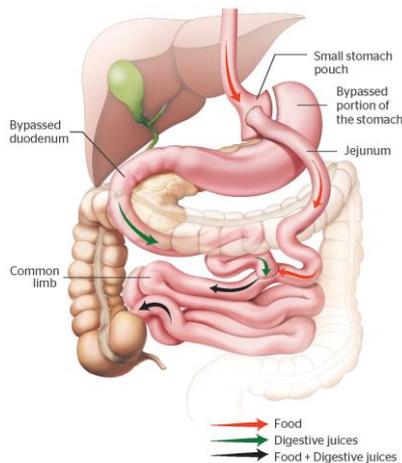
La CBM moderna comenzó en los Estados Unidos en 1953, cuando el Dr. Richard Varco llevó a cabo el primer bypass intestinal en humanos en la Universidad de Minnesota (115), en el que anastomosaron el yeyuno proximal con el íleon distal, creando un pequeño segmento de intestino expuesto al flujo de nutrientes. En 1954, Kremen (116) llevó a cabo un procedimiento similar en humanos dejando sólo 40 cm de yeyuno conectados a los 10 cm distales del íleon, sin pasar por la mayor parte del intestino delgado. Los procedimientos de bypass intestinal lograron una pérdida de peso significativa a través de la malabsorción de nutrientes. Estos se denominaban comúnmente "malabsorción controlada" (115, 116). Los procedimientos de derivación intestinal dieron como resultado una pérdida de peso a largo plazo, pero no estuvieron exentos de complicaciones importantes, incluida diarrea con deshidratación secundaria; desnutrición proteica; artralgias, mialgias y enfermedad ósea metabólica; insuficiencia hepática; trastornos de vitaminas y electrolitos; y complicaciones anales (117,118).

A pesar de los fracasos de las primeras derivaciones intestinales, el concepto no se abandonó por completo, especialmente en el caso de los pacientes superobesos. Scopinaro (119) desarrolló un procedimiento de derivación intestinal, llamado derivación biliopancreática (DBP), que implicaba una gastrectomía parcial y distal y una derivación intestinal larga. El procedimiento fue diseñado para abordar los problemas del bypass intestinal. En 1993, Marceau (120) en Canadá y, en 1998, Hess y Hess (121) en Estados Unidos desarrollaron de forma independiente una variante de la DBP que intercambiaba la gastrectomía distal por una gastrectomía tubular, también conocida como derivación duodenal (DS, por sus siglas en inglés). Esta modificación redujo el riesgo de síndrome de dumping y de úlceras marginales (120). Tanto el DBP como el DS lograron una pérdida de peso superior y una mejoría en las condiciones comórbidas asociadas en comparación con el bypass gástrico estándar. Sin embargo, las complejidades operativas y el riesgo de complicaciones a largo plazo han limitado la popularidad de estos procedimientos. Los pacientes pueden experimentar heces blandas, esteatorrea, flatos malolientes, deficiencias vitamínicas y desnutrición proteica (122).

### 2.1.2 Procedimientos restrictivos y metabólicos combinados. Técnicas mixtas.

La primera versión del bypass gástrico (BPG) fue propuesta por primera vez por Mason e Ito en 1967 como una división gástrica horizontal con gastroyeyunostomía en asa (123). Durante las siguientes tres décadas se desarrollaron diferentes versiones de este procedimiento, incluida la de Griffen en 1977, en el que reemplazaron la gastroyeyunostomía

FIGURA 4: BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX



en asa por el bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR) (124). (Figura 4). En ocasiones esta intervención se consideró un procedimiento combinado restrictivo y de malabsorción. Sin embargo, el BPGYR estándar no es malabsortivo y tiene varios mecanismos de acción, tales como la restricción de nutrientes y la regulación hormonal y neuronal.

El BPGYR logra una pérdida de peso significativa y sostenible, junto con beneficios notables para las afecciones metabólicas asociadas, como la DM2. Actualmente es uno de los procedimientos más populares realizados a nivel mundial. En 1995, Pories (125) destacó que el 91% de los pacientes con obesidad mórbida, ya sea con DM2 no insulino dependiente o con intolerancia a la glucosa, alcanzan la euglucemia después de someterse a BPGYR. Sin embargo, el BPGYR, no está exento de complicaciones, entre las que se incluyen síndrome de dumping, estenosis, obstrucción, hernias internas, formación de úlceras, sangrado, fuga anastomótica, deficiencias vitamínicas, anemia y recurrencia del peso en algunos casos (122).

### 2.1.3 Procedimientos restrictivos

Las complicaciones metabólicas observadas con las intervenciones de bypass gástrico e intestinal dirigieron la atención al desarrollo de procedimientos que restringirían la ingesta de nutrientes al dividir el estómago como una opción más segura para lograr la pérdida de peso. El procedimiento de bypass gástrico, fue el primero en el que se procedió a dividir el estómago para lograr reducir el peso. Sin embargo, debido a las complicaciones relacionadas con esta técnica, los esfuerzos se centraron desde entonces, en desarrollar procedimientos que únicamente dividieran el estómago, con el fin de crear una cámara de menor capacidad para almacenar el bolo de comida consumida y sin un componente de derivación, es decir, puramente restrictivas, para promover la pérdida de peso haciendo que el paciente experimente saciedad temprana durante la ingesta de alimentos.

En 1973, Printen y Mason realizaron el primer procedimiento restrictivo gástrico, una división gástrica horizontal parcial con anastomosis en curvatura mayor (126) (**Figura 5**)

FIGURA 5: BYPASS GÁSTRICO PRINTEN Y MASON

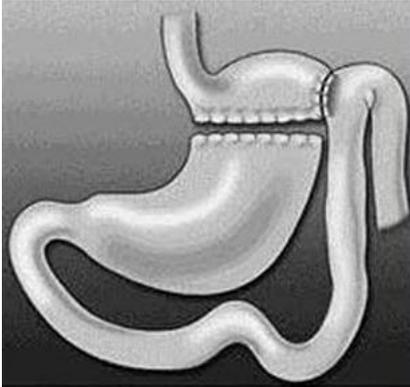
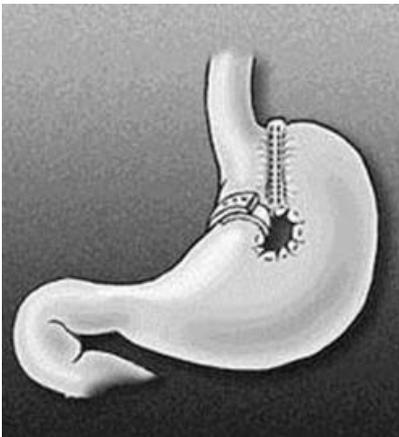


FIGURA 6: GASTROPLASTIA VERTICAL CON BANDA DE MASON



Desafortunadamente, el procedimiento resultó en una pobre pérdida de peso debido a la dilatación de la cámara y la salida gástrica, lo que permitió al paciente aumentar progresivamente la ingesta de alimentos. En 1982, Mason (127) introdujo una variante de la gastroplastia horizontal que pensó que tendría más éxito, y a la cual denominó gastroplastia vertical con banda (GVB) (**Figura 6**). Este procedimiento incluyó una partición vertical del estómago que creaba una cámara, comúnmente conocida como "bolsa", que era menos propensa a dilatarse. Además, se colocó una banda fija alrededor de la salida para evitar que también se dilatara. Aunque la pérdida de peso temprana parecía prometedora, con el tiempo la mayoría de los pacientes experimentaron una pérdida de peso deficiente o una recuperación tardía de peso, así como eventos adversos de erosión de la banda, disfagia o incapacidad para tolerar alimentos sólidos (122).

La banda gástrica fue introducida por primera vez en 1978 por Wilkinson y Peloso en una forma no ajustable (128). Se colocó una banda fija de Gor-Tex®, u otro material permanente, alrededor de la cara superior del estómago para dividirlo. En 1986, se produjo un gran avance en CBM cuando Kuzmak desarrolló una forma ajustable de banda gástrica, junto con la introducción de técnicas laparoscópicas, que se produjo aproximadamente al mismo tiempo, fueron recibidas con gran entusiasmo por parte de la población de pacientes bariátricos y contribuyeron a un aumento significativo en los procedimientos anuales en CBM (129). Sin embargo, sus pobres resultados a largo plazo y una tasa relativamente alta de complicaciones, incluyendo prolapso de la banda, dilatación esofágica, erosión en la luz gástrica, estenosis y disfagia (122), provocaron una reducción en la popularidad de su uso y una tendencia a seleccionar otros procedimientos bariátricos.

El procedimiento de CBM adoptado más recientemente es la gastrectomía vertical (GV). Desarrollado por el Dr. Michel Gagner como una operación independiente, la GV tiene su origen en el DS. Originalmente, Gagner realizaba una DS en dos etapas en pacientes de alto riesgo: los pacientes inicialmente se sometían a GV y, cuando faltaba aproximadamente un año para la cirugía y presumiblemente con una mejor salud y un menor peso corporal, se sometían al componente de derivación intestinal. Durante estas intervenciones se observó que a muchos de estos pacientes les fue tan bien con la GV solo que no querían el segundo componente del procedimiento de dos etapas. Gagner continuó dando seguimiento a estos pacientes y reconoció que la GV era un procedimiento exitoso de forma independiente. La GV implica la sección transversal y la eliminación de la porción de curvatura mayor del estómago dejando solo un tubo estrecho de estómago a lo largo de la curvatura menor. Aunque muchos consideran que la GV es un procedimiento restrictivo, es probable que también induzca cambios hormonales, incluida una reducción de los niveles séricos de

grelina, una hormona gastrointestinal con importantes implicaciones en la regulación de la saciedad (130). Por todos estos efectos, la GV se ha convertido en una opción atractiva para la mayoría de los pacientes, ya que logran pérdida de peso y mejoras en las condiciones metabólicas casi tan bien como el BPG, pero con menos complicaciones. Entre las complicaciones de la GV se incluyen fugas, estenosis, reflujo gastroesofágico y pérdida deficiente de peso (122).

#### 2.1.4 Cirugía bariátrica y metabólica laparoscópica.

Probablemente el mayor avance en el área de la CBM fue la capacidad de realizar estos procedimientos mediante técnicas laparoscópicas. Wittgrove, Clark y Tremblay realizaron el primer BPGYR laparoscópico en 1994. En una serie inicial de 500 pacientes, se obtuvieron excelentes resultados de pérdida de peso y pocas complicaciones tras la cirugía (131). Además, la laparoscopia revolucionó el campo de la CBM al mejorar numerosos aspectos perioperatorios, incluida la mejora de la recuperación del paciente y la reducción de las complicaciones relacionadas con las heridas, el dolor postoperatorio, la duración de la estancia hospitalaria, la frecuencia de hernias incisionales y la mortalidad. Además, resulta en una alternativa cosméticamente superior a la cirugía abierta y en un retorno más rápido a las actividades normales (132).

## 2.2 Mecanismo de acción de cada procedimiento de CBM.

### 2.2.1 Banda gástrica ajustable (BGA).

FIGURA 7: BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE



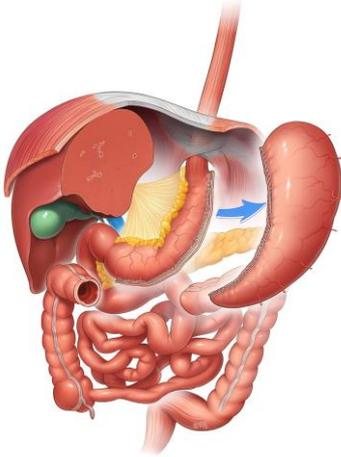
El BGA es un dispositivo puramente restrictivo, generalmente colocado de forma laparoscópica cerca de la unión gastroesofágica (**Figura 7**) (133), dejando una pequeña cantidad de bolsa gástrica por encima de la banda. Algunos autores atribuyen a la banda la capacidad de disminuir la saciedad, pero los estudios han demostrado que los niveles de grelina aumentan después de la colocación de la banda (134). Debido a esto, los pacientes siguen teniendo hambre a pesar de la banda. Sin embargo, la presencia de un objeto mecánico que obstruye el paso de alimentos con volumen y textura hacia el estómago hace que muchos pacientes recurran a calorías líquidas densas, a menudo

denominadas “alimentos deslizantes”. Sobre esta base, la BGA ha tenido una tasa de fracaso significativa en términos de pérdida de peso, debido a la promoción de una alimentación desadaptativa. BGA también conlleva altas tasas de reintervención y retirada de la misma (135).

### 2.2.2 Gastrectomía vertical

La GV es actualmente la operación bariátrica que se realiza con más frecuencia en los hospitales de todo el mundo (135). En este procedimiento se realiza una sección vertical del estómago, reduciendo así su capacidad en un 20-30% en comparación con su tamaño original, el resto del estómago remanente se extirpa, por lo que es considerada una técnica

FIGURA 8: GASTRECTOMÍA VERTICAL



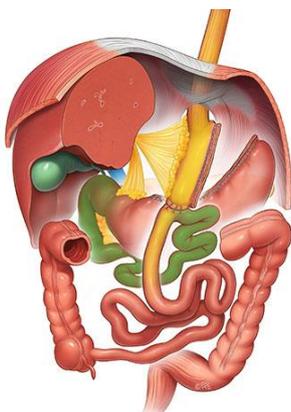
irreversible (**Figura 8**). Alguna vez se pensó que era una operación puramente restrictiva, pero estudios posteriores han revelado que la GV también funciona a través de cambios hormonales algunos basados en la liberación de incretinas y otros relacionados con la reducción sustancial de la masa celular productora de grelina (136). La pérdida de peso y la mejora de la comorbilidad son menores, de las obtenidas con el BPGYR, pero su perfil de seguridad más favorable y la ausencia de anastomosis intestinal lo convierten en una opción más popular para los pacientes y muchos cirujanos (137). Existe una creciente evidencia sobre la posibilidad de un aumento del reflujo gastroesofágico después de la GV (138). También se han descrito tasas significativas de casos de esófago de Barrett (EB) *de novo* tras la GV (139). Debido al empeoramiento del EB tras la GV, una recomendación general es que a los pacientes con

EB conocido se les ofrezca BPGYR

### 2.2.3 Bypass gástrico de una anastomosis (BAGUA).

El bypass gástrico de una anastomosis fue concebido por el Dr. R. Rutledge en 1997 (140). Este tipo de intervención ha ganado adeptos en todo el mundo, particularmente en los últimos años en Europa y Asia (141). Varios estudios han demostrado que es rápida, segura y eficaz. Consta de dos componentes: primero, una bolsa gástrica larga y estrecha, restrictiva en curvatura menor; En segundo lugar, un bypass yeyunal de 150 a 200 cm con

FIGURA 9: BYPASS GÁSTRICO DE UNA ANASTOMOSIS



una anastomosis de gastroyeyunostomía antecólica, que conduce a una malabsorción (**Figura 9**). Dadas las similitudes con el BPGYR con un componente que implica derivación del intestino delgado proximal, se cree que los efectos metabólicos están mediados en gran medida a través de un efecto incretina con aumento de GLP-1. Se cree que los pacientes sometidos a BAGUA tienen un menor riesgo de complicaciones al existir un menor número de anastomosis. Como procedimiento relativamente nuevo en comparación con otras técnicas, se necesitan datos a más largo plazo que respalden su uso.

Según publicaciones recientes que informan sobre deficiencia nutricional con un asa biliopancreática de 200 cm de largo, algunos cirujanos prefieren medir solo 150 cm distal al ligamento de Treitz, si el IMC preoperatorio es inferior a 50 kg/m<sup>2</sup> (142). Otros varían la longitud del bypass de intestino delgado según el IMC, siendo los segmentos del intestino delgado excluidos más largos en pacientes súper obesos (142). Se debe tener cuidado de tener al menos 300 cm de intestino delgado en el flujo de alimentos para evitar un aumento

del riesgo de efectos secundarios debido a la absorción. Para minimizar el posible reflujo biliar, algunos cirujanos realizan suturas adicionales entre el asa biliopancreática aferente y la bolsa gástrica.

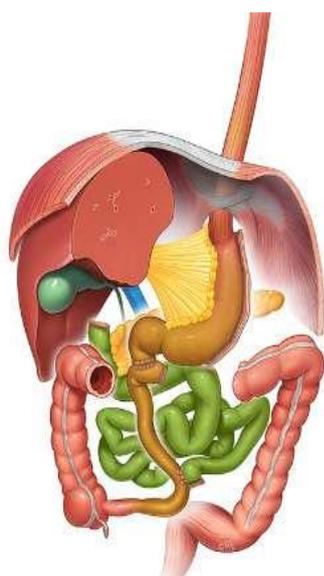
La pérdida de peso esperada es al menos comparable a la del BPGYR, o incluso mejor (rango de pérdida de peso corporal del 30 al 40%). Lo mismo ocurre con la resolución de comorbilidades, especialmente la diabetes (142). Los pacientes después de un BAGUA necesitan suplementos (de micronutrientes) comparables a los que se obtienen después de BPGYR; además, existe un mayor riesgo de deficiencia de hierro y deficiencia de vitaminas liposolubles. La mala absorción de grasas puede limitar la calidad de vida en algunos pacientes, especialmente después de una dieta rica en grasas debido a la hinchazón y la esteatorrea.

#### 2.2.4 Derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP/DS)

La derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP-DS) (**Figura 10**), fue creada en 1988 por Hess (143) e incorporó los siguientes elementos a la técnica original de Scopinaro (119):

- Gastrectomía vertical con resección de la curvatura mayor para reducir significativamente la capacidad del volumen gástrico y proporcionar restricción.
- División del duodeno entre la válvula pilórica y el esfínter de Oddi, preservando la función normal del píloro y el vaciamiento gástrico, para evitar el síndrome de dumping.
- Evitar el intestino delgado proximal da como resultado una menor absorción

FIGURA 10: DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA CON CRUCE DUODENAL



de nutrientes, lo que promueve la pérdida de peso. A partir de la experiencia con DBP, el DBP-DS mantiene un canal común más largo para reducir el riesgo de deficiencias de vitaminas y proteínas.

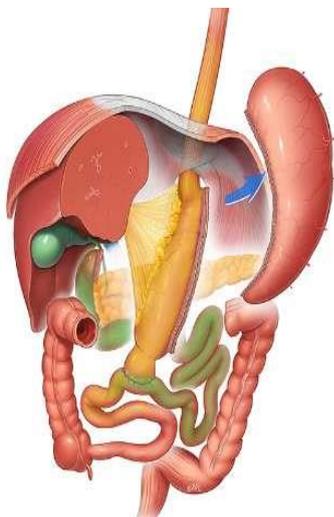
Generalmente considerada como una opción de tratamiento para pacientes que sufren de obesidad severa y no ampliamente realizada, la derivación biliopancreática y el cruce duodenal (DBP/DS) representan un porcentaje mínimo de los procedimientos bariátricos realizados en todo el mundo. Generalmente se acepta que el DBP/DS produce una mayor pérdida de peso que se mantiene a largo plazo con una mejora resultante en la comorbilidad y sus efectos se potencian en gran medida por un poderoso efecto incretina que resulta en un aumento de GLP-1, PYY y alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares (144).

Se ha demostrado en múltiples estudios que el mantenimiento de la pérdida de peso después de DBP/DS es incluso mayor que BPGYR o GV, (>70% de pérdida de exceso de

peso corporal o 40% de pérdida de peso total) (145). El impacto del DBP/DS con respecto a la remisión de la DM2 es importante: hasta el 95% de los pacientes sometidos al procedimiento mantienen la remisión a los 2 años. Los efectos metabólicos no pueden considerarse de forma aislada o sin tener en cuenta el considerable riesgo perioperatorio, así como la necesidad de seguimiento nutricional y suplementación a largo plazo (146). Aunque el riesgo general sigue siendo bajo, la DBP/DS se asocia con las tasas más altas de mortalidad a 30 días y complicaciones a 1 año. Dado el mayor riesgo perioperatorio y la gravedad de las posibles complicaciones nutricionales, este procedimiento se realiza sólo en un número limitado de centros a pesar de la importante pérdida de peso y las tasas de remisión de DM2 (147).

### 2.2.5 Bypass duodenal-ileal de anastomosis única laparoscópica con gastrectomía vertical (SADI-S).

FIGURA 11: BYPASS DUODENAL-ILEAL DE ANASTOMOSIS ÚNICA CON GASTRECTOMÍA VERTICAL



El bypass duodenal-ileal de anastomosis única laparoscópica con gastrectomía vertical (SADI-S) (**Figura 11**) se describió por primera vez en 2007 con la intención de simplificar una técnica quirúrgica compleja, la derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP-DS) (148). A lo largo de los años, la mayoría de los estudios han demostrado que SADI-S es un procedimiento muy eficaz para la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades asociadas con la obesidad, como diabetes tipo 2, dislipemia, apnea obstructiva del sueño (AOS) (149,150). SADI-S ha mostrado buenos resultados como procedimiento primario y también como procedimiento de revisión después de intervenciones previas fallidas (151,152). Sin duda, como todo procedimiento quirúrgico, se han encontrado contratiempos, aunque estos efectos secundarios han sido bien tolerados y las complicaciones postoperatorias a corto y largo plazo parecen ser mínimas (149,150). La pérdida de peso después

de SADI-S varía desde alrededor del 20 % del peso total perdido (%PTP) en los primeros 3 meses hasta casi el 100 % después de 2 años en algunos estudios, lo que demuestra una pérdida de peso comparable a la del bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR) a medio plazo, pero mostrando resultados incluso superiores a largo plazo (149,150). Los resultados metabólicos han sido excelentes, similares a los reportados después de cualquiera de las derivaciones biliopancreáticas descritas previamente. La resolución general de diabetes tipo 2 informada después de SADI-S fue del 60% al 80% (149,150). La dislipidemia remitió en > 70 % de los casos, la AOS en > 80 % y la hipertensión se controló en > 60 % con remisión completa en > 50 % de los pacientes (149,150).

La desnutrición proteico-calórica con procedimientos como DBP-DS es una preocupación importante. Sin embargo, SADI-S es una técnica hipoabsortiva y estas deficiencias nutricionales son muy infrecuentes (149,150). En cuanto a la calidad de vida, el número medio de deposiciones después de SADI-S oscila alrededor de 2,5 por día.

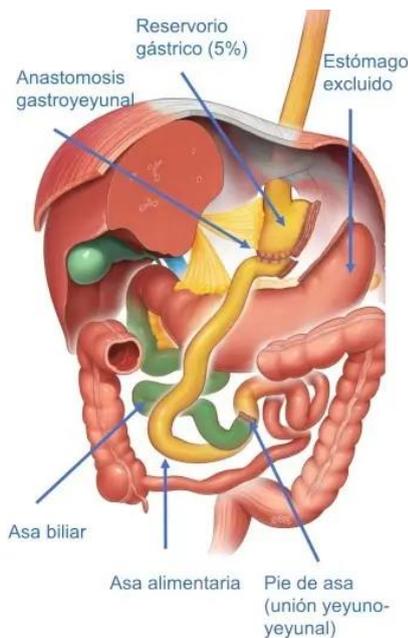
SADI-S es muy eficaz como procedimiento de revisión después de una gastrectomía vertical fallida (151) y puede ser una opción después de otros procedimientos bariátricos fallidos: BGA, GV o BPGYR.

En resumen, SADI-S es una técnica hipoabsortiva, basada en los mismos principios que la antigua DBP. Es una alternativa como procedimiento quirúrgico único para pacientes con obesidad mórbida y una opción adecuada como primer paso para pacientes superobesos o de alto riesgo metabólico.

### 2.2.6 Bypass gástrico en Y de Roux

El bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR), comúnmente llamado "bypass gástrico", es uno de los procedimientos bariátricos más populares en todo el mundo y durante mucho tiempo se ha considerado el "estándar de oro" de la cirugía bariátrica.

FIGURA 12: BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX



El procedimiento quirúrgico (**Figura 12**) consiste en dividir el estómago en dos partes, creando un reservorio gástrico mucho más pequeño (30-40 cc) que se conecta directamente con el intestino delgado. El remanente gástrico queda excluido del tránsito intestinal y se anastomosa más adelante al intestino. Esta conexión permite que los fluidos digestivos se encuentren con los alimentos ingeridos para permitir la descomposición y absorción de nutrientes. La distancia entre las dos conexiones puede variar entre 50 a 150 cm.

Anteriormente se pensaba que funcionaba sobre la base de la restricción, debido a una pequeña bolsa gástrica proximal separada del resto del estómago, y de la malabsorción, debido a la derivación de una porción del intestino delgado, ahora se entiende que el BPGYR favorece una serie de cambios hormonales en el eje intestino-cerebro. Algunos de estos cambios están relacionados con la ausencia del paso de nutrientes a través del duodeno y el yeyuno proximal (la "teoría del intestino anterior") (153) y otros están relacionados con un paso más rápido de los nutrientes hacia el intestino distal (la "teoría del intestino posterior"). Ambos escenarios permiten cambiar los niveles de incretinas y otras hormonas intestinales que se sabe que afectan el control glucémico, la saciedad y la tasa metabólica basal (154). El BPGYR permite la pérdida de al menos el 50% del exceso de peso corporal de un paciente, junto con mejoras significativas en las condiciones comórbidas relacionadas con el peso (142,152). Es uno de los procedimientos con mayor nivel de evidencia que demuestra su eficacia con respecto a la pérdida de peso a largo plazo y como tratamiento para la DM2.

Aunque actualmente no existen datos que sugieran su superioridad sobre cualquier otro procedimiento, existen ciertas indicaciones que favorecerían su uso, como en el importante

subconjunto de pacientes con obesidad que también padecen reflujo gastroesofágico. En estos pacientes, el BPGYR puede ser una opción dada su eficacia como tratamiento para el reflujo por sí solo. Después de cualquier procedimiento bariátrico, existe el riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales; sin embargo, esto es menos común que en BAGUA y DBP/DS (142).

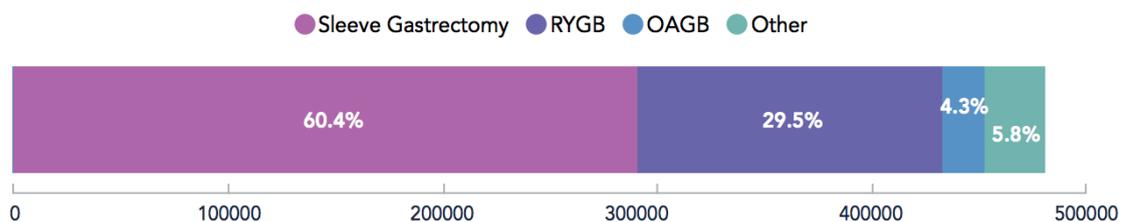
Como ocurre con todos los procedimientos, existen riesgos bien documentados asociados con el BPGYR; sin embargo, sigue siendo una opción estándar en muchos centros, una elección justificada por la evidencia de alta calidad y a largo plazo que respalda su uso, que no está disponible para los procedimientos menos establecidos.

## 2.3 Indicaciones y criterios de calidad

### 2.3.1 Nuevas Indicaciones para Cirugía Bariátrica y Metabólica

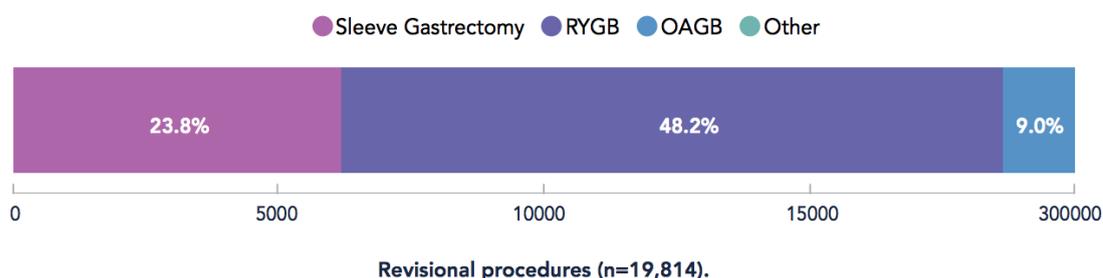
Actualmente se aplican diversos procedimientos quirúrgicos en la práctica clínica. Los datos del 8º registro global de la Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos (*International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*, IFSO) IFSO, informa que en 2023 se realizaron 480.970 procedimientos bariátricos. La IFSO, cubre 51 países en todo el mundo e ilustra la variedad de procedimientos realizados y permiten identificar tendencias con respecto a la popularidad de operaciones específicas. La gastrectomía vertical es el procedimiento predominante en todo el mundo, seguida por bypass gástrico en Y de Roux y bypass gástrico de una anastomosis. Los procedimientos etiquetados como "otros" continúan en aumento, estos procedimientos incluyen bypass duodeno-ileal de anastomosis única con gastrectomía vertical, derivación biliopancreática, banda gástrica ajustable y procedimientos endoscópicos (155) (**Figura 13**).

FIGURA 13: PORCENTAJE DE PROCEDIMIENTOS SEGÚN LAS DIFERENTES TÉCNICAS REALIZADAS A NIVEL MUNDIAL SEGÚN EL 8º REGISTRO DE



Los procedimientos metabólicos bariátricos de revisión también están recogidos y lo ideal sería recopilar los motivos de la revisión y también poder documentar el "viaje" que algunos de nuestros pacientes emprenden a lo largo de los años y décadas después de su procedimiento original. Esto es algo sobre lo que se aspira informar según los registros vayan madurando (155) (**Figura 14**).

FIGURA 14: PORCENTAJE DE PROCEDIMIENTOS SEGÚN TÉCNICA EMPLEADA EN CIRUGÍA REVISIONAL SEGÚN EL 8º REGISTRO DE IFSO



Hace tres décadas, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (*National Institutes of Health*, NIH) llevaron a cabo una Conferencia de Consenso que resultó en la publicación de un documento sobre la cirugía gastrointestinal destinada al tratamiento de la obesidad severa (156). Este documento tenía como objetivo definir aspectos como el tratamiento quirúrgico, los criterios de selección de pacientes, la eficacia y los riesgos asociados con esta intervención. Además, abogaba por futuras investigaciones y estudios epidemiológicos en este ámbito. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios que abordan la creciente epidemia de obesidad a nivel mundial, así como la experiencia global con la cirugía bariátrica y metabólica. Estos estudios han contribuido significativamente al conocimiento actual sobre la obesidad y sus opciones de tratamiento.

En 2022 se presentó una actualización de la Sociedad Americana para la Cirugía Bariátrica y Metabólica (*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, ASCBM) y de la IFSO donde se presentaban las nuevas indicaciones para la cirugía bariátrica y metabólica (CBM). A continuación, se detallan tales indicaciones (157):

- Se recomienda la CBM a los individuos con  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , independientemente de la presencia, ausencia o severidad de las comorbilidades.
- La CBM se recomienda a pacientes con DM2 e  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- La CBM se debe considerar también para los pacientes con  $IMC 30 - 35 \text{ kg/m}^2$  que no alcancen una pérdida de peso suficiente o mantenida o mejoría de sus comorbilidades tras tratamientos no quirúrgicos.
- Los límites de IMC no se aplican de forma similar a todas las poblaciones. La obesidad clínica en la población asiática se acepta con  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ . El acceso a la CBM no se debe negar en base a los límites tradicionales de IMC según las zonas.
- No existe límite de edad superior para la CBM. Los individuos ancianos que se puedan beneficiar de CBM deben ser considerados tras un estudio cuidadoso de sus comorbilidades y de su fragilidad.
- Pacientes seleccionados que se consideren de alto riesgo para cirugía general se pueden beneficiar de CBM.
- Los adolescentes y los niños con  $IMC > 120\%$  del percentil 95 y comorbilidades mayores, o  $IMC > 140\%$  del percentil 95 deben ser considerados candidatos a CBM tras la evaluación por parte de un equipo multidisciplinar en un centro especializado.

- La CBM es un tratamiento efectivo para los pacientes con obesidad clínicamente severa que necesitan otro tipo de cirugía, como la artroplastia, la reparación de hernias de pared o el trasplante de órganos.

### **2.3.2 Criterios de Calidad para Cirugía Bariátrica y Metabólica**

La cirugía bariátrica ha demostrado ser altamente efectiva en el control de la obesidad severa y el síndrome metabólico, superando claramente a los tratamientos médicos. Es esencial establecer criterios de calidad que definan las "buenas prácticas" en cirugía bariátrica para evaluar resultados y garantizar un tratamiento quirúrgico eficaz. Dado que la pérdida de seguimiento de pacientes es un factor limitante, se sugiere un seguimiento mínimo del 60% durante al menos 5 años, según el Registro Internacional de Cirugía Bariátrica y el Comité de Estándares. La Sección de Obesidad de la Asociación Española de Cirujanos (AEC), en colaboración con la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO), plantea los siguientes objetivos para establecer aceptables los resultados tras la cirugía bariátrica (158):

#### *2.3.2.1. Criterios de calidad para evaluar la pérdida de peso (Tabla 3).*

Se recomienda utilizar las nuevas herramientas disponibles para medir la pérdida de peso, ya que minimizan el sesgo asociado con el uso del imc inicial. se ha observado que lograr la completa normalización del peso no es esencial para obtener mejoras significativas en la salud. Desde 1981, se ha propuesto el uso del porcentaje de sobrepeso perdido (% PSP) como indicador de los resultados de la cirugía bariátrica, estableciendo el éxito en el 50% del PSP (159). Baltasar en 1997 (160) propusieron considerar el imc en relación con el porcentaje de sobrepeso perdido (% PSP), y en 2004 se introdujo el concepto de porcentaje de exceso de imc perdido (PEIMCP) (161). un metaanálisis en 2013 evaluó resultados a 5 años tras la cirugía, mostrando variabilidad en % PSP para procedimientos como BPGYR y GV. El registro español de GV presentó resultados del PEIMCP a 1 y 3 años, con variaciones según el IMC inicial (162). DBP-DS y GV con SADIS también mostraron resultados específicos en %PSP según el IMC (163). para evitar el sesgo de este imc inicial, se propuso expresar la pérdida de peso mediante el porcentaje de peso total perdido (PPTP) o el porcentaje de pérdida de peso total (% PTP) (164). se sugirió un límite más realista para superobesos, utilizando el IMC esperado (165) ( $IMC_{esp} = 0,33 * IMC_{inicial} + 14$ ) en el PEIMCP, clasificando los resultados como excelentes si son  $\geq 100\%$  y mejorables si son  $\leq 100\%$ , con ajustes según la técnica quirúrgica. esto facilita la comparación entre series y procedimientos quirúrgicos

TABLA 3: PRINCIPALES INDICADORES Y OBJETIVOS PARA PESO.

	Indicadores	Objetivos
Peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSP: Porcentaje de sobrepeso perdido: <math>(\text{peso inicial} - \text{peso final}) / (\text{peso inicial} - \text{peso ideal})</math></li> <li>• Porcentaje del exceso del IMC perdido. <math>\%EIMCP = (\text{IMC inicial} - \text{IMC actual} / \text{IMC inicial} - 25) \times 100</math>.</li> <li>• IMC esperado = <math>0,33\text{IMC inicial} + 14</math> Para la consulta diaria y para dar respuesta aproximada a los pacientes</li> <li>• Porcentaje del exceso del IMC perdido esperado: <math>[\text{IMC inicial} - \text{IMC final} / \text{IMC inicial} - (0,33\text{IMC inicial} + 14)] \times 100</math> A nivel clínico individual y para comparar series</li> <li>• Uso del porcentaje de peso total perdido. <math>\%PTP: (\text{peso inicial} - \text{peso actual} / \text{peso inicial}) \times 100</math></li> </ul>	<p>&gt; 50% al primer año de la cirugía</p> <p>&gt; 50% al primer año de la cirugía</p> <p>&gt; 100% a los 2 años de la cirugía</p> <p>≥40% a los 2 años en RYGB Usar tablas de percentiles</p>

### 2.3.2.2 Criterios de calidad para abordar comorbilidades

La resolución de las comorbilidades debe documentarse, analizarse y comunicarse de acuerdo con los criterios oficiales de resolución de las sociedades científicas pertinentes.

#### Diabetes mellitus de tipo 2 (Tabla 4)

Se considera como criterio de calidad una remisión completa de la DM >60% (1-5 años de la cirugía)

Según una revisión de la Cochrane Library, el porcentaje de remisión de la DM2 varía según el tipo de cirugía (166). La derivación biliopancreática (DBP) alcanza un 95%, mientras que la BGA logra un 57%, con datos limitados para la GV. En 2009, Buchwald et. al describieron una remisión global de DM2 del 78%, que se mantuvo en un 62% a los 2 años tras la cirugía (145). La tasa de remisión por tipo de CBM es la siguiente: DBP (95,1%), BPGYR (80,3%), gastroplastia vertical en banda (79,7%), GV (60,8%) y BGA (56,7%) (167).

Con la técnica SADI-S, se observan resoluciones completas en el 75% de los pacientes a los 3 años con antidiabéticos orales y el 38,4% en pacientes con insulina. Las tasas globales de remisión comunicadas más recientemente son más bajas, alrededor del 60%, durante los primeros 5 años postcirugía, según varios ensayos clínicos y metaanálisis (168).

TABLA 4: PRINCIPALES INDICADORES Y OBJETIVOS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

	Indicadores	Objetivos
DM2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Remisión completa</u>: HbA1c <math>\leq</math> 6% y normalización de la glucemia (100 mg/dl) en ayunas sin medicación durante un año como mínimo</li> <li>• <u>Remisión parcial</u>: HbA1c 6-6,5% y glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl) sin medicación</li> <li>• <u>Remisión prolongada</u>: al menos 5 años de remisión. Mejoría HbA1c <math>&lt;</math> 7%, con tratamiento farmacológico</li> </ul> <p><i>Criterios ADA (American Diabetes Association)</i></p>	>60% con remisión completa (1-5 años de la cirugía)

### Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular (Tabla 5)

La resolución de la HTA, con reducción del tratamiento coadyuvante o sin él, en todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de un 70%, es otro de los criterios de calidad buscados en la cirugía.

DESPUÉS DE UN BYPASS GÁSTRICO (BPGYR), EL RIESGO ESTIMADO DE ENFERMEDAD CORONARIA DISMINUYE DEL 11 AL 5% EN HOMBRES Y DEL 6 AL 3% EN MUJERES, TANTO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA COMO EN LA NO DIABÉTICA (169). LA RESOLUCIÓN O MEJORA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) DESPUÉS DE UN BPGYR VARÍA ENTRE UN 61 Y UN 78,5% A LOS 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO, INCLUSO EN PACIENTES MAYORES DE 55 AÑOS (170). SIN EMBARGO, EN EL ESTUDIO SOS (171), SE OBSERVA UN REBOTE DE LA HTA EN LOS PRIMEROS AÑOS DE SEGUIMIENTO, CON UN 13,2% DE LOS PACIENTES QUE RECAEN EN CIFRAS DE HTA. ESTE ESTUDIO SUGIERE QUE LAS TÉCNICAS RESTRICTIVAS TIENEN UN EFECTO PASAJERO SOBRE LA HTA, MIENTRAS QUE EL BPGYR SE ASOCIA A DISMINUCIONES MÁS SOSTENIDAS E INCLUSO A UN AUMENTO DE LA DIURESIS DIARIA. ALGUNOS ESTUDIOS INDICAN QUE EL DÉFICIT DE VITAMINA D DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DESEMPEÑA UN PAPEL IMPORTANTE EN EL DESARROLLO DE LA HTA, Y LOS PACIENTES CON SUPLEMENTACIÓN VITAMÍNICA RESUELVEN LA HTA DE MANERA MÁS EFICAZ QUE AQUELLOS SIN SUPLEMENTOS (172).

TABLA 5: PRINCIPALES INDICADORES Y OBJETIVOS PARA HIPERTENSIÓN.

	Indicadores	Objetivos
HTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Remisión completa</u>: TA &lt;120/80 sin medicación</li> <li>• <u>Remisión parcial</u>: TA sistólica 120-140mmHg y TA diastólica 80-89mmHg sin medicación</li> </ul>	Resolución de la HTA, con reducción del tratamiento coadyuvante o sin él, en todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de un 70%

### Dislipemia (Tabla 6)

Consideramos un criterio de calidad en su tratamiento obtener un tasa de resolución de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia >70% a los 2 años de seguimiento, entendiendo como resolución a la reducción del tratamiento coadyuvante o retirada del mismo.

Después de un bypass gástrico (BPGYR), se observa una significativa mejoría en la medicación antidiabética, antihipertensiva e hipolipidemiante a los 2 años, con reducciones del 76%, 51% y 59%, respectivamente (173). Aunque el estudio SOS (171) inicialmente no encontró diferencias en los niveles de colesterol total entre pacientes control y pacientes intervenidos después de 10 años (excepto el grupo intervenido con BPGYR), investigaciones posteriores indican que la dislipidemia se normaliza y se mantiene estable a los 10 años en el 69,7% de los pacientes intervenidos, en comparación con el 22% de los no intervenidos. En un metaanálisis de Buchwald (145), se evidenció una mejora significativa en el perfil lipídico para todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años, con mejorías máximas para el DBP-DS (99,1%) y el BPGYR (96,9%).

TABLA 6: PRINCIPALES INDICADORES Y OBJETIVOS EN LA DISLIPIDEMIA

	Indicadores	Objetivos
Dislipidemia	LDL < 100 mg/dl TG < 150 mg/dl Colesterol total < 200 mg/dl HDL > 60 mg/dl	Resolución de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, con reducción del tratamiento coadyuvante o sin él, en todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de un 70%

### Síndrome metabólico

El síndrome metabólico comprende factores de riesgo vinculados a enfermedades cardiovasculares y diabetes. Se define de acuerdo a la presencia de al menos 3 de los siguientes factores:

- Obesidad visceral con circunferencia en cintura > o igual a 102 cm en hombre y 88 cm en mujer
- Triglicéridos elevados (> 150 mg/dl)
- Niveles de colesterol HDL < 40 mg/dl
- Presión arterial sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mmHg
- Glucemia en ayunas elevada (>100 mg/dl).

Después de la cirugía, la meta mínima de control sigue los criterios del Consenso SECO (174):

- HbA1c < 7%
- LDL < 100 mg/dl

- Triglicéridos < 150 mg/dl
- HDL > 40 mg/dL ♂ o > 50 mg/dL ♀
- TA < 140/80 mm Hg

### Síndrome de apnea obstructiva del sueño

La obtención de una polisomnografía normal (<5 eventos/h) al menos en un 25% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) a partir del año de la cirugía, se considera otro criterio de calidad.

La pérdida de peso derivada de la cirugía bariátrica mejora el SAOS a largo plazo, según varios estudios con una prevalencia en personas obesas varía del 55 al 100% (175). El diagnóstico del SAOS se establece con  $\geq 5$  apneas o hipoapneas/hora. Estudios como el de Buchwald et al. (145) muestran una mejora significativa del 85,7%, pero Greenburg et al. indican que la enfermedad persiste en la mayoría de los pacientes más ancianos y obesos, con solo un 23% que cumple criterios de resolución (176). La ausencia de "somnolencia diurna" no garantiza la resolución del SAOS, por lo que las pruebas de diagnóstico con polisomnografía deben realizarse rutinariamente después de alcanzar un peso estable, mínimo después del primer año.

#### 2.3.2.3 Criterios de calidad para mortalidad en cirugía bariátrica.

En 1991, la tasa de mortalidad aceptada para la cirugía bariátrica variaba entre 0,5% y 1,5%. Gracias al enfoque laparoscópico, programas de formación y manejo multidisciplinario, la tasa actual es cercana al 0% (177). Datos recientes de ciertos consorcios internacionales como el *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery* y el *Bariatric Outcome Longitudinal Database* confirman que la mortalidad está por debajo del 0,5%. Este índice es considerado aceptable, especialmente comparado con la mortalidad a largo plazo en pacientes obesos mórbidos no operados, que supera el 6% (178).

En 2011, se analizó específicamente la mortalidad en los primeros 30 días, encontrando una tasa global del 0,3% (179). Las principales causas de fallecimiento fueron el fallo multiorgánico por sepsis (33%), problemas cardíacos (28%) y embolia pulmonar (17%). La mortalidad se ve afectada por la experiencia del grupo quirúrgico, destacando la importancia de la curva de aprendizaje. Los programas de formación influyen significativamente, mostrando una mortalidad del 0% en cirujanos bien entrenados frente al 0,57% en aquellos sin formación específica. Se observa una diferencia en la mortalidad entre cirugía abierta (0,30%) y laparoscópica (0,07%), así como entre géneros (4,74% en hombres vs. 0,13% en mujeres) (145). Escalas predictoras de riesgo, como el *Obesity Surgery Mortality Risk Score* y el *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Consortium Study*, estratifican pacientes según factores como el índice de masa corporal, edad, sexo, hipertensión arterial, riesgo de tromboembolia pulmonar y otros, mostrando incremento en complicaciones y mortalidad con la presencia de ciertos factores (180,181).

#### 2.3.2.4. Criterios de calidad para morbilidad en cirugía bariátrica.

Hablando del periodo postoperatorio, se distingue entre morbilidad temprana (<30 días: tromboembolismo pulmonar, fugas y hemorragias) y tardía (>30 días: úlceras marginales, estenosis y hernias internas). Actualmente, la morbilidad temprana se mantiene por debajo del 7% en centros experimentados (182). Las complicaciones varían según la técnica quirúrgica, siendo mayores para el BPGYR (2,5-3,6%) en comparación con la GV (2,2-2,4%) y la BGA (0,9-1%). El volumen de procedimientos también afecta la morbilidad, con menor incidencia en centros con mayor experiencia (182). Las complicaciones generales incluyen enfermedad tromboembólica (0,8-3,5%), heridas quirúrgicas (seromas y hernias) y hernias internas. El riesgo de hemorragia tras BPGYR oscila entre 0,94% y 4,4%, principalmente en el periodo postoperatorio inmediato (183). Resumimos la morbilidad específica entre los principales procedimientos actuales según la técnica quirúrgica (**Tabla 7 y 8**).

TABLA 7: MORBILIDAD POR TIPO DE TÉCNICA BARIÁTRICA

Banda gástrica	Gastrectomía vertical
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilataciones del reservorio 6,4%</li> <li>• Problemas con los orificios de los trocares 5,9%</li> <li>• Erosión 0,8%</li> <li>• Retirada de la banda 2,2%</li> <li>• Reintervenciones (cualquier causa) 11% si IMC inicial &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Reintervenciones (cualquier causa) 2,6% si IMC inicial 35-39 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis: 0,1-3,9% (incisura angularis)</li> <li>• Fugas (++ángulo de His): 0-3,9%</li> <li>• Hemorragia línea de grapas: 0-9%</li> <li>• Reflujo gastroesofágico: 4,7-39%</li> </ul>

TABLA 8: MORBILIDAD ESPECÍFICA EN BPGYR SEGÚN SUTURA EMPLEADA

Complicaciones del BPGYR y tipos de anastomosis, en %				
	Manual	Mecánica lineal	Circular 25mm / 21mm	
Dehiscencia de sutura	0,22-1	0-6,8	0-6,6	
Hemorragia de la anastomosis	0,4-0,6	1-9,7	1,6-6,6	
Úlceras marginales	0,82-1,4	0-7,9	2,5-7,6	
Estenosis	0,17-4,9	0-10	2,6-8,7	9,4-26,8

### 2.3.2.5. Criterios para valorar la calidad de vida en cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica produce mejoras sostenidas en la calidad de vida, demostradas a largo plazo. Se utilizan diversos instrumentos de evaluación, como el *Bariatric Analysis and Reporting Outcome System* (BAROS) (184), el *Moorehead-Ardelt Quality Of Life instrument* (MAQOL) (185), el impacto del peso sobre la calidad de vida (IWQOL) (186), el *36-Short Form Health Survey* (SF-36) (187) y el *Nottingham Health Profile* (NHP) (186). Diversos estudios indican mejorías significativas en la calidad de vida post cirugía, incluso a los 5 años, en distintas categorías de IMC. Pacientes con IMC más bajo previo a la cirugía tienden a tener mejores puntuaciones en BAROS y MAQOL-II. A largo plazo (>6 años), se observa alto nivel de satisfacción en aquellos pacientes operados por BPGYR o gastrectomía vertical (GV), incluso a pesar de la incidencia de reflujo gastroesofágico en este último caso (188). A menudo, hay discrepancias entre lo médicamente deseable y las expectativas del paciente, especialmente en relación con el peso ideal, que a veces se sitúa en un PSP del 90%. Esto subraya la importancia de considerar las expectativas del paciente en la evaluación global de estos tests (189).

### 2.3.2.6. Criterios de calidad para la cirugía revisional.

La cirugía de revisión se realiza cuando la cirugía bariátrica inicial fracasa o causa secuelas inaceptables. Los criterios de fracaso incluyen el peso final y la incapacidad para controlar las comorbilidades asociadas a la mortalidad precoz. Las causas del fracaso están vinculadas a la técnica quirúrgica, el equipo multidisciplinario, la selección y seguimiento del paciente, y su capacidad para mantener una conducta alimentaria adecuada (190). Los estándares sugieren un porcentaje anual inferior al 2%, pero las series publicadas revelan reintervenciones que varían entre el 5% y el 56% (191). La cirugía de revisión es compleja y suele llevar un mayor riesgo que los procedimientos primarios (192). Aunque tradicionalmente se realizaba por laparotomía, la tendencia actual favorece el abordaje laparoscópico, que es seguro con cirujanos experimentados en centros de alto volumen quirúrgico bariátrico y laparoscópico (193). Los procedimientos restrictivos más comunes que requieren revisión son la gastroplastia vertical con banda y la banda gástrica, convertida mayormente a bypass gástrico. A pesar del éxito inicial del bypass gástrico, entre el 10% y el 20% de los pacientes no logran una pérdida de peso adecuada o recuperan peso (194). Las tasas de reintervención varían, y la cirugía de revisión puede presentar complicaciones hasta el 14% con una mortalidad del 0,86%. Se necesitan seguimientos superiores a 5 años para evaluar la eficacia de la cirugía de revisión (195).

Los avances tecnológicos, la mayor capacitación de los equipos multidisciplinarios y la simplificación de las técnicas quirúrgicas laparoscópicas han elevado la cirugía bariátrica a uno de los niveles más seguros y eficaces. Sin embargo, es esencial respaldar esta eficacia y seguridad mediante requisitos mínimos en los resultados. Dado que las guías de práctica clínica a menudo carecen de criterios rigurosos, el establecimiento de unos estándares de calidad y recomendaciones resultan esenciales. Esto no solo facilita la mejora continua en la atención proporcionada por los profesionales, sino que también beneficia directamente al paciente al proporcionar herramientas objetivas para la gestión de expectativas en la práctica clínica diaria.

## **2.4 Resultados y Efectividad**

Numerosos estudios han demostrado los efectos positivos de la cirugía bariátrica sobre los factores de riesgo metabólicos y múltiples comorbilidades. Restringidos por defectos en los estudios anteriores, los resultados clínicos, son limitados en el pasado. Hoy en día, con el creciente interés en la supervivencia y el pronóstico de los pacientes con obesidad y la mejora en los diseños de los estudios, ha habido un flujo constante de estudios de alta calidad con seguimientos prolongados en los últimos años. En el siguiente apartado, revisaremos la evidencia actual que muestra cambios en las comorbilidades después de la cirugía y los efectos sobre criterios de difícil valoración clínica, especialmente las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la mortalidad.

### **2.4.1 Efectos nocivos de la obesidad**

La obesidad ejerce una carga sustancial sobre el órgano del corazón, los pulmones y los huesos al aumentar el gasto cardíaco adicional, alterar la función respiratoria normal y aumentar la capacidad de carga de las articulaciones óseas. Además de eso, la obesidad puede afectar la respuesta inmune y las funciones endocrinas. La alteración generalizada, sistemática e interactiva de los órganos humanos da lugar a múltiples comorbilidades relacionadas con la obesidad y, por lo tanto, conduce en última instancia a un mayor riesgo de mortalidad.

Las enfermedades cardiovasculares, siguen siendo la primera causa de muerte en la salud en los países occidentales. Existe evidencia sólida de que la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (ECV) están estrechamente relacionadas. Aparte de los factores de riesgo cardiovascular comunes como el IMC, la hipertensión, la dislipidemia o la diabetes tipo 2, los mecanismos detrás del papel de la obesidad y las ECV son complejos y multidimensionales. La inflamación sistemática subclínica, la disfunción endotelial, el aumento de la excitabilidad del nervio simpático, la formación de placa aterosclerótica y el aumento de los factores de trombosis se plantean como posibles vías en los últimos años (196).

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en los países occidentales. La estrecha relación entre el cáncer y la obesidad ha sido ampliamente investigada. Según el Grupo de Trabajo de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), la obesidad está fuertemente asociada con un mayor riesgo de sufrir una gran variedad de tumores (197). Estos tumores relacionados con la obesidad implican varios tipos comunes de cáncer en adultos, incluido el adenocarcinoma de esófago, cáncer de mama, endometrio y ovario, el cáncer colorrectal, renal, de páncreas, de hígado y de vesícula biliar. El papel específico de la obesidad en la génesis y el desarrollo del cáncer no está completamente aclarado. Las alteraciones en las adipocinas, la síntesis de hormonas esteroides, la señalización de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina, el microambiente del cáncer y el nivel de inflamación crónica pueden funcionar como mecanismos importantes subyacentes a la obesidad y el cáncer (198).

Existe evidencia convincente de que la obesidad se asocia con un aumento significativo de la mortalidad en diferentes regiones, lo cual es comprensible dada la estrecha relación entre la obesidad y diversas afecciones y enfermedades médicas. Un gran estudio de cohorte

nacional realizado en el Reino Unido encontró que cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC por encima de 25 kg/m<sup>2</sup> daba como resultado un índice de riesgo de 1,21 (1,20-1,22) para la mortalidad por todas las causas, 1,29 (1,27-1,30) para la mortalidad cardiovascular y 1,13 (1,12-1,14) para la mortalidad por cáncer, respectivamente (199).

#### **2.4.2 Resultados tras la cirugía bariátrica y metabólica**

En numerosos estudios se ha informado de una mejora sustancial en los perfiles de riesgo cardiovascular, como la pérdida de peso soportable, la remisión de la diabetes mellitus, la hipertensión, la dislipidemia y una mejor calidad de vida después de la cirugía bariátrica. Estas mejoras integrales contribuyen a un mejor desempeño en los criterios de valoración clínicos, incluida la mitigación de múltiples complicaciones, la reducción de resultados clínicos adversos y luego una ganancia en longevidad.

##### *2.4.2.1 Pérdida de peso*

Evidencia sólida ha demostrado una pérdida de peso a largo plazo. En un estudio multicéntrico de cohorte observacional en los EE. UU., 1738 pacientes con obesidad se sometieron a BPGYR (74%) y 610 pacientes a BGA (26%). El 83% de los pacientes completó el seguimiento de 7 años. El grupo BPGYR experimentó una pérdida de peso promedio del 28,4% del peso inicial, mientras que el grupo BGA tuvo una pérdida de peso promedio del 14,9% del peso inicial. Ambos grupos mostraron patrones de trayectoria similares, con una disminución drástica de peso a los 3 años (162) después de la cirugía, seguida de una ligera recuperación entre los 3 y 7 años (200). Las variedades de pérdida de peso entre los diferentes procedimientos quirúrgicos han sido un debate durante mucho tiempo y aún no se ha determinado cuáles son los procedimientos más efectivos.

Un metanálisis reciente bien realizado por Lee et al. agruparon treinta y tres estudios de 2475 pacientes para comparar la pérdida de peso de GV versus BPGYR, pero no lograron sacar ninguna conclusión absoluta (201). Los resultados mostraron que la mayor pérdida de peso de BPGYR se observó al año y podría persistir a los 3 años, mientras que la efectividad superior de BPGYR sobre GV fue incierta más allá de los 3 años debido a datos insuficientes. En general, los estudios observacionales favorecieron a BPGYR como un procedimiento más eficaz, mientras que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) tendieron a mostrar una pérdida de peso similar entre BPGYR y GV (202). Vale la pena señalar que ciertamente se espera que los pacientes recuperen peso con el tiempo, sin importar qué procedimiento quirúrgico elijan. La recuperación del peso suele ocurrir en el segundo año, pero el intervalo de tiempo difiere en gran medida debido a las distintas formas de calcular y expresar la pérdida de peso. Los investigadores ahora han llegado al consenso de que es necesario describir la pérdida y recuperación de peso con un porcentaje del peso preoperatorio en lugar de simplemente kilogramos o IMC en los estudios de obesidad. En el futuro se justifican estudios multicéntricos a gran escala con diseños precisos.

#### 2.4.2.2 Diabetes

La prevalencia de DM2 es alta entre los pacientes con obesidad. La cirugía bariátrica ha sido reconocida como una herramienta útil para el tratamiento de la DM2, superior a las intervenciones médicas o de estilo de vida. Un metanálisis realizado por Ding et al. inscribieron 17 ECA con 1108 sujetos y demostraron que, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, los procedimientos quirúrgicos se asociaron con una tasa de remisión de DM2 significativamente mayor (203). Al excluir los ECA con un período de seguimiento inferior a tres años, DBP obtuvo los mejores resultados para lograr la remisión de la DM2, seguida del BAGUA y el BPGYR. Los resultados de otro metanálisis centrado en los efectos a largo plazo de la cirugía bariátrica también respaldaron un mejor control de la DM2 frente a las terapias médicas (204). Se informó una tasa más alta de remisión de DM2 (RR, 5,90; IC 95 %, 3,75–9,28) en el grupo quirúrgico.

GV y BPGYR son los dos procedimientos quirúrgicos más populares en todo el mundo. La eficacia comparativa en el control de la DM2 entre GV y BPGYR está menos caracterizada. Hayoz y sus asociados realizaron un metanálisis comparando los resultados clínicos de los pacientes sometidos a GV y BPGYR (205). Excepto por la glucemia media en ayunas a los 12 meses, que no tuvo diferencias entre los dos grupos, el BPGYR se asoció con un mejor rendimiento general en una glucemia en ayunas más baja a los 24 y 52 meses, así como una reducción en la hemoglobina glicosilada media a los 12 y 36 meses. meses en comparación con GV. Luego, el autor llegó a la conclusión de que era más probable que el RYGB lograra una mejora en la homeostasis de la glucosa a corto y mediano plazo. Se diseñaron pocos ECA para comparar el resultado a 5 años de GV versus BPGYR, incluido el ensayo SM-BOSS (206), el ensayo SLEEVEPASS (137), el ensayo STAMPEDE (207). Aunque variaron hasta cierto punto en los participantes inscritos y los resultados primarios, se observó una diferencia no significativa a favor del BPGYR con respecto a la remisión de la DM2, la HbA1c y el nivel de glucosa en ayunas entre los dos grupos en estos estudios. Es razonable especular que ambos procedimientos son muy eficaces para mejorar la condición de DM2 y el BPGYR podría adquirir beneficios adicionales sobre la GV.

Varios estudios han demostrado que los pacientes en la etapa temprana de DM2 se beneficiarían más después de la cirugía metabólica. Es comprensible porque estos pacientes con una duración corta después del diagnóstico, HbA1c baja y un control de glucosa relativamente fácil sin uso de insulina tuvieron una mejor preservación de la función de las células beta que los pacientes con DM2 en etapa terminal que habían agotado a su contraparte. En un estudio de cohorte de 659 pacientes con DM2 sometidos a BPGYR y GV realizado por Aminian et al., se adoptó una puntuación de nomograma para evaluar y clasificar a los pacientes según la gravedad de la DM2 (208). Los pacientes agrupados en DM2 leve a moderada tuvieron diversos grados de mejoría clínica después de la cirugía, mientras que los pacientes con DM2 grave tuvieron baja eficacia para la remisión de la diabetes. Además, en los últimos años se inventaron varios modelos predictivos para calcular las probabilidades de remisión de la diabetes en función de características clínicas comunes. Shen et al. realizó un estudio de validación que incluyó 11 modelos de

predicción de riesgo utilizando su cohorte de 128 pacientes sometidos a GV (204). Todos los modelos tuvieron un excelente rendimiento discriminativo con un rango área bajo la curva superior a 0,800. El grupo en remisión era más joven, tenía un mayor péptido C, una duración más corta de la diabetes, menos medicamentos orales para la diabetes, menos uso de insulina y un mayor porcentaje de pérdida de peso que el grupo sin remisión. Según la evidencia actual, la intervención quirúrgica temprana podría prevenir o revertir la diabetes en la población susceptible a largo plazo. En el futuro, se necesitarán más ECA para aclarar los beneficios y riesgos de la intervención temprana en pacientes con DM2.

#### *2.4.2.3 Dislipemia*

El patrón lipídico en el paciente obeso se encuentra caracterizado por niveles altos de TG, un nivel alto de lipoproteínas de baja densidad y un nivel bajo de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. La cirugía bariátrica se asocia con una disminución del nivel de TG y LDL junto con un aumento del nivel de HDL. Ricci et al. realizó un metanálisis que incluyó 22 estudios para investigar los efectos a largo plazo de la cirugía sobre la dislipidemia y encontró que el riesgo de dislipidemia se redujo en un 67% entre 2 y 5 años después de la cirugía (209). Existen variedades con respecto a la reducción de los niveles de lípidos-lipoproteínas entre los procedimientos quirúrgicos. Un gran metanálisis de 22.000 pacientes sometidos a cirugía bariátrica informó que la tasa de remisión de la dislipidemia era superior al 70% y la DBP con/sin DS tendía a ser más efectiva en la reducción de lípidos con una tasa de remisión del 99,1%, seguida de cerca por el BPGYR (95%) y banda gástrica (78,3%) (210). La tasa de remisión de la dislipidemia estuvo en correspondencia con el grado de derivación intestinal realizada por los procedimientos quirúrgicos. La cirugía bariátrica con procedimientos mixtos, restrictivos y de malabsorción contribuyó al máximo beneficio (DBP con/sin DS > BPGYR > GV) (211).

#### *2.4.2.4 Hipertensión*

La hipertensión es una comorbilidad común relacionada con la obesidad. Se informa que la prevalencia de hipertensión en pacientes con obesidad que buscan cirugía bariátrica es del 68%, que supera la del 43,6% en pacientes con obesidad (200). Casi todos los investigadores clínicos presenciaron una disminución de la presión arterial, en algún momento después de la cirugía. Varios estudios informaron una mayor tasa de remisión de la hipertensión o una mayor reducción de los fármacos antihipertensivos en el grupo de cirugía que en el grupo de intervención médica o de estilo de vida (212). El ensayo aleatorizado GATEWAY (bypass gástrico para tratar pacientes obesos con HTA) fue el primer ensayo aleatorizado, para investigar las relaciones entre la cirugía bariátrica y la hipertensión (213) A los 12 meses, el 83,7% de los pacientes del grupo de cirugía frente al 12,8% de los pacientes no quirúrgicos cumplieron el criterio de valoración principal (reducción de  $\geq 30\%$  del número total de medicamentos antihipertensivos). Además, el 51% y el 45,8% de los pacientes en el grupo de cirugía lograron la remisión de la hipertensión (criterio de valoración secundario) definida por la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, respectivamente. Los resultados de un ensayo

controlado aleatorio que incluyó a 150 pacientes también informaron que la necesidad de medicamentos antihipertensivos se redujo drásticamente en los grupos de cirugía, mientras que no se observó ninguna distinción en la reducción media de la presión arterial sistólica o diastólica entre los grupos BPGYR y GV (206). Un metanálisis que incluyó 18 estudios encontró que el BPGYR se asoció con una remisión de la HTA en un 14% y un 26% a 1 y 5 años (214). El riesgo relativo de remisión de la hipertensión fue de 1,14 (1,06–1,21) y 1,26 (1,07–1,48) en el grupo BPGYR en comparación con GV a 1 y 5 años, lo que revela la superioridad de RYGB sobre GV a largo plazo. Se observaron hallazgos similares en el estudio de Li (215), mientras que otro metanálisis realizado por Shoar et al. no pudo discernir ninguna diferencia entre BPGYR y GV con respecto a la remisión de la hipertensión a los 5 años después de la cirugía (216). Los cambios simultáneos en la medicación o las intervenciones mejoradas en el estilo de vida en pacientes posquirúrgicos también añaden dificultad a la evaluación de la verdadera parte "quirúrgica" de la presión arterial.

#### *2.4.2.5 Síndrome Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)*

El SAOS es una comorbilidad común relacionada con la obesidad con una incidencia estimada del 35% al 96% en pacientes con indicación de cirugía bariátrica (217). El índice de apnea-hipopnea (IAH) es una medida reconocida para cuantificar la gravedad del SAOS (IAH > 5/h, leve; IAH > 15/h, moderada; IAH > 30/h, grave). Un metanálisis demostró que todos los procedimientos bariátricos tuvieron una mejora significativa en el SAOS, ya que el 75% experimentó una resolución o mejora autoinformada de su apnea del sueño (218). La proporción de mejora del SAOS se observó con mayor frecuencia en DBP con/sin DS, seguido por BPGYR y GV, con BGA ocupando el último lugar. Además de los síntomas subjetivos, la gravedad medida por el IAH también mejoró después de la cirugía metabólica. Ai-Ming Wong realizó un metanálisis que incluyó 27 estudios (3 ECA y 24 no ECA) y el resultado combinado mostró que la cirugía bariátrica podría reducir significativamente el IAH (diferencia de medias ponderada, -25,1/h) (219). Los pacientes que lograron una gran pérdida de peso y aquellos que tenían una SAOS grave antes de la cirugía adquirieron una mayor disminución en el IAH. La adiposidad que rodeaba las vías respiratorias y el abdomen desapareció gradualmente con la pérdida de peso, las vías respiratorias superiores se ensancharon y mejoró la distensibilidad pulmonar, lo que resultó en una mejor función respiratoria. La cirugía bariátrica proporciona una terapia novedosa para el SAOS y en el futuro se justifican más ECA para basar una guía científica y de rutina.

#### *2.4.2.6 Insuficiencia Cardíaca*

Hasta ahora, pocos estudios se han centrado en la insuficiencia cardíaca posoperatoria. Un total de 5.321 pacientes con obesidad que se sometieron a BPGYR y 5.321 controles emparejados fueron reclutados en un estudio de cohorte a nivel nacional. La mediana de seguimiento fue de 4,5 años y se encontró un riesgo 73 % menor de insuficiencia cardíaca en el grupo de cirugía (cociente de riesgo [HR], 0,27; IC 95 %, 0,19-0,38) (220). En particular, las comorbilidades como la insuficiencia cardíaca se han considerado durante mucho tiempo una

contraindicación para la cirugía bariátrica. Se informó sobre la seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes con insuficiencia cardíaca (221). No se observó ninguna muerte cardíaca intraoperatoria entre los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida, ni siquiera aquellos con insuficiencia cardíaca avanzada o clase funcional IV preoperatoria de la New York Heart Association (NYHA).

En un estudio de cohorte retrospectivo que empleó información de pacientes con ingreso por insuficiencia cardíaca que se sometieron a cirugía bariátrica previa, la tasa de mortalidad hospitalaria (0,96% versus 1,86%, OR 0,52, IC 95% 0,35-0,77,  $P < 0,005$ ) y la duración de la estancia hospitalaria ( $4,8 \pm 4,4$  versus  $5,4 \pm 6,3$  días,  $P < 0,001$ ) fueron menores en pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica previa, lo que podría indicar un impacto protector de la cirugía sobre la insuficiencia cardíaca (222).

Aunque tales resultados deben interpretarse con cautela debido a un sesgo de selección obvio o a datos incompletos a largo plazo, todavía es razonable suponer que los pacientes con obesidad, incluso sólo con síntomas previos de insuficiencia cardíaca como edema o disnea de esfuerzo, podrían beneficiarse de cirugía bariátrica logrando pérdida de peso, aliviando la carga cardíaca y otros mecanismos potenciales (223).

#### *2.4.2.7 Eventos cardiovasculares adversos mayores (ECVM)*

En los ensayos clínicos se utilizan con frecuencia los ECVM, un criterio de valoración compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio recurrente y accidente cerebrovascular. Un estudio de cohorte retrospectivo inscribió a 1.009 pacientes con obesidad de clase II y III, después de recibir asesoramiento multidisciplinario sobre programas dietéticos y conductuales, esos pacientes fueron asignados a cirugía BPGYR o tratamiento médico en el plazo de un año (224). El grupo BPGYR tuvo una tasa de ECVM significativamente menor (HR ajustada 0,62; IC del 95 %, 0,44-0,88;  $P = 0,008$ ) y una menor mortalidad (HR ajustada 0,51; IC del 95 %, 0,26-0,96;  $P = 0,04$ ). Un estudio de cohorte anidado a nivel nacional realizado por Moussa et al. con la mediana de seguimiento más larga (11,2 años) hasta el momento describe como la aparición de ECVM fue menor en el grupo de cirugía (HR, 0,410; IC del 95%, 0,274-0,615) (225).

Debido a la preocupación por las complicaciones perioperatorias y la mortalidad cardiovascular elevada ocasional informada en algunos estudios, la cirugía bariátrica rara vez se aplicó a pacientes con infarto de miocardio (IM) previo. Sin embargo, un estudio de cohorte sueco reciente rompió la idea tradicional y llenó el vacío de conocimiento al demostrar una tasa significativamente menor de ECVM en pacientes con IM previo sometidos a cirugía metabólica (HR, 0,44; IC del 95%, 0,32-0,61) (223).

#### *2.4.2.8 Cáncer*

La cirugía bariátrica parece tener un efecto protector sobre el desarrollo y pronóstico del cáncer. Un gran estudio de cohorte retrospectivo (55) demostró que la cirugía bariátrica se asoció con un riesgo 33% menor de cualquier cáncer en

comparación con el grupo de control (HR, 0,67; IC del 95%, 0,60-0,74). Los resultados fueron aún más sólidos cuando se incluyó en el análisis el cáncer relacionado con la obesidad. Un estudio realizado en EE. UU. incluyó a 71.000 pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica para evaluar la relación entre la cirugía y la incidencia de cáncer en comparación con 323.197 individuos no quirúrgicos. Todos los pacientes fueron seguidos hasta 2016 y el grupo quirúrgico tuvo menos probabilidades de desarrollar cánceres relacionados con la obesidad (HR, 0,91; IC del 95 %, 0,85-0,98) y otros cánceres (HR 0,81; IC del 95 %, 0,74-0,89) (226). Otro estudio de cohorte poblacional realizado en el Reino Unido también demostró la asociación entre la cirugía y un menor riesgo de cánceres relacionados con hormonas (OR, 0,23; IC del 95 %, 0,18-0,30), sobretodo en cáncer de mama (OR, 0,25; IC del 95 %, 0,19- 0,33), cáncer de endometrio (OR, 0,21; IC del 95 %, 0,13-0,35) y próstata (OR, 0,37; IC del 95 %, 0,17-0,76). Zhang et al. realizó un metanálisis e involucró veintidós estudios de cohortes con 304.516 pacientes que compararon los resultados de riesgo de cáncer y mortalidad entre sujetos quirúrgicos y de control (227). Se encontró que el riesgo de cáncer (OR, 0,56; IC del 95%, 0,48-0,66) era significativamente menor en el grupo quirúrgico, tanto en la incidencia (OR, 0,56; IC del 95%, 0,46-0,68) como en la mortalidad (OR, 0,56; IC del 95%, 0,41-0,75). En un análisis de subgrupo posterior, el riesgo de cáncer de mama y de endometrio disminuyó significativamente, mientras que el riesgo de cáncer colorrectal y de páncreas no se vio afectado. Una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó seis estudios de cohortes confirmaron las relaciones entre un menor riesgo general de cáncer y la cirugía bariátrica, mientras que no se encontró ninguna reducción entre los hombres posquirúrgicos después de un análisis estratificado por género (228). Estos resultados positivos en las mujeres pueden atribuirse a una regulación y reacción específicas de las hormonas (estrógeno, insulina, leptina, etc.), así como a una acumulación de grasa central única y diferente a la de los hombres.

Por el contrario, publicaciones aisladas informaron sobre un mayor riesgo de cáncer, principalmente tumores del tracto digestivo, después de la cirugía bariátrica. Ostlund y cols. realizó un análisis basado en un estudio de cohorte sueco para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en el cáncer relacionado con la obesidad (229). Después de una mediana de seguimiento de 26 años, no se observó ningún efecto duradero sobre los resultados oncológicos, excepto en el caso del cáncer colorrectal, que tuvo un riesgo asombrosamente mayor después de la cirugía. La razón puede atribuirse a una microbiota intestinal alterada y cambios en los hábitos alimentarios después de la cirugía.

También se cree que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) desempeña un papel fundamental en la génesis de las neoplasias malignas gastroesofágicas (230). La nueva aparición o empeoramiento de ERGE preexistente puede promover la progresión de la esofagitis erosiva, la metaplasia de Barrett y las neoplasias malignas con el tiempo. En general, la incidencia de cánceres de nueva aparición tras la cirugía bariátrica fue poco común, y la asociación parece más hipotética que realmente validada (231). Sin embargo, teniendo en cuenta la alta prevalencia de ERGE entre los pacientes con obesidad, el auge de la cirugía bariátrica, especialmente la GV, y el seguimiento inadecuado para detectar neoplasias

malignas, se debe concienciar sobre el seguimiento postoperatorio y se recomienda realizar exámenes endoscópicos periódicos antes y después de la cirugía (232).

#### 2.4.2.9 Mortalidad

Cada vez hay más pruebas que demuestran que la cirugía bariátrica podría reducir la mortalidad y favorece la supervivencia a largo plazo. Un estudio de cohorte apareado basado en la población intervenida de cirugía bariátrica realizado por Doumouras, tuvo como objetivo investigar el efecto de la cirugía bariátrica en la mortalidad por todas las causas (233) y encontró que la mortalidad por todas las causas (HR, 0,68; IC del 95%, 0,57-0,81) se redujo con una mediana de seguimiento de 4,9 años después de la cirugía bariátrica, especialmente en hombres y pacientes mayores, lo que contradice la suposición de que la edad avanzada podría ser un factor de riesgo para la cirugía y la mortalidad demostrada previamente en otros dos estudios de su equipo (234). En otro estudio de cohorte por pares destinado a explorar la relación entre la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la cirugía bariátrica, la cohorte de cirugía se asoció con una menor mortalidad por todas las causas (HR, 0,36; IC del 95 %: 0,19 a 0,71;  $p = 0,003$ ) (235).

Hasta el momento, los datos de seguimiento más prolongados sobre mortalidad (24 años) provienen del estudio SOS (236). Hubo 2007 y 2040 pacientes asignados al grupo de cirugía y al grupo de control. Después de una mediana de seguimiento de más de 20 años, la mortalidad fue menor en el grupo quirúrgico en comparación con el grupo de control (HR, 0,77; IC del 95 %, 0,68-0,87), impulsada por una menor mortalidad cardiovascular (HR, 0,70; IC del 95 %, 0,57-0,85) y menor mortalidad por cáncer (HR, 0,77; IC del 95 %, 0,61-0,96). Los pacientes del grupo de cirugía tuvieron una esperanza de vida ajustada 3 años más larga que los de los grupos de control, pero 5,5 años más corta en comparación con la población general, lo que demuestra que un tratamiento más temprano equivale a menos daños a los órganos y una mayor supervivencia (237). Para identificar qué tipos de pacientes se beneficiarían más de la cirugía, el investigador estratificó a los pacientes en alto y bajo riesgo según factores cardiometabólicos comunes (como el IMC, la hipertensión o el nivel de colesterol). Es sorprendente encontrar que la mejora de la supervivencia fue similar en los grupos de alto y bajo riesgo, lo que indica que el beneficio único de la cirugía bariátrica en la supervivencia es irrelevante para los factores de riesgo iniciales. Para los pacientes con obesidad, aunque no existan comorbilidades, la cirugía bariátrica aún podría ejercer un efecto positivo en la supervivencia a largo plazo.

Un metanálisis realizado por Syn et al. incluyó dieciséis estudios de cohorte y un ensayo controlado prospectivo que comparó la mortalidad por todas las causas entre el grupo quirúrgico y el grupo no quirúrgico (238) y encontró que, en comparación con la atención habitual, la cirugía bariátrica metabólica mostró beneficios de supervivencia al reducir la tasa de muerte en un 49,2%. (IC 95% 46,3–51,9%,  $P < 0,0001$ ) y prolongó la esperanza de vida media hasta en 6,1 años (IC 95% 5,2–6,9 años), lo cual fue más notable entre las personas con diabetes previa.

#### 2.4.2.10 Seguridad

La seguridad de la cirugía bariátrica se ha demostrado en décadas y la tasa de complicaciones mayores es menor en comparación con otros procedimientos como la colecistectomía y la apendicectomía (239). El uso extensivo de tecnología mínimamente invasiva, el sistema de capacitación integral y el programa de mejora de la calidad han reducido sustancialmente la tasa de mortalidad del 1,5-2% al 0,3%, así como la tasa de complicaciones por debajo del 7% (240).

La deficiencia nutricional es muy común, la mayoría de las cuales ocurre después de la cirugía debido a una superficie de absorción intestinal reducida y a la ingesta de alimentos. La neuropatía periférica, la pérdida de minerales óseos y la anemia son complicaciones nutricionales comunes después de la cirugía como resultado de la deficiencia de vitamina B12, vitamina D y hierro (241). El trastorno postoperatorio por uso de sustancias, como el alcohol y las drogas ilícitas, también fue motivo de preocupación (242). Además, como se comentó anteriormente, hubo informes esporádicos sobre la incidencia de nuevos tumores del tracto digestivo después de la cirugía bariátrica. Se recomienda realizar un cribado endoscópico antes para discernir la existencia de ERGE grave, esófago de Barrett o potencial infección por *Helicobacter Pylori*. Aunque esas manifestaciones del tracto digestivo, independientemente de su gravedad, no eran una contradicción absoluta para la cirugía bariátrica, son importantes con respecto a la selección de los procedimientos quirúrgicos óptimos. La vigilancia endoscópica regular después de la cirugía también es muy importante, particularmente cuando esas manifestaciones se combinan con nuevos síntomas del tracto digestivo como acidez de estómago, distensión gaseosa o regurgitación de ácido gástrico.

En los últimos años se ha centrado cada vez más atención en las afecciones psiquiátricas debido a la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos entre los pacientes que buscan cirugía bariátrica. La depresión, el trastorno por atracón, la ansiedad y el intento de suicidio constituyeron las comorbilidades psiquiátricas más comunes en dicha población. Los estudios han informado diversos grados de mejora en el estado psicosocial después de la cirugía bariátrica (243), aunque los resultados a largo plazo son limitados debido a la falta de un seguimiento psicológico posoperatorio regular. Sobre todo, se necesita una evaluación y atención psiquiátrica integrada para los pacientes sometidos a cirugía bariátrica y en el futuro se necesitan investigaciones centradas en el estado psiquiátrico y los resultados clínicos a largo plazo durante todo el proceso quirúrgico.

Para los pacientes con obesidad, la cirugía bariátrica podría ser una herramienta valiosa y crucial para aumentar la esperanza de vida y proteger contra comorbilidades. Se deben tener cuidadosamente en cuenta los riesgos y beneficios, así como el estado clínico del individuo, para seleccionar un tratamiento adecuado. El tratamiento temprano puede aportar beneficios adicionales a largo plazo.

## 2.5 Perspectivas futuras y nuevos desafíos

La CBM ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas, consolidándose como una intervención eficaz para el manejo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas. Sin embargo, la búsqueda constante de mejoras y la adaptación a los avances científicos y tecnológicos marcan el inicio de un nuevo capítulo en esta disciplina.

### 2.5.1 Cirugía Robótica y Tecnologías Avanzadas

La cirugía robótica (CR) es una evolución de la cirugía mínimamente invasiva que combina ciencia médica, robótica e ingeniería. También conocida como cirugía asistida por robot, es una técnica sofisticada que implica el uso de plataformas robóticas especializadas durante los procedimientos quirúrgicos para mejorar la precisión de los movimientos de los cirujanos en procedimientos complejos y espacios anatómicos pequeños. La CR permite filtrar los temblores de las manos, mejorando así la flexibilidad y minimizando las imprecisiones involuntarias. Como resultado, provoca menos complicaciones quirúrgicas, como infección del sitio quirúrgico, menos dolor, menos pérdida de sangre, estancia hospitalaria más corta, recuperación más rápida y cicatrices más pequeñas y menos visibles (244)

Las plataformas quirúrgicas asistidas por robot son un abordaje cada vez más utilizado en intervenciones bariátricas y metabólicas en todo el mundo. Si bien la comodidad del cirujano, la destreza técnica mejorada y la mayor facilidad de uso en pacientes con un IMC alto se consideran puntos a favor del uso de la plataforma robótica, la mayoría de los resultados de las investigaciones hasta la fecha no han logrado demostrar un beneficio consistente con respecto a plataformas convencionales. Una revisión retrospectiva extensa reciente de 77.991 pacientes sometidos a BPGYR primario (7,5% asistida por robot) y 189.503 pacientes sometidos a GV primaria (6,8% asistida por robot) encontró que, en general, las complicaciones hemorrágicas y los requisitos de transfusión fueron menores en la cirugía robótica. Para BPGYR se observaron menores tasas de mortalidad ( $p < 0,05$ ) e infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) ( $p = 0,0006$ ), a pesar de tiempos operatorios más prolongados utilizando la plataforma robótica (151,9 min frente a 114,6 min,  $p < 0,0001$ ). Para GV se observó una mayor duración de la estancia hospitalaria ( $p < 0,0001$ ) junto con mayores tasas de conversión ( $p < 0,0001$ ), intervención de 30 días ( $p = 0,01$ ) y colocación de drenaje quirúrgico ( $p < 0,0001$ ) en la cohorte asistida por robot. A pesar de la importancia estadística, la mayoría de estas diferencias fueron bastante mínimas, lo que llevó a los autores del estudio a concluir que los beneficios potenciales de BPGYR y GV asistidos por robot probablemente representaban una interacción compleja entre la experiencia del cirujano y la plataforma quirúrgica utilizada (245).

Esta es una era de CR en la que un robot podría realizar tareas preprogramadas o aprender de su propia experiencia a través de un canal de retroalimentación de resultados buenos y no tan buenos, impulsado por modelos de aprendizaje profundo, que es la etapa intermedia para construir robots autónomos. Actualmente, algunas de las herramientas necesarias para fabricar robots independientes son la segmentación de escenas quirúrgicas en 2D, la reconstrucción de gráficos de profundidad, la evaluación de habilidades quirúrgicas y la simulación y planificación quirúrgica. La inteligencia artificial utiliza algoritmos para dotar a

las máquinas de capacidades similares a las de los mortales para emitir opiniones y realizar funciones cognitivas, y bien puede representar el futuro de la robótica quirúrgica (246).

Es probable que el aprendizaje automático desempeñe un papel en la formación quirúrgica en un futuro próximo a través de "métricas de rendimiento automatizadas", donde los algoritmos observan y "aprenden" las técnicas de los cirujanos individuales, evalúan el rendimiento y anticipan los resultados quirúrgicos con el potencial de individualizar la formación quirúrgica y toma de decisiones sobre ayudas en tiempo real (247). Actualmente no hay pruebas de que la inteligencia artificial (IA) pueda identificar las tareas críticas de las operaciones quirúrgicas asistidas por robot, que determinan los resultados de los pacientes. Existe una necesidad urgente de estudios sobre grandes conjuntos de datos y validación externa de los algoritmos de IA utilizados (248).

Aumentar la autonomía en los sistemas quirúrgicos de CR tiene el potencial de estandarizar los resultados quirúrgicos que son independientes de la capacitación, la experiencia y los cambios de desempeño diarios de los cirujanos. Los resultados del estudio de supervivencia indicaron que el sistema robótico desarrollado podría igualar el desempeño de cirujanos expertos en métricas que incluyen anastomosis sin fugas y permeabilidad de la luz y, al mismo tiempo, podría exhibir un elevado nivel de consistencia (249).

En conclusión, la CR ha surgido como un avance significativo en el panorama médico que combina la ciencia médica, la robótica y la ingeniería para mejorar los procedimientos quirúrgicos. El uso de plataformas robóticas especializadas durante la cirugía mejora la precisión y la flexibilidad y minimiza complicaciones como infecciones, dolor y pérdida de sangre. El avance de la tecnología robótica ha llevado al desarrollo de varios modelos y funciones, como imágenes 3D, pantallas táctiles, retroalimentación de navegación en tiempo real y retroalimentación háptica, entre otras.

También existen limitaciones y desafíos para su adopción generalizada, como barreras financieras, así como la necesidad de más estudios y evidencia en ciertas subespecialidades quirúrgicas. Sin embargo, a medida que la tecnología continúa avanzando, se espera que la CR desempeñe un papel cada vez más destacado, allanando el camino para futuros avances y mejoras en la atención al paciente.

### **2.5.2 Microbioma intestinal en la cirugía de la obesidad.**

El microbioma intestinal comprende aproximadamente  $10^{14}$  microorganismos que colonizan el tracto digestivo humano. El material genético microbiano intestinal representa una extensión del genoma humano, definido como metagenoma (250). Los microbios intestinales participan en la fermentación de polisacáridos dietéticos no digeribles en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que, además de servir como combustible para las células epiteliales intestinales, también tienen un impacto importante en el metabolismo del huésped a través de múltiples efectos sobre el tejido adiposo, el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina e inmunomodulación (251). La disbiosis de este ecosistema microbiano se ha relacionado con la obesidad y el trastorno metabólico. Si la disbiosis intestinal es la causa de la obesidad humana o se produce como consecuencia sigue siendo un tema de debate e investigación. (252)

La obesidad se ha asociado con alteraciones de la microbiota intestinal, incluida una mayor proporción de Firmicutes en relación con Bacteroidetes, disminución de la biodiversidad y reducción de la riqueza de genes microbianos (253). Se ha demostrado que las intervenciones dietéticas para perder peso aumentan la diversidad y la riqueza genética de la microbiota intestinal y cambian su composición hacia la de las personas delgadas (253).

La evidencia actual respalda la noción de que la modulación de la microbiota podría convertirse en una poderosa herramienta terapéutica contra la obesidad en el futuro a la hora de optimizar los resultados e identificar patrones de riesgo en determinados pacientes, es por ello que en el siguiente capítulo desarrollaremos en mayor medida este apartado que será la introducción a la base de nuestro estudio de investigación.

### **3. MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS**

La evidencia sugiere que la cirugía bariátrica altera significativamente la microbiota intestinal tanto a nivel de composición como de funcionamiento. Aunque el número de estudios publicados, referentes a este tema, ha aumentado en los últimos años, no se pueden elaborar aún afirmaciones concluyentes con respecto a la influencia de estos cambios en el metabolismo del huésped y su respuesta a la cirugía. La posibilidad de que exista un patrón específico de microbiota intestinal que pueda predecir la remisión de la DM2 o el fracaso en la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica es un tema de gran interés en la actualidad.

#### **3.1 Cambios en la microbiota intestinal tras la cirugía bariátrica**

La mayoría de los estudios que evalúan el impacto de la cirugía bariátrica en la microbiota intestinal se han realizado en pacientes sometidos a BPGYR o GV. Existen varias limitaciones en los estudios realizados hasta ahora, como el pequeño tamaño de la muestra, los cortos periodos de seguimiento, la prescripción de una dieta muy hipocalórica antes de la cirugía, además de la presencia de variables de confusión como la presencia de DM2. Además, en muchos casos los resultados de diferentes procedimientos de cirugía bariátrica se analizan conjuntamente. Toda esta heterogeneidad encontrada en los estudios hace complejo dilucidar un patrón de cambios producidos por la cirugía bariátrica y cómo los diferentes procedimientos alteran la microbiota intestinal de manera específica.

##### **3.1.1 Cambios en la diversidad microbiana tras la CBM**

Para descifrar la complejidad de la microbiota intestinal se suelen utilizar diferentes índices ecológicos. La diversidad  $\alpha$  describe el número total de especies diferentes (riqueza) y la abundancia relativa de las especies (equidad) y, en consecuencia, la diversidad en un hábitat microbiano, mientras que la diversidad  $\beta$  analiza cómo las comunidades microbianas varían entre sí (254).

Existe una amplia gama de índices de diversidad  $\alpha$  que se utilizan para medir la diversidad de la microbiota intestinal (Shannon, Chao 1, Simpson). Una menor diversidad de la microbiota intestinal se ha asociado con enfermedades humanas entre las que se incluyen la enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino irritable, enfermedades hepáticas, cáncer y enfermedades relacionadas con la obesidad como la DM2 (255). Determinados parámetros analíticos como aquellos relacionados con el control glucémico (insulina en ayunas, HOMA-IR, HbA1c), inflamación (proteína reactiva C, IL-6), metabolismo de lípidos (triglicéridos, colesterol LDL), función hepática (alanina transaminasa,  $\gamma$ -glutamil transferasa, aspartato-amino transferasa), entre otros, se han correlacionado negativamente con la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes obesos (256). La pérdida de peso se ha asociado con un aumento de la diversidad de la microbiota intestinal, pero también se ha sugerido que una mayor diversidad antes de una intervención de restricción energética podría estar asociada con una mayor pérdida de peso. De manera similar, la mayoría de los estudios han descrito un aumento en la diversidad  $\alpha$  después de la cirugía bariátrica independientemente del tipo de procedimiento quirúrgico (257).

### 3.1.2 Cambios en la composición tras la CBM

A nivel de filo, la mayoría de los estudios coinciden en que la abundancia de Proteobacteria aumenta después de la cirugía bariátrica (258). En general, la cirugía bariátrica induce cambios anatómicos y fisiológicos en el tracto gastrointestinal que modifican el pH debido a la menor secreción de ácido gástrico, aumentando la disponibilidad de oxígeno, lo que facilita la expansión de anaerobios facultativos pertenecientes al filo Proteobacteria, como es el caso del género *Haemophilus*, el cual suele habitar en el sistema respiratorio superior y cuya abundancia parece aumentar después de la cirugía bariátrica (tanto BPGYR como GV) (258-260). Debido a la adaptación de la microbiota intestinal al nuevo entorno, parece producirse una disminución de bacterias productoras de acetato a partir de la fermentación de carbohidratos no digeribles, tales como *Blautia* (Firmicutes) y *Bifidobacterium* (Actinobacteria) (261).

La abundancia de *Akkermansia muciniphila* (Verrucomicrobia) también aumenta de forma evidente después de la cirugía bariátrica (258,259). *Akkermansia muciniphila*, una bacteria que degrada la mucina y utiliza el moco como fuente de carbono y nitrógeno para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el propionato y acetato, parece tener efectos beneficiosos frente a la obesidad, aunque aún no se ha demostrado si el aumento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila* podría tener un impacto en la mejora del estado metabólico después de la cirugía bariátrica (262).

### 3.2 Metabolitos de la microbiota intestinal tras la CBM.

En los últimos años se han identificado ciertos metabolitos producidos por la microbiota intestinal con un papel potencial en el metabolismo del huésped.

### 3.2.1 Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

La CBM no solo tiene un efecto sobre la composición de la microbiota intestinal, sino también sobre los metabolitos derivados de los microbios. Entre estos, los AGCC, los principales productos finales de la fermentación microbiana, son los más estudiados en relación con las intervenciones de pérdida de peso (263). Además, se sabe que participan en varias funciones fisiológicas como el mantenimiento de la integridad de la mucosa, el gasto energético o la regulación de la respuesta inflamatoria (264). Por lo tanto, se podría esperar que los desequilibrios en los niveles de AGCC pudieran estar relacionados con la aparición y progresión de una amplia gama de trastornos como la obesidad y la diabetes tipo 2 (265).

También se ha sugerido, que ciertos metabolitos relacionados con el microbioma intestinal, como los ácidos biliares secundarios y los AGCC, intervienen en el aumento de la sensibilidad a la insulina después de la CBM (266-269)

Diversas revisiones sistemáticas y metanálisis han demostrado que los AGCC disminuyen después de la cirugía bariátrica (270); sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar si los cambios en la microbiota intestinal asociados con la cirugía bariátrica contribuyen a los cambios en los niveles de AGCC.

### 3.2.2 Ácidos biliares secundarios

Los ácidos biliares producidos por el hígado se reabsorben principalmente en el íleon terminal, aunque la microbiota intestinal convierte una pequeña proporción en ácidos biliares secundarios. La producción secundaria de ácidos biliares se lleva a cabo a través de tres vías microbianas principales: reacciones de desconjugación, deshidrogenación y dihidroxilación (271). La hidrolasa de sales biliares (HSB), de origen bacteriano, es la responsable de la desconjugación primaria de los ácidos biliares, está bastante extendida en la microbiota intestinal y se encuentra principalmente en Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes. A nivel de género, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* han demostrado poseer el mayor número de cepas que contienen HSB (272). Las bacterias que contienen HSB han llamado recientemente la atención por su posible papel en la regulación del metabolismo de los lípidos y el colesterol, lo que se ha sugerido que tiene un impacto en la adiposidad del huésped y podría contribuir a la pérdida de peso (273). Se ha observado que los niveles séricos de ácidos biliares secundarios tienden a aumentar tras procedimientos quirúrgicos de malabsorción, como el BPGYR y la DBP. Estos procedimientos alteran significativamente el tránsito de los nutrientes por el tracto digestivo, lo que incrementa la exposición de los ácidos biliares a la microbiota intestinal. Esta interacción favorece la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios, lo que explica el aumento observado en los niveles séricos (274). Por otro lado, en los procedimientos restrictivos como la GV, donde la intervención se limita a reducir el tamaño del estómago sin alterar el intestino delgado, los resultados en cuanto a la modificación de los niveles de ácidos biliares son contradictorios. Esta disparidad en los resultados podría deberse a diferencias en la metodología de los estudios, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes, o el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la medición de los ácidos biliares (274).

Este aumento en los ácidos biliares secundarios se asocia con mejoras en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, lo que contribuye a la remisión de la diabetes tipo 2 en muchos pacientes tras la cirugía bariátrica. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual los ácidos biliares influyen en estos procesos metabólicos sigue siendo un área activa de investigación (273,274).

### **3.3 Pérdida de peso tras CBM y su asociación con firmas específicas de microbiota intestinal.**

Un tema de debate aún por dilucidar es si la microbiota intestinal antes de la cirugía es capaz de predecir el éxito de la pérdida de peso. El número de estudios que han analizado el papel de la microbiota intestinal pre-cirugía bariátrica en la trayectoria de pérdida de peso es escaso (275). En uno de tales estudios, Stefura et al. analizaron la microbiota intestinal preoperatoria en relación con el logro de pérdida de peso después de la GV, observando que la microbiota intestinal preoperatoria del grupo en el que no se consiguió una pérdida de peso adecuada a lo largo del tiempo era rica en las familias *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Thermomonosporaceae* y *Enterobacteraceae*, y también en los géneros *Hungatella*, *Alistipes*, *Brassicibacter* y *Siccibacter*. Por su parte, los pacientes que lograron una pérdida de peso exitosa tras la cirugía tenían una microbiota preoperatoria rica en las familias *Fibrobacteraceae*, *Peptoniphilaceae* y *Campylobacteraceae*, y los géneros *Gordonibacter*, *Anaerofustis*, *Finegoldia*, *Hathewayia* y *Campylobacter* (276). El tamaño de la muestra de este estudio es pequeño y el seguimiento breve; por ello, se necesitan más estudios para determinar si un patrón específico de microbiota intestinal podría tener un impacto en la trayectoria de pérdida de peso después de la cirugía bariátrica. En un estudio reciente de Fouladi et al., se analizó la pérdida de peso sostenida y la microbiota intestinal después del BPGYR, sin analizar la microbiota intestinal al inicio del estudio (277). Aunque los autores no encontraron diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes que lograron una pérdida de peso exitosa y aquellos que experimentaron una pérdida de peso deficiente.

Es de destacar que en los estudios de microbiota intestinal realizados en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica la heterogeneidad en los resultados es enorme y el número de estudios es limitado. Por tanto, la microbiota intestinal y su posible papel en la recuperación y pérdida de peso después de la cirugía bariátrica es un tema que merece más investigaciones.

### **3.4 Resolución de la DM2 después de la cirugía bariátrica y su asociación con firmas específicas de la microbiota intestinal.**

Varios estudios han señalado que la microbiota intestinal preoperatoria también podría tener un papel potencial en la predicción de la remisión de la DM2 después de la cirugía. En un estudio reciente en el que se evaluó la remisión de la DM2 en mujeres 12 meses después del BPGYR, la remisión de la DM2 se asoció con niveles preoperatorios más bajos de *Asaccharobacter* y *Atopobium* y niveles más altos de *Gemella*, *Coproccoccus* y *Desulfovibrio* (278). A su vez, Davies et al. observaron un aumento preoperatorio de *Eubacteriaceas* y *Alistipes putredinis* en pacientes con remisión de DM2, independientemente del tipo de cirugía (BPGYR y GV), y estos pacientes tuvieron una mayor abundancia de

*Lachnospiraceae* y *Roseburia* 12 meses después de la cirugía (279). A pesar de estos resultados tan prometedores, los estudios en este aspecto son todavía escasos por lo que son necesarios más estudios para ser capaces de dilucidar el papel potencial de la microbiota intestinal preoperatoria o los cambios de esta durante la cirugía como biomarcador de la remisión de la DM2.

Con respecto a los metabolitos derivados de la microbiota intestinal como biomarcadores de la remisión de la DM2, ni los ácidos biliares ni los AGCC al inicio del estudio fueron buenos predictores de la remisión de la diabetes en pacientes sometidos a cirugía bariátrica (280).

# **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **JUSTIFICACIÓN:**

La epidemia de la obesidad representa uno de los mayores desafíos para la salud pública en la actualidad. El aumento en la prevalencia de la obesidad se atribuye a una combinación de factores, que incluyen cambios en los estilos de vida, patrones dietéticos poco saludables, falta de actividad física y factores genéticos. La disponibilidad de alimentos altos en calorías y pobres en nutrientes, junto con la vida sedentaria, ha contribuido significativamente a esta creciente problemática.

Abordar la epidemia de la obesidad requiere enfoques integrales que incluyan cambios en el estilo de vida, estrategias de prevención, educación nutricional y en determinados casos será necesaria la cirugía bariátrica. Comprender los factores subyacentes, como la genética y la microbiota intestinal, también se ha vuelto esencial para desarrollar intervenciones más efectivas y personalizadas.

Actualmente, aunque la cirugía bariátrica y metabólica es la opción terapéutica más exitosa para combatir la obesidad y las comorbilidades, una proporción de pacientes no experimenta una pérdida de peso aceptable o la resolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

La microbiota intestinal tiene un papel central en funciones inmunológicas, nutricionales y mediadas por el metabolismo, considerándose un órgano independiente debido a su complejidad. Las técnicas modernas de secuenciación de alto rendimiento han permitido la exploración filogenética y los análisis cuantitativos del microbioma intestinal, mejorando así nuestra comprensión actual de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad.

El conocimiento actual sugiere una conexión entre las características de la microbiota intestinal y la obesidad, y se ha demostrado que la cirugía bariátrica promueve una composición de microbiota más saludable. Sin embargo, los efectos exactos de estos procedimientos no se comprenden completamente. En esta tesis, intentamos ahondar en los cambios y relaciones existentes entre la microbiota intestinal, la cirugía bariátrica, la obesidad y sus comorbilidades. Para ello buscamos identificar perfiles microbianos que se relacionen con una respuesta determinada a la cirugía, así como explorar su posible utilidad para predecir dicha respuesta.

Además, a través de la realización de esta tesis pretendemos evaluar el potencial de la microbiota intestinal en el diagnóstico de las comorbilidades asociadas, con el fin de optimizar los resultados de la intervención. Esto podría resultar en una herramienta esencial en la toma de decisiones, por ejemplo, en la planificación al sugerirle al paciente que realice dicha cirugía o adoptar un enfoque de intervención del microbioma como parte del protocolo preparatorio de la cirugía.

## **HIPÓTESIS:**

### *HIPÓTESIS CONCEPTUAL:*

Se postula que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la variabilidad de los resultados de la cirugía bariátrica, y la comprensión de estas relaciones puede conducir a enfoques terapéuticos más efectivos y personalizados en el manejo de la propia obesidad y de sus comorbilidades asociadas.

### *HIPÓTESIS ORIENTATIVAS:*

1. Los cambios en la microbiota intestinal tras la cirugía bariátrica están directamente relacionados con la variación en el porcentaje de peso total perdido después de la cirugía.
2. La variabilidad interindividual en la respuesta a la cirugía bariátrica, en términos de pérdida de peso y mejoras metabólicas, está mediada por diferencias preexistentes en la microbiota intestinal de los pacientes, que modulan los cambios postoperatorios.
3. Ciertos perfiles de microbiota intestinal podrían servir como biomarcadores predictivos para la respuesta a largo plazo tras la cirugía bariátrica. Se espera que la identificación de estos perfiles permita una estratificación más precisa de los pacientes, facilitando una intervención más personalizada y mejorando la eficacia de la cirugía bariátrica.

## **OBJETIVOS:**

### *OBJETIVO GENERAL:*

Evaluar, durante el seguimiento de paciente con obesidad patológica sometidos a cirugía bariátrica, la relación entre la microbiota intestinal y los resultados de la cirugía, incluyendo el porcentaje de peso total perdido y la resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad (diabetes, hipertensión, dislipidemia y esteatosis hepática).

### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS:*

1. Evaluar el porcentaje total de peso perdido y su relación con los cambios en la microbiota durante el seguimiento de pacientes un año después de la cirugía bariátrica (estudio prospectivo).
2. Determinar la evolución de microbiota intestinal tras la cirugía e identificar las especies bacterianas clave que se modifiquen significativamente.
3. Investigar la relación entre la composición inicial de la microbiota intestinal y la variabilidad en los resultados clínicos postoperatorios, con el fin de identificar posibles biomarcadores microbianos predictivos de la respuesta al tratamiento bariátrico.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo unicéntrico llevado a cabo en una cohorte de individuos con obesidad patológica, con edades comprendidas entre 18 y 65 años (de acuerdo con los criterios de inclusión de la Declaración de Consenso de los NIH de 1991). Todos los pacientes incluidos han seguido el protocolo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para ser candidatos a cirugía bariátrica y han firmado el consentimiento informado tras ser informados de los objetivos y la metodología del estudio (ver Anexo). La Declaración de Helsinki fue seguida durante toda la duración del proyecto. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (#2020-2-4-HCUVA)

## 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### - *Criterios de inclusión:*

- Pacientes con obesidad severa, candidatos a cirugía bariátrica según la Declaración de Consenso de los NIH de 1991.
- Antecedentes de obesidad severa durante al menos 5 años de seguimiento.
- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- Seguimiento postoperatorio mínimo de 12 meses

### - *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con eventos cardiovasculares mayores en los 6 meses previos, enfermedades inflamatorias agudas o enfermedades infecciosas agudas.
- Cirugía bariátrica previa.
- Enfermedad hepática grave distinta de enfermedad hepática esteatósica de origen metabólico (MASLD): hepatitis C o B, enfermedad hepática autoinmune o hemocromatosis.
- Consumo de alcohol superior a 20 g/ día.
- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

## 3. SUJETOS DEL ESTUDIO

Los sujetos del estudio fueron reclutados en la Unidad de Cirugía Bariátrica del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca para una intervención de bypass gástrico en Y de Roux (BGYR). A los pacientes seleccionados se les realizó una biopsia hepática intraoperatoria para establecer el grado de MASLD, así como la toma de muestras séricas y de heces a nivel basal (etapa preoperatoria), y a los 12 meses después de la cirugía. Los pacientes fueron evaluados de manera periódica en consultas externas, actualizando los parámetros clínicos y antropométricos.

Para el estudio observacional, utilizamos los datos de referencia de todos los pacientes seleccionados con muestras de heces a nivel basal y parámetros clínicos y antropométricos (n=120).

Para el estudio prospectivo se tuvieron en cuenta aquellos pacientes con seguimiento anual completo, es decir, aquellos que cuentan con todas las muestras y parámetros recogidos tanto a nivel basal como a los 12 meses (n=88).

#### 4. RECOLECCIÓN DE DATOS Y MUESTRA

La recogida de datos y muestras se realizó antes de la intervención quirúrgica (B) y a los 12 meses (12M).

##### - Evaluación antropométrica y bioquímica

Se determinaron las medidas antropométricas, incluida la altura, el peso corporal y la circunferencia de la cintura mediante métodos estandarizados. El IMC se calculó mediante la fórmula peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m<sup>2</sup>).

La recolección de muestras de sangre se realizó después de un ayuno nocturno de 12 h, y el suero se separó por centrifugación. Los niveles séricos de diferentes parámetros (glucosa, colesterol total, HDL-C, triglicéridos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamil transferasa (GGT) se determinaron mediante métodos estandarizados (Cobas Analyzer c702, Roche). Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en plasma se determinaron mediante el analizador de glucohemoglobina HLC<sup>®</sup>-723G8 (Tosoh Bioscience). Los niveles de insulina se determinaron en suero utilizando el Cobas Analyzer e801 (Roche). La evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se determinó mediante la siguiente fórmula:  $\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$ .

##### - Análisis histopatológico de biopsias hepáticas

Las biopsias hepáticas se obtuvieron de forma intraoperatoria con tijera, en forma de cuña y de al menos 1 cm de profundidad. La biopsia hepática se fijó con formalina y se incluyó en parafina para la evaluación histológica. Para ello, secciones de 5  $\mu\text{m}$  de biopsias de hígado humano incluidas en parafina se tiñeron para hematoxilina y eosina (H&E), tricrómico de Masson, ácido peryódico de Schiff (PAS), Perls y tinción de reticulina. Todas las biopsias fueron revisadas y calificadas por patólogos hepáticos capacitados del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca para determinar la puntuación SAF (Steatosis, Activity, and Fibrosis).

La escala SAF es un sistema de puntuación histológica desarrollado para evaluar y clasificar las lesiones hepáticas en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Esta escala se centra en tres aspectos clave: el grado de esteatosis, definido por el porcentaje de hepatocitos que contienen gotas de lípidos; la actividad, que evalúa la inflamación lobulillar y la degeneración balonzante de los hepatocitos; y la fibrosis, que valora la extensión y localización del tejido cicatricial en el hígado. Cada uno de estos componentes se puntúa de manera independiente utilizando una escala ordinal, lo que permite una evaluación más precisa del estado de la enfermedad.

- Justificación del punto de corte para la clasificación de los pacientes de estudio:

Para el cálculo del porcentaje de peso total perdido (% PTP) se empleó la siguiente fórmula:  $\%PTP = (\text{peso inicial} - \text{peso actual} / \text{peso inicial}) \times 100$  (164).

El punto de corte del 34.2 % de peso total perdido, se ha establecido teniendo en cuenta los hallazgos de un estudio multicéntrico español, cuyo objetivo fue analizar la evolución ponderal a medio plazo después del bypass gastroyeyunal en Y de Roux (BPGY) y de la gastrectomía vertical (GV). Este estudio incluyó datos de 3.376 pacientes de nueve hospitales españoles y proporcionó gráficos de percentiles del % PTP para su uso en la práctica clínica diaria (281). El estudio multicéntrico español es relevante porque ofrece una muestra representativa de pacientes sometidos a cirugía bariátrica en España, permitiendo una evaluación robusta de la pérdida de peso a medio plazo. Los datos fueron recopilados retrospectivamente y analizaron la evolución ponderal tanto en términos de %PTP como en el porcentaje de exceso de peso perdido (% EPP), lo que proporciona una visión comprensiva de los resultados a 12, 18, 24 y 36 meses postoperatorios. El análisis mostró que el % PTP promedio a los 12 meses fue del 34.2% para pacientes sometidos a BPGY, lo que representa una pérdida de peso significativa y clínicamente relevante. Este valor se mantiene como un punto de referencia sólido para evaluar la eficacia de la cirugía bariátrica, ya que se alinea con la máxima pérdida de peso observada a los 18 meses y se estabiliza alrededor de los 36 meses.

La elección del 34.2% como punto de corte no es arbitraria, sino que se basa en evidencia empírica de múltiples centros y se compara favorablemente con estudios internacionales que sugieren umbrales similares para el éxito de la pérdida de peso postoperatoria. Por ejemplo, la literatura señala que una pérdida de peso del 25-30% es significativa para la mejora de comorbilidades asociadas a la obesidad, y un umbral del 34.2% asegura una evaluación rigurosa de los resultados quirúrgicos. Una pérdida de peso del 34.2% está asociada con mejoras sustanciales en comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia. Además, este umbral permite una predicción y seguimiento más precisos de la evolución ponderal del paciente, facilitando la toma de decisiones clínicas informadas y el ajuste de las intervenciones terapéuticas postoperatorias.

En conclusión, la decisión de utilizar el 34.2% de % PTP como punto de corte se justifica por la robustez del estudio multicéntrico español, la relevancia clínica de este umbral en la mejora de comorbilidades, y su utilidad práctica en la evaluación y seguimiento postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

## 5. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El análisis de la composición de la microbiota intestinal se realizó mediante la secuenciación del gen 16s rRNA en muestras de heces. La extracción de ADN de las muestras de heces se realizó utilizando 200 mg de muestra utilizando el kit QIAamp DNA Stool Mini (Qiagen, Manchester, Reino Unido), siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración y calidad del ADN se determinó mediante el sistema Agilent 2200 TapeStation. Para crear las bibliotecas, las muestras de ADN (5 ng/μL) se amplificaron utilizando un cebador, que codifica las regiones hipervariables V2-4-8 y V3-6, 7-9 del 16 S rRNA bacteriano utilizando el 16 S Metagenomics Kit (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE. UU.). Los amplicones obtenidos se purificaron utilizando perlas AMPure<sup>®</sup> XP (Beckman Coulter, Pasadena, CA, EE. UU.) y, posteriormente, se crearon las librerías utilizando el kit Ion Plus Fragment Library (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE. UU.) y el kit Ion Xpress Barcode Adapters 1–16 (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE. UU.) para añadir códigos de barras a los amplicones purificados. Las librerías se purificaron utilizando perlas AMPure<sup>®</sup> XP (Beckman Coulter, Pasadena, CA, EE. UU.) y se cuantificaron por fluorescencia. La secuenciación de las librerías se realizó utilizando una plataforma Ion S5. Los resultados de composición, diversidad y riqueza se analizaron utilizando la plataforma QIIME2.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico IBM-SPSS, versión 29.0 (IBM Inc., Chicago, IL, EE. UU.). La distribución de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresaron como media ± desviación estándar (DE) para las variables con una distribución normal, mientras que los datos se expresaron como mediana y rango intercuartil (Q1-Q3) para las variables sin una distribución normal. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba ANOVA para aquellas variables cuantitativas que presentaban una distribución normal, y una prueba de Kruskal-Wallis para aquellas variables cuantitativas que no presentaban una distribución normal. Las proporciones se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson. La prueba de correlación de Spearman se realizó para evaluar las asociaciones entre pares de variables bioquímicas e histopatológicas. Se utilizó MedCalc versión 22.009 (MedCalc Software Ltd., Ostende, Bélgica) para el análisis y representación de las curvas ROC (receiver operating characterization). La significación se estableció para un valor  $p < 0,05$ .

# RESULTADOS

## 1. Análisis descriptivo de la muestra.

### 1.1 Características basales de la población de estudio.

El estudio incluyó a 120 pacientes con obesidad patológica, de los cuales 91 eran mujeres (75.8%) y 29 hombres (24.2%). La media de edad de la muestra fue de 46.4 años ( $\pm 10.8$ ). El peso preoperatorio promedio fue de 117.8 kg ( $\pm 20.3$ ), y la altura media de 165.1 cm ( $\pm 8.7$ ), lo que resultó en un índice de masa corporal (IMC) promedio de 43.2 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5.9$ ).

En cuanto a las condiciones de salud, el 41.7% de los pacientes (n=50) presentaban diabetes, el 36.7% (n=44) tenían hipertensión arterial y el 27.4% (n=23) presentaban dislipemia. Además, un 63.3% (n=76) mostraban esteatosis hepática ecográfica, y los resultados histológicos revelaron que el 29.2% (n=35) tenían histología normal, el 43.3% (n=52) presentaban esteatosis y el 13.3% (n=16) tenían esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). En relación con los hábitos, el 40% de los pacientes (n=48) eran consumidores de tabaco.

### 1.2 Características antropométricas preoperatorias y postoperatorias.

En el análisis anual de los pacientes que completaron el seguimiento (n=120), se observó una reducción significativa en el peso corporal, en los perímetros de cadera y cintura y en los niveles de TAS y TAD tras la cirugía bariátrica. El porcentaje de pérdida total de peso promedio (% PTP) tras la cirugía fue del 35.6 % (**Tabla 9**).

TABLA 9: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Variable	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Media	DS	Media	DS
<b>Peso (kg)</b>	117.8	20.3	77.9	16
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43.2	5.49	28.4	4.8
<b>Perímetro cintura (cm)</b>	124.3	11.7	93.2	14
<b>Perímetro cadera (cm)</b>	136.1	14.4	108.6	106
<b>TAS (mm Hg)</b>	138.3	18.3	122.2	19.4
<b>TAD (mm Hg)</b>	85.4	11.3	74.3	12
<b>% PTP</b>	-	-	35.6	9.1

### 1.3 Parámetros analíticos.

Los parámetros analíticos determinados también mostraron cambios significativos después de la cirugía bariátrica, observándose mejoras en los niveles de glucosa, lípidos y marcadores hepáticos que reflejan una mejoría general en el perfil metabólico de los pacientes (**Tabla 10**).

- **Glucosa en ayunas:** La glucosa en ayunas se redujo significativamente, lo que indica una mejor regulación de los niveles de azúcar en sangre.

- **Perfil lipídico:** Se observaron reducciones en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, así como un aumento en el HDL, lo cual es favorable para la salud cardiovascular.

TABLA 10: RESULTADOS ANALÍTICOS PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIOS DE LOS PACIENTES DE ESTUDIO

Variable	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Media	DS	Media	DS
Glucosa (mg/dl)	103.6	37.9	87.3	18.6
Hb glicosilada (%)	6	1.2	5.6	1
Insulina (UI/ml)	14.7	11.9	7.9	5.4
Péptido C (ng/ml)	4.1	1.3	2.1	1
HOMA-IR	3.8	2.9	1.7	1.4
Colesterol (mg/dl)	159.7	32.5	155.3	24.6
Triglicéridos (mg/dl)	171.3	82.9	82.9	43.9
HDL (mg/dl)	43.5	10.3	59.7	10.7
LDL (mg/dl)	84.8	28.7	79.1	19.3
GOT / AST (U/l)	20.6	8.2	21.3	11.7
GPT / ALT (U/l)	22.9	12.9	25.7	23
GGT (U/l)	25.5	24.8	17.4	16.8
Fosfatasa alcalina (U/l)	72	23.5	91.4	27.9

#### 1.4 Comorbilidades y resolución postoperatoria:

- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2):** Antes de la cirugía, el 45.2% (n=38) de los pacientes tenían DM2. Tras la cirugía, el 71.1% de los pacientes con DM2 (n=27) logró una resolución completa, el 13.1% (n=5) una resolución parcial, y el 15.8% (n=6) no mostró resolución.
- **Dislipemia:** El 27.4% (n=23) presentaban dislipemia preoperatoria, con una resolución completa en el 82.6% (n=19) de los casos tras la cirugía.
- **Hipertensión Arterial (HTA):** 38.1% (n=32) tenían HTA preoperatoria, con una resolución completa en el 78.1% (n=25), parcial en el 15.6% (n=5), y sin resolución en el 6.3% (n=2).

TABLA 11: RESOLUCIÓN DE COMORBILIDADES POSTOPERATORIAS EN LOS PACIENTES DE ESTUDIO (N=120)

Variable	n	%	
DM2	38	45.2%	
Remisión DM2	Resolución completa	27	71.1%
	Resolución parcial	5	13.1%
	No resolución	6	15.8%
Dislipemia	23	27.4%	
Resolución dislipemia	19	82.6%	
HTA	32	38.1%	

<b>Remisión HTA</b>	<b>Resolución completa</b>	25	78.1%
	<b>Resolución parcial</b>	5	15.6%
	<b>No resolución</b>	2	6.3%

Estas tablas y datos proporcionan una visión general del impacto de la cirugía bariátrica en la población de estudio, demostrando mejoras significativas en los parámetros antropométricos y analíticos, así como en la resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad.

## 2. Análisis comparativo de la muestra

### 2.1 Comparativo del porcentaje de peso total perdido y comorbilidades.

El análisis del porcentaje de peso total perdido (% PTP) a los 12 meses tras la cirugía bariátrica mostró variaciones significativas en función de diferentes variables y comorbilidades asociadas a la obesidad (**Tabla 12**).

**Sexo:** No se encontraron diferencias significativas en el % PTP entre mujeres y hombres, con medias de 36.1% ( $\pm 9.3$ ) y 34.1% ( $\pm 8.4$ ), respectivamente ( $p=0.407$ ).

**Consumo de Tabaco:** Los pacientes que no consumían tabaco mostraron un % PTP ligeramente mayor (36.5%  $\pm 8.7$ ) comparado con los que sí consumían (34.3%  $\pm 9.7$ ), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.283$ ).

**Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2):** El % PTP fue mayor en pacientes sin diabetes (36.8%  $\pm 8.5$ ) comparado con aquellos con diabetes (34.2%  $\pm 9.8$ ), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0.201$ ). Sin embargo, cuando se considera la resolución de la diabetes postoperatoria, los pacientes que lograron una resolución completa mostraron un % PTP significativamente mayor (37.4%  $\pm 6.9$ ) en comparación con aquellos con resolución parcial (33.2%  $\pm 10.9$ ) o sin resolución (20.9%  $\pm 9.8$ ) ( $p<0.001$ ).

**Dislipemia:** Los pacientes sin dislipemia presentaron un % PTP significativamente mayor (36.4%  $\pm 8.3$ ) en comparación con aquellos con dislipemia (20.3%  $\pm 12.2$ ) ( $p<0.001$ ). Además, entre los pacientes con dislipemia preoperatoria, aquellos que lograron resolverla postoperatoriamente mostraron un %PTP mayor (35.1%  $\pm 8.1$ ) que aquellos que no la resolvieron (20.3%  $\pm 12.2$ ) ( $p=0.002$ ).

**Hipertensión Arterial (HTA):** Aunque no hubo diferencias significativas en el % PTP entre pacientes con y sin HTA (34.7%  $\pm 8.3$  vs. 36.2%  $\pm 9.6$ ,  $p=0.451$ ), la resolución completa de la HTA estuvo asociada a un mayor % PTP (37%  $\pm 6.7$ ) comparado con la resolución parcial (31.8%  $\pm 6.8$ ) y la no resolución (16%  $\pm 1.4$ ) ( $p=0.011$ ).

**Histología Hepática:** La histología hepática (normal, esteatosis o MASH) no mostró diferencias significativas en el % PTP, con medias similares en los tres grupos: normal (35.4%  $\pm 9$ ), esteatosis (35.8%  $\pm 9.4$ ) y MASH (35.4%  $\pm 9$ ) ( $p=0.982$ ).

TABLA 12: COMPARACIÓN DEL % PTP TRAS LA CIRUGÍA CON RESPECTO AL SEXO, CONSUMO DE TABACO Y COMORBILIDADES.

Variable		%PTP 12 meses		
		Media	DS	p
Sexo	Mujer	36.1	9.3	0.407
	Hombre	34.1	8.4	
Consumo tabaco	No	36.5	8.7	0.283
	Sí	34.3	9.7	
Histología	Normal	35.4	9	0.982
	Esteatosis	35.8	9.4	
	MASH	35.4	9	
DM2	No	36.8	8.5	0.201
	Sí	34.2	9.8	
Tipo DM	No DM	36.7	8.5	0.390
	DM2	34.5	9.8	
Resolución DM2	Completa	37.4	6.9	< 0.001
	Parcial	33.2	10.9	
	No	20.9	9.8	
Dislipemia	No	36.4	8.3	< 0.001
	Sí	20.3	12.2	
Resolución dislipemia	No	20.3	12.2	0.002
	Sí	35.1	8.1	
HTA	No	36.2	9.6	0.451
	Sí	34.7	8.3	
Resolución HTA	Total	37	6.7	0.011
	Parcial	31.8	6.8	
	No	16	1.4	

## 2.2 Correlación entre el % PTP y parámetros clínico-analíticos a nivel preoperatorio y anual.

No se encontraron correlaciones significativas entre el % PTP y varios parámetros preoperatorios, incluyendo edad, peso, altura, IMC, perímetro de cintura y cadera, porcentaje de grasa corporal, presión arterial sistólica y diastólica (**Tabla 13**).

TABLA 13: CORRELACIÓN ENTRE VARIOS PARÁMETROS CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y EL % PTP

Variable		% PTP 12 meses	
		Coefficiente correlación	p
Preoperatorio	Edad (años)	-0.198	0.070
	Peso (kg)	-0.020	0.857
	Altura (cm)	-0.161	0.144
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.099	0.369
	Perímetro cintura (cm)	0.100	0.369
	Perímetro cadera (cm)	0.178	0.108

	Grasa corporal (%)	0.020	0.861
	TAS (mm Hg)	0.041	0.709
	TAD (mm Hg)	0.054	0.627

En cuanto a los parámetros analíticos, se observó una correlación negativa entre el % PTP y la hemoglobina glicosilada preoperatoria ( $r=-0.268$ ,  $p=0.014$ ), lo que indica que niveles más altos de HbA1c antes de la cirugía están asociados con menor % de PTP. También se encontró una correlación positiva con los niveles de colesterol ( $r=0.223$ ,  $p=0.041$ ) y LDL ( $r=0.240$ ,  $p=0.032$ ) (**Tabla 14**).

TABLA 14: CORRELACIÓN ENTRE VARIOS PARÁMETROS ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y EL % PTP

Variable	%PTP 12 meses	
	Coefficiente correlación	p
Glucosa (mg/dl)	-0.084	0.448
Hb glicosilada (%)	-0.268	<b>0.014</b>
Insulina (U/ml)	0.183	0.095
Péptido C (ng/ml)	0.143	0.198
HOMA-IR	0.175	0.112
Colesterol (mg/dl)	0.223	<b>0.041</b>
Triglicéridos (mg/dl)	0.078	0.482
HDL (mg/dl)	-0.045	0.686
LDL (mg/dl)	0.240	<b>0.032</b>
GOT / AST (U/l)	-0.107	0.337
GPT / ALT (U/l)	-0.007	0.337
GGT (U/l)	-0.009	0.939
Fosfatasa alcalina (U/l)	0.112	0.314

Por su parte, se encontraron correlaciones negativas significativas entre el % PTP y varios parámetros postoperatorios (tanto clínicos como analíticos), incluyendo:

- Peso ( $r=-0.567$ ,  $p<0.001$ )
- IMC ( $r=-0.582$ ,  $p<0.001$ )
- Perímetro de cintura ( $r=-0.630$ ,  $p<0.001$ )
- Perímetro de cadera ( $r=-0.577$ ,  $p<0.001$ )
- Glucosa ( $r=-0.398$ ,  $p<0.001$ )
- Insulina ( $r=-0.297$ ,  $p=0.006$ )
- Péptido C ( $r=-0.282$ ,  $p=0.012$ )
- HOMA-IR ( $r=-0.342$ ,  $p=0.002$ )
- Triglicéridos ( $r=-0.285$ ,  $p=0.009$ )

Estas correlaciones indican que mayores % PTP están asociados con reducciones significativas en estos parámetros, lo que sugiere mejoras sustanciales en el perfil metabólico y cardiovascular de los pacientes post-cirugía bariátrica (**Tablas 15 y 16**).

TABLA 15: CORRELACIÓN ENTRE VARIOS PARÁMETROS CLÍNICOS ANUALES Y EL % PTP

Variable	% PTP 12 meses		
	Coefficiente correlación	p	
12 meses	Peso (kg)	-0.567	< 0.001
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.582	< 0.001
	Perímetro cintura (cm)	-0.630	< 0.001
	Perímetro cadera (cm)	-0.577	< 0.001
	TAS (mm Hg)	-0.326	0.003
	TAD (mm Hg)	-0.279	0.011

TABLA 16: CORRELACIÓN ENTRE VARIOS PARÁMETROS ANALÍTICOS ANUALES Y EL % PTP

Variable	%PTP 12 meses		
	Coefficiente correlación	p	
12 meses	Glucosa (mg/dl)	-0.398	< 0.001
	Hb glicosilada (%)	-0.222	0.051
	Insulina (U/ml)	-0.297	0.006
	Péptido C (ng/ml)	-0.282	0.012
	HOMA-IR	-0.342	0.002
	Colesterol (mg/dl)	-0.146	0.188
	Triglicéridos (mg/dl)	-0.285	0.009
	HDL (mg/dl)	0.024	0.827
	LDL (mg/dl)	-0.073	0.511
	GOT / AST (U/l)	0.113	0.311
	GPT / ALT (U/l)	0.152	0.171
	GGT (U/l)	-0.174	0.117
	Fosfatasa Alcalina (U/l)	-0.191	0.084

En resumen, el análisis comparativo destaca la importancia del % PTP en la mejora de comorbilidades asociadas a la obesidad y en la optimización de varios parámetros metabólicos y de salud postoperatorios, subrayando los beneficios de la cirugía bariátrica más allá de la pérdida de peso *per se*.

### 2.3 Comparativo entre la tasa de resolución de diabetes, comorbilidades y factores clínico-analíticos.

#### RESOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

A continuación, se presentan los resultados del análisis comparativo de la tasa de resolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica (resolución completa, resolución parcial y no resolución) basado en diversas variables clínicas y comorbilidades (**Tabla 17**).

**Sexo:** No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la DM2 entre mujeres y hombres. En mujeres, el 72% lograron una resolución completa, el 16% una resolución parcial, y el 12% no presentaron resolución. En hombres, las tasas fueron del 69.2% para resolución completa, 7.7% para resolución parcial, y 23.1% para no resolución ( $p=0.571$ ).

**Consumo de tabaco:** no se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la DM2 dependiendo del consumo de tabaco. Los no fumadores presentaron una tasa de resolución completa del 77.8%, comparado con el 54.5% en fumadores ( $p=0.336$ ).

**% PTP mayor de 34.2%:** Se observó una diferencia significativa en la tasa de resolución de la DM2 en función del % PTP. Los pacientes con un % PTP mayor a 34.2% tuvieron una tasa de resolución completa del 89.4%, en comparación con el 50% en aquellos con un %PTP menor a 34.2% ( $p=0.038$ ).

**Dislipemia:** La presencia de dislipemia se asoció significativamente con una menor tasa de resolución completa de la DM2. Los pacientes sin dislipemia presentaron una tasa de resolución completa del 89.4%, mientras que aquellos con dislipemia tuvieron una tasa del 50% ( $p=0.046$ ).

**Resolución de dislipemia:** La resolución de la dislipemia postoperatoria también influyó en la resolución de la DM2. Aquellos que resolvieron la dislipemia tuvieron una tasa de resolución completa de la DM2 del 58.3%, frente al 25% en los que no la resolvieron ( $p=0.001$ ).

**Hipertensión arterial (HTA):** No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la DM2 entre pacientes con y sin HTA (81.3% vs 63.6%,  $p=0.450$ ). Sin embargo, la resolución completa de la HTA se asoció con una mayor tasa de resolución completa de la DM2 (68.8%) en comparación con la no resolución de HTA (0%) ( $p=0.041$ ).

**Histología hepática:** La histología hepática no mostró diferencias significativas en la resolución de la DM2. Los pacientes con histología normal tuvieron una resolución completa del 77.8%, mientras que aquellos con esteatosis presentaron una tasa del 69.6%, y los pacientes con MASH un 66.7% ( $p=0.988$ ).

TABLA 17: COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE DM2 Y RESOLUCIÓN Y COMORBILIDADES

Variable		Resolución DM2			
		Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Sexo	Mujer	18 (72%)	4 (16%)	3 (12%)	0.571
	Hombre	9 (69.2%)	1 (7.7%)	3 (23.1%)	
Consumo tabaco	No	21 (77.8%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	0.336
	Sí	6 (54.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	
Histología	Normal	7 (77.8%)	1 (11.2%)	1 (11.1%)	0.988
	Esteatosis	16 (69.6%)	3 (13%)	4 (17.4%)	
	MASH	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	
% PTP > 34.2%	No	8 (50%)	3 (18.8%)	5 (31.5%)	0.038
	Sí	19 (89.4%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	
Dislipemia	No	19 (89.4%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	0.046
	Sí	8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)	
Resolución dislipemia	No	1 (25%)	0	3 (7%)	0.001
	Sí	7 (58.3%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	
HTA	No	13 (81.3%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0.450
	Sí	14 (63.6%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	
Resolución HTA	Total	11 (68.8%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0.041
	Parcial	11 (68.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	
	No	0	0	2 (100%)	

Cuando se compararon los factores clínicos preoperatorios y la tasa de resolución de la DM2 no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas (**Tabla 18**).

TABLA 18: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DM2

Variable		Resolución DM2			
		Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Preoperatorio	Edad (años)	49.7 ± 10.3	54.8 ± 4.1	56.8 ± 10.1	0.213
	Peso (kg)	117.3 ± 15.5	108.3 ± 23.6	113.3 ± 20.7	0.538
	Altura (cm)	164.8 ± 8.4	166.6 ± 11.5	168.3 ± 6.8	0.648
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	43.2 ± 4.9	38.7 ± 4.3	40.6 ± 6.9	0.167
	Perímetro cintura (cm)	123.2 ± 11.1	120.4 ± 6.2	129.7 ± 14.4	0.357
	Perímetro cadera (cm)	136.8 ± 12.4	125.5 ± 10.4	125.3 ± 17.5	0.065
	Grasa corporal (%)	43.8 ± 5.4	41.6 ± 3.9	41.9 ± 8.1	0.617
	TAS (mm Hg)	141.3 ± 15.8	139.6 ± 23	148.7 ± 18.4	0.603
	TAD (mm Hg)	85.3 ± 9.8	78.2 ± 13.3	86.8 ± 7.5	0.302

Con relación a los factores analíticos preoperatorios se observó que los niveles de glucosa y HbA1c fueron significativamente mayores en los pacientes que no lograron la resolución completa de la DM2. La glucosa preoperatoria fue de 104.2 ± 34.9 mg/dl en el grupo con

resolución completa,  $139.2 \pm 49.0$  mg/dl en el grupo con resolución parcial y  $160.0 \pm 89.7$  mg/dl en el grupo sin resolución ( $p=0.030$ ). La HbA1c preoperatoria fue de  $6.1 \pm 1.0$  % en el grupo con resolución completa,  $7.7 \pm 0.7$  % en el grupo con resolución parcial y  $8.4 \pm 1.5$  % en el grupo sin resolución ( $p<0.001$ ) (**Tabla 19**).

TABLA 19: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DM2

Variable	Resolución DM2			
	Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Glucosa (mg/dl)	$104.2 \pm 34.9$	$139.2 \pm 49.0$	$160 \pm 89.7$	<b>0.030</b>
Hb glicosilada (%)	$6.1 \pm 1.0$	$7.7 \pm 0.7$	$8.4 \pm 1.5$	<b>&lt; 0.001</b>
Insulina (U/ml)	$18.0 \pm 12.2$	$16.5 \pm 12.4$	$6.8 \pm 3.9$	0.110
Péptido C (ng/ml)	$3.4 \pm 1$	$2.9 \pm 3$	$1.9 \pm 1.5$	0.092
HOMA-IR	$4.7 \pm 3.4$	$5.9 \pm 5$	$2.2 \pm 1.5$	0.175
Colesterol (mg/dl)	$151.7 \pm 33.9$	$146.4 \pm 28.5$	$144.3 \pm 25.7$	0.852
Triglicéridos (mg/dl)	$164 \pm 94.5$	$181 \pm 43.7$	$185.8 \pm 95.1$	0.828
HDL (mg/dl)	$40.5 \pm 10.3$	$45.8 \pm 6.9$	$42.2 \pm 9.4$	0.548
LDL (mg/dl)	$79.6 \pm 28.6$	$64.4 \pm 22.2$	$64.7 \pm 17.5$	0.302
GOT / AST (U/l)	$21 \pm 10.2$	$25.2 \pm 4.8$	$24.2 \pm 12.1$	0.633
GPT / ALT (U/l)	$25 \pm 15.5$	$29.8 \pm 12.7$	$21.3 \pm 9.5$	0.632
GGT (U/l)	$25.5 \pm 27.6$	$32.5 \pm 33.8$	$17.7 \pm 7.2$	0.672
Fosfatasa alcalina (U/l)	$69.4 \pm 25.8$	$80.8 \pm 34$	$68.7 \pm 18.7$	0.655

En el análisis de los parámetros clínicos y analíticos postoperatorios los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 presentaron un % PTP significativamente mayor ( $37.4 \% \pm 6.9$ ) comparado con aquellos con resolución parcial ( $33.2 \% \pm 10.9$ ) y sin resolución ( $20.9 \% \pm 9.8$ ) ( $p<0.001$ ). El perímetro de cintura mostró diferencias significativas, siendo de  $93.6$  cm ( $\pm 12.5$ ) en el grupo con resolución completa,  $98.6$  cm ( $\pm 13.1$ ) en el grupo con resolución parcial y  $112.3$  cm ( $\pm 14.5$ ) en el grupo sin resolución ( $p=0.011$ ) (**Tabla 20**).

TABLA 20: COMPARATIVO ENTRE PARÁMETROS CLÍNICOS POSTOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DM2

Variable	Resolución DM2			
	Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Peso (kg)	$77.2 \pm 14.1$	$77.6 \pm 24.5$	$90.8 \pm 16.3$	0.181
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$28.3 \pm 4.8$	$27.5 \pm 4.9$	$32 \pm 5.8$	0.229
Perímetro cintura (cm)	$93.6 \pm 12.5$	$98.6 \pm 13.1$	$112.3 \pm 14.5$	<b>0.011</b>
Perímetro cadera (cm)	$108.4 \pm 12.1$	$104 \pm 14.7$	$117.6 \pm 16.2$	0.205
TAS (mm Hg)	$124.3 \pm 18.4$	$123.6 \pm 14.4$	$140.7 \pm 24.1$	0.188
TAD (mm Hg)	$74.5 \pm 10.6$	$70.2 \pm 12.8$	$85.7 \pm 18.7$	0.093
% PTP	$37.4 \pm 6.9$	$33.2 \pm 10.9$	$20.9 \pm 9.8$	<b>&lt; 0.001</b>

Los niveles de glucosa postoperatoria fueron significativamente menores en el grupo con resolución completa ( $87 \pm 13.8$  mg/dl) comparado con los grupos de resolución parcial ( $113.2 \pm 38.9$  mg/dl) y sin resolución ( $119.5 \pm 27.4$  mg/dl) ( $p=0.001$ ). La HbA1c también mostró una

mejora significativa, siendo de 5.4% ( $\pm 0.5$ ) en el grupo con resolución completa, 7.6% ( $\pm 2.1$ ) en el grupo con resolución parcial y 7.4% ( $\pm 0.5$ ) en el grupo sin resolución ( $p < 0.001$ ). El índice HOMA-IR postoperatorio fue significativamente menor en el grupo con resolución completa ( $1.6 \pm 0.7$ ) comparado con el grupo de resolución parcial ( $3.3 \pm 2.9$ ) y el grupo sin resolución ( $1.8 \pm 1.4$ ) ( $p = 0.031$ ).

Los niveles de triglicéridos postoperatorios también mostraron diferencias significativas. Los pacientes con resolución completa presentaron niveles de triglicéridos de 73.2 mg/dl ( $\pm 30$ ), mientras que los con resolución parcial tuvieron 118.8 mg/dl ( $\pm 43.7$ ) y los sin resolución 149 mg/dl ( $\pm 107.8$ ) ( $p = 0.004$ ). Los niveles de colesterol total, HDL y LDL no mostraron diferencias significativas entre los grupos (**Tabla 21**).

TABLA 21: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DM2

Variable	Resolución DM2			
	Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Glucosa (mg/dl)	87 $\pm$ 13.8	113.2 $\pm$ 38.9	119.5 $\pm$ 27.4	<b>0.001</b>
Hb glicosilada (%)	5.4 $\pm$ 0.5	7.6 $\pm$ 2.1	7.4 $\pm$ .5	<b>&lt; 0.001</b>
Insulina (U/ml)	7.3 $\pm$ 2.8	10.3 $\pm$ 7.3	6.5 $\pm$ 5.4	0.259
Péptido C (ng/ml)	1.9 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 2.2	1.6 $\pm$ 1	0.084
HOMA-IR	1.6 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 2.9	1.8 $\pm$ 1.4	<b>0.031</b>
Colesterol (mg/dl)	148.1 $\pm$ 21.7	149 $\pm$ 43.8	169 $\pm$ 26.7	0.211
Triglicéridos (mg/dl)	73.2 $\pm$ 30	118.8 $\pm$ 43.7	149 $\pm$ 107.8	<b>0.004</b>
HDL (mg/dl)	58.3 $\pm$ 7.3	51 $\pm$ 10.9	65.7 $\pm$ 9.2	0.271
LDL (mg/dl)	75.2 $\pm$ 17.8	74.6 $\pm$ 33.9	82.5 $\pm$ 18	0.718
GOT / AST (U/l)	20.4 $\pm$ 9.2	37 $\pm$ 38.8	19 $\pm$ 5.5	0.089
GPT / ALT (U/l)	23 $\pm$ 12	57.2 $\pm$ 81.3	23.7 $\pm$ 12.1	0.071
GGT (U/l)	19.2 $\pm$ 22.2	17.6 $\pm$ 9.9	24.3 $\pm$ 25	0.847
Fosfatasa alcalina (U/l)	86.2 $\pm$ 25.3	98.4 $\pm$ 38.7	102 $\pm$ 8.2	0.310

#### 2.4 Comparativo entre la tasa de resolución de la HTA, comorbilidades y factores clínico-analíticos.

##### RESOLUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

La resolución de la hipertensión arterial (HTA) tras la cirugía bariátrica se clasificó en tres categorías: resolución completa, resolución parcial y no resolución. A continuación, se presentan los resultados del análisis comparativo basado en diversas variables clínicas y comorbilidades (**Tabla 22**).

**Sexo:** No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la HTA entre mujeres y hombres. En mujeres, el 76.2% lograron una resolución completa y en hombres fue del 81.9% ( $p = 0.703$ ).

**Consumo de Tabaco:** El consumo de tabaco no mostró diferencias significativas en la tasa de resolución de la HTA. Los no fumadores presentaron una tasa de resolución completa del 88.9%, comparado con el 64.3% en fumadores ( $p=0.191$ ).

**% PTP mayor a 34.2%:** Se observó una diferencia significativa en la tasa de resolución de la HTA en función del porcentaje de peso total perdido (%PTP). Los pacientes con un %PTP mayor a 34.2% tuvieron una tasa de resolución completa del 95%, en comparación con el 50% en aquellos con un %PTP menor a 34.2% ( $p=0.010$ ).

**Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2):** No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la HTA entre pacientes con y sin DM2. Los pacientes sin DM2 presentaron una tasa de resolución completa del 90%, comparado con el 72.7% en pacientes con DM2 ( $p=0.480$ ).

**Resolución de DM2:** La resolución de la DM2 postoperatoria influyó significativamente en la resolución de la HTA. Los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 presentaron una tasa de resolución completa de la HTA del 78.6%, frente al 75% en aquellos con resolución parcial y 90% en los que no resolvieron la DM2 ( $p=0.014$ ).

**Dislipemia:** La presencia de dislipemia se asoció significativamente con una menor tasa de resolución completa de la HTA. Los pacientes sin dislipemia presentaron una tasa de resolución completa del 80%, mientras que aquellos con dislipemia tuvieron una tasa del 50% ( $p=0.029$ ).

**Resolución de Dislipemia:** La resolución de la dislipemia postoperatoria también influyó en la resolución de la HTA. Aquellos que resolvieron la dislipemia tuvieron una tasa de resolución completa de la HTA del 69.2%, frente al 50% en los que no la resolvieron ( $p=0.030$ ).

**Histología Hepática:** La histología hepática mostró diferencias significativas en la resolución de la HTA. Los pacientes con histología normal tuvieron una resolución completa del 80%, mientras que aquellos con esteatosis presentaron una tasa del 86.4%, y los pacientes con MASH un 40% ( $p=0.038$ ).

TABLA 22: COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE HTA Y COMORBILIDADES

Variable		Resolución HTA			
		Resolución completa	Resolución parcial	No	p
Sexo	Mujer	16 (76.2%)	4 (19%)	1 (4.8%)	0.703
	Hombre	9 (81.9%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	
Consumo tabaco	No	16 (88.9%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0.191
	Sí	9 (64.3%)	4 (28.6%)	1 (7.1%)	
Histología	Normal	4 (80%)	1 (20%)	0	0.038
	Esteatosis	19 (86.4%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	
	MASH	2 (40%)	3 (60%)	0	
Diabetes Mellitus	No	9 (90%)	1 (10%)	0	0.480
	Sí	16 (72.7%)	4 (18.2%)	2 (9.1%)	

<b>Resolución DM2</b>	<b>Completa</b>	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0	<b>0.014</b>
	<b>Parcial</b>	3 (75%)	1 (25%)	0	
	<b>No</b>	9 (90%)	1 (10%)	0	
<b>Dislipemia</b>	<b>No</b>	24 (80%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)	<b>0.029</b>
	<b>Sí</b>	1 (50%)	0	1 (50%)	
<b>Resolución dislipemia</b>	<b>Completa</b>	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0	<b>0.030</b>
	<b>Parcial</b>	1 (50%)	0	1 (50%)	
	<b>No</b>	15 (88.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	
<b>% PTP &gt; 34.2 %</b>	<b>No</b>	6 (50%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	<b>0.010</b>
	<b>Sí</b>	19 (95%)	1 (5%)	0	

Analizado los factores clínicos y analíticos preoperatorios con relación a la resolución de la HTA solo encontramos diferencias en los niveles de GGT que fueron de 22.1 U/l ( $\pm$  13.1) en el grupo con resolución completa, 68.2 U/l ( $\pm$  53.7) en el grupo con resolución parcial y 17 U/l ( $\pm$  2.2) en el grupo sin resolución ( $p=0.002$ ) (**Tablas 23 y 24**).

**TABLA 23: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE HTA**

Variable		Resolución HTA			
		Resolución completa	Resolución parcial	No	p
<b>Preoperatorio</b>	Edad (años)	50.7 $\pm$ 7.3	56.4 $\pm$ 7.6	59 $\pm$ 15.5	0.157
	Peso (kg)	118.4 $\pm$ 18.1	120.3 $\pm$ 13.6	109.9 $\pm$ 6.8	0.769
	Altura (cm)	164.8 $\pm$ 8.1	165.2 $\pm$ 8.1	170 $\pm$ 5.6	0.928
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	43.5 $\pm$ 5.3	44.2 $\pm$ 5.6	41.3 $\pm$ 2.6	0.816
	Perímetro cintura (cm)	126.2 $\pm$ 12	125.4 $\pm$ 7.1	131.8 $\pm$ 14.8	0.791
	Perímetro cadera (cm)	137.5 $\pm$ 15.7	137.8 $\pm$ 13.8	124.6 $\pm$ 12.2	0.510
	TAS (mm Hg)	144.9 $\pm$ 14.4	127 $\pm$ 16.6	147.5 $\pm$ 24.7	0.064
	TAD (mm Hg)	84.6 $\pm$ 8.1	82 $\pm$ 11.8	80 $\pm$ 2.1	0.662

**TABLA 24: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE HTA.**

Variable		Resolución HTA			
		Resolución completa	Resolución parcial	No	p
<b>Preoperatorio</b>	Glucosa (mg/dl)	111.4 $\pm$ 55.3	121.2 $\pm$ 22.3	122 $\pm$ 32.5	0.902
	Hb glicosilada (%)	6.4 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 0.9	6.9 $\pm$ 1	0.856
	Insulina (U/ml)	15.5 $\pm$ 12.9	18.2 $\pm$ 7	8.5 $\pm$ 3.5	0.638
	Péptido C (ng/ml)	2.7 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 2.3	2.2 $\pm$ 1.1	0.154
	HOMA-IR	4 $\pm$ 3.5	5.7 $\pm$ 2.9	2.4 $\pm$ 0.4	0.460
	Colesterol (mg/dl)	155.7 $\pm$ 37.2	131.2 $\pm$ 10.8	125 $\pm$ 31.1	0.218
	Triglicéridos (mg/dl)	155.7 $\pm$ 37.2	183.6 $\pm$ 62.8	179.5 $\pm$ 45.9	0.494
	HDL (mg/dl)	44.2 $\pm$ 10.7	37.6 $\pm$ 5.7	37.5 $\pm$ 2.1	0.318
	LDL (mg/dl)	80.4 $\pm$ 31.9	56.8 $\pm$ 15.6	51 $\pm$ 19.8	0.156
	GOT / AST (U/l)	20.5 $\pm$ 5	22.2 $\pm$ 12.9	31 $\pm$ 15.5	0.058
	GPT / ALT (U/l)	22.8 $\pm$ 11.7	27.6 $\pm$ 17.4	28 $\pm$ 2.8	0.653
	GGT (U/l)	22.1 $\pm$ 13.1	68.2 $\pm$ 53.7	17 $\pm$ 2.2	<b>0.002</b>

	Fosfatasa alcalina (U/l)	71.9 ± 24.6	87.2 ± 23.4	64.5 ± 23.3	0.391
--	--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------

Con relación a los parámetros clínicos y analíticos postoperatorios:

Los pacientes que lograron una resolución completa de la HTA presentaron un % PTP significativamente mayor (36.7% ± 6.7) comparado con aquellos con resolución parcial (31.7% ± 6.7) y sin resolución (16% ± 1.4) (p=0.001) (**Tabla 25**).

**TABLA 25: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS POSTOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE HTA.**

	Variable	Resolución HTA			p
		Resolución completa	Resolución parcial	No	
<b>12 meses</b>	Peso (kg)	79.4 ± 16.9	84.6 ± 14.3	97 ± 3.4	0.318
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.7 ± 4.4	31.1 ± 6.1	34.9 ± 3.5	0.155
	Perímetro cintura (cm)	96.2 ± 13.8	101.9 ± 11.4	119.2 ± 0.3	0.068
	Perímetro cadera (cm)	108.3 ± 13.2	117.2 ± 12.6	117.3 ± 7.3	0.296
	TAS (mm Hg)	132.3 ± 19.1	131.2 ± 16	165.5 ± 0.7	0.060
	TAD (mm Hg)	78.5 ± 12.1	81.6 ± 12.4	77 ± 15.5	0.857
	% PTP	36.7 ± 6.7	31.7 ± 6.7	16 ± 1.4	<b>0.001</b>

La insulina postoperatoria fue significativamente menor en el grupo con resolución completa: 6.6 UI/ml (± 3.6), 10.8 UI/ml (± 5.7) en el grupo con resolución parcial y 12.3 UI/ml (± 5.0) en el grupo sin resolución (p=0.035). El péptido C postoperatorio fue menor en el grupo de resolución completa: 1.8 ng/ml (± 0.8) (p=0.042). El índice HOMA-IR postoperatorio fue significativamente menor en el grupo con resolución completa (1.5 ± 1) comparado con el grupo de resolución parcial (3.1 ± 2.6) y el grupo sin resolución (3.5 ± 1) (p=0.019).

Los niveles de triglicéridos postoperatorios también mostraron diferencias significativas. Los pacientes con resolución completa presentaron niveles de triglicéridos de 86.9 mg/dl (± 29.2), mientras que los con resolución parcial tuvieron 120.8 mg/dl (± 58.8) y los sin resolución 225.5 mg/dl (± 187.4) (p=0.002). Los niveles de HDL fueron significativamente mayores en el grupo con resolución completa (60.1 mg/dl ± 8.8) comparado con los grupos de resolución parcial (47.4 mg/dl ± 8.6) y sin resolución (44 mg/dl ± 1.4) (p=0.003) (**Tabla 26**),

**TABLA 26: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE HTA.**

	Variable	Resolución HTA			P
		Resolución completa	Resolución parcial	No	
<b>12 meses</b>	Glucosa (mg/dl)	90.4 ± 19.7	106.6 ± 35.2	117 ± 14.1	0.131
	Hb glicosilada (%)	5.8 ± 1.5	6.1 ± 1	6.8 ± 1.6	0.611
	Insulina (UI/ml)	6.6 ± 3.6	10.8 ± 5.7	12.3 ± 5	<b>0.035</b>
	Péptido C (ng/ml)	1.8 ± 0.8	3.1 ± 1.6	2.2 ± 0.8	<b>0.042</b>
	HOMA-IR	1.5 ± 1	3.1 ± 2.6	3.5 ± 1	<b>0.019</b>
	Colesterol (mg/dl)	159.9 ± 26.9	156.4 ± 36	187 ± 26.9	0.406
	Triglicéridos (mg/dl)	86.9 ± 29.2	120.8 ± 58.8	225.5 ± 187.4	<b>0.002</b>

HDL (mg/dl)	60.1 ± 8.8	47.4 ± 8.6	44 ± 1.4	<b>0.003</b>
LDL (mg/dl)	82.4 ± 19.7	85.2 ± 33.7	97.5 ± 9.2	0.643
GOT / AST (U/l)	23.4 ± 18.1	23.6 ± 7.5	22.5 ± 9.2	0.997
GPT / ALT (U/l)	29.7 ± 36.7	30.8 ± 11	23 ± 11.3	0.960
GGT (U/l)	19.2 ± 21.3	40.8 ± 24.4	16 ± 2.8	0.126
Fosfatasa alcalina (U/l)	90.4 ± 26.2	110.8 ± 33.4	100.5 ± 12	0.300

En resumen, el análisis comparativo de la resolución de la HTA muestra que la pérdida de peso significativa (% PTP) y la resolución de comorbilidades como la dislipemia y la diabetes mellitus están asociadas con una mayor probabilidad de resolución completa de la HTA. Además, varios parámetros clínico-analíticos preoperatorios y postoperatorios, incluidos los niveles de insulina, péptido C y HOMA-IR, también son indicadores importantes de la resolución de la HTA tras la cirugía bariátrica.

## 2.5 Comparativo entre la tasa de resolución de la dislipemia, comorbilidades y factores clínico-analíticos.

El análisis de la resolución de la dislipemia post-cirugía bariátrica se clasificó en dos categorías: resolución completa y no resolución.

Comparando la tasa de resolución de dislipemia y el resto de comorbilidades se observó que la presencia de DM2 se asoció con una menor tasa de resolución completa de la dislipemia, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.146$ ). Los pacientes sin DM2 presentaron una tasa de resolución completa del 100%, mientras que aquellos con DM2 tuvieron una tasa del 75%. La resolución de la DM postoperatoria influyó significativamente en la resolución de la dislipemia. Los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 presentaron una tasa de resolución completa de la dislipemia del 87.5%, comparado con el 100% en aquellos con resolución parcial y el 25% en los que no resolvieron la DM2 ( $p=0.009$ ).

Se observó una diferencia significativa en la tasa de resolución de la dislipemia en función del porcentaje de peso total perdido (% PTP). Los pacientes con un % PTP mayor a 34.2% tuvieron una tasa de resolución completa del 91.7%, en comparación con el 72.7% en aquellos con un % PTP menor a 34.2% ( $p=0.231$ ).

La resolución de la HTA postoperatoria influyó en la resolución de la dislipemia, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.098$ ). Los pacientes que lograron una resolución completa de la HTA presentaron una tasa de resolución completa de la dislipemia del 90% (**Tabla 27**).

TABLA 27: COMPARATIVO ENTRE LA TASA DE RESOLUCIÓN DE DISLIPEMIA Y COMORBILIDADES

Variable		Resolución dislipemia		
		No	Sí	p
Sexo	Mujer	2 (14.3%)	12 (85.7%)	0.624
	Hombre	2 (22.2%)	7 (77.8%)	

<b>Consumo tabaco</b>	<b>No</b>	2 (15.4%)	11 (84.6%)	0.772
	<b>Sí</b>	2 (20%)	8 (80%)	
<b>Histología</b>	<b>Normal</b>	1 (25%)	3 (75%)	0.584
	<b>Esteatosis</b>	3 (20%)	12 (80%)	
	<b>MASH</b>	0	4 (100%)	
<b>DM2</b>	<b>No</b>	0	7 (100%)	0.146
	<b>Sí</b>	4 (25%)	12 (75%)	
<b>Resolución DM</b>	<b>Completa</b>	1 (12.5%)	7 (87.5%)	<b>0.009</b>
	<b>Parcial</b>	0	4 (100%)	
	<b>No</b>	3 (75%)	1 (25%)	
<b>% PTP &gt; 34.2%</b>	<b>No</b>	3 (27.9%)	8 (72.7%)	0.231
	<b>Sí</b>	1 (8.3%)	11 (91.7%)	
<b>HTA</b>	<b>No</b>	2 (25%)	6 (75%)	0.482
	<b>Sí</b>	2 (13.3%)	13 (86.7%)	
<b>Resolución HTA</b>	<b>Total</b>	1 (10%)	9 (90%)	0.098
	<b>Parcial</b>	0	4 (100%)	
	<b>No</b>	1 (100%)	0	

El análisis de los factores clínico-analíticos preoperatorios en relación con la resolución de la dislipemia mostró diferencias significativas en la edad, donde los pacientes que no resolvieron la dislipemia tenían una media de edad de 62.2 años ( $\pm 5.3$ ), mientras que aquellos que resolvieron la dislipemia tenían una media de 52.8 años ( $\pm 8.6$ ) ( $p=0.049$ ) (**Tabla 28**).

**Con relación a los parámetros metabólicos** los niveles de HbA1c preoperatorios fueron significativamente mayores en los pacientes que no resolvieron la dislipemia ( $8.4\% \pm 0.7$ ) comparado con aquellos que sí la resolvieron ( $6.3\% \pm 1.0$ ) ( $p=0.003$ ) (**Tablas 28 y 29**).

TABLA 28: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DISLIPEMIA.

	Variable	Resolución dislipemia		
		No	Sí	p
<b>Preoperatorio</b>	Edad (años)	62.2 $\pm$ 5.3	52.8 $\pm$ 8.6	<b>0.049</b>
	Peso (kg)	105.6 $\pm$ 10.8	116.4 $\pm$ 20.7	0.331
	Altura (cm)	169 $\pm$ 8.7	168 $\pm$ 9.4	0.855
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	37.1 $\pm$ 4.1	41 $\pm$ cuatro 8	0.144
	Perímetro cintura (cm)	125.5 $\pm$ 12	125.9 $\pm$ 10.9	0.950
	Perímetro cadera (cm)	120.5 $\pm$ 9.1	131 $\pm$ 12.1	0.120
	TAS (mm Hg)	141.7 $\pm$ 16.5	140.6 $\pm$ 16.1	0.897
	TAD (mm Hg)	87.7 $\pm$ 8.9	83.9 $\pm$ 8.5	0.428

TABLA 29: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y TASA DE RESOLUCIÓN DE DISLIPEMIA.

Variable	Resolución dislipemia			
	No	Sí	p	
<b>Preoperatorio</b>	Glucosa (mg/dl)	117.5 ± 50.1	116.8 ± 34.6	0.973
	Hb glicosilada (%)	8.4 ± 0.7	6.3 ± 1.0	<b>0.003</b>
	Insulina (U/ml)	9.3 ± cuatro	17.5 ± 10.1	0.613
	Péptido C (ng/ml)	2.9 ± 1.6	3.4 ± 1.8	0.613
	HOMA-IR	2.7 ± 15	5.1 ± 3.4	0.175
	Colesterol (mg/dl)	156.5 ± 12.8	141.8 ± 29.5	0.346
	Triglicéridos (mg/dl)	198.2 ± 116.8	165 ± 52.4	0.367
	HDL (mg/dl)	51.7 ± 16.3	40.5 ± 89	0.061
	LDL (mg/dl)	64.7 ± 16	68.3 ± 24.1	0.785
	GOT / AST (U/l)	25.2 ± 14.8	21.2 ± 7.7	0.427
	GPT / ALT (U/l)	21.7 ± 10.9	24.2 ± 12.6	0.721
	GGT (U/l)	19 ± 8.1	31.6 ± 31.5	0.501
	Fosfatasa alcalina (U/l)	63 ± 13.1	78.5 ± 28.2	0.301

**Al analizar los parámetros postoperatorios**, los pacientes que lograron una resolución completa de la dislipemia presentaron un % PTP significativamente mayor (35.1% ± 8.1) comparado con aquellos que no resolvieron la dislipemia (20.3% ± 12.2) (p=0.006).

La tensión arterial sistólica postoperatoria fue significativamente menor en el grupo con resolución completa (122.6 mm Hg ± 14.2) comparado con el grupo sin resolución (154.2 mm Hg ± 26.4) (p=0.003). La tensión arterial diastólica también fue menor en el grupo con resolución completa (76 mm Hg ± 9.8) comparado con el grupo sin resolución (95 mm Hg ± 20.9) (p=0.010) (**Tabla 30**).

TABLA 30: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS POSTOPERATORIOS Y LA RESOLUCIÓN DE DISLIPEMIA.

Variable	Resolución dislipemia			
	No	Sí	p	
<b>12 meses</b>	Peso (kg)	85.6 ± 12.4	79.1 ± 19.1	0.522
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.1 ± 5.4	27.7 ± 5.2	0.433
	Perímetro cintura (cm)	106.5 ± 10.3	96.9 ± 13.8	0.209
	Perímetro cadera (cm)	111.6 ± 19.9	105.6 ± 12.5	0.445
	TAS (mm Hg)	154.2 ± 26.4	122.6 ± 14.2	<b>0.003</b>
	TAD (mm Hg)	95 ± 20.9	76 ± 9.8	<b>0.010</b>
	% PTP	20.3 ± 12.2	35.1 ± 8.1	<b>0.006</b>

**Con relación a los parámetros metabólicos** los niveles de triglicéridos postoperatorios fueron significativamente menores en el grupo con resolución completa (90.2 mg/dl ± 41.5) comparado con el grupo sin resolución (173.5 mg/dl ± 128.2) (p=0.023) (**Tabla 31**).

TABLA 31: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS Y LA RESOLUCIÓN DE DISLIPEMIA.

Variable	Resolución dislipemia		
	No	Sí	p
Glucosa (mg/dl)	117.5 ± 31.9	93.1 ± 26	0.114
Hb glicosilada (%)	7.4 ± 0.8	5.9 ± 1.5	0.213
Insulina (U/ml)	6 ± 2	7.8 ± 4.1	0.415
Péptido C (ng/ml)	1.9 ± 0.2	2.3 ± 1.2	0.507
HOMA-IR	1.7 ± 0.7	2 ± 1.7	0.788
Colesterol (mg/dl)	171 ± 27.7	156.8 ± 26.8	0.349
Triglicéridos (mg/dl)	173.5 ± 128.2	90.2 ± 41.5	<b>0.023</b>
HDL (mg/dl)	62.7 ± 14.7	57.8 ± 10.2	0.426
LDL (mg/dl)	73.5 ± 18.5	81.1 ± 22.1	0.532
GOT / AST (U/l)	18.7 ± 38	24.9 ± 20.5	0.560
GPT / ALT (U/l)	17.2 ± 17	36 ± 42.2	0.391
GGT (U/l)	35.5 ± 30.2	21.5 ± 24.8	0.334
Fosfatasa alcalina (U/l)	99.5 ± 9.2	105.6 ± 34.2	0.730

En resumen, el análisis comparativo de la resolución de la dislipemia muestra que la pérdida de peso significativa (% PTP) y la resolución de comorbilidades como la DM2 están asociadas con una mayor probabilidad de resolución completa de la dislipemia. Además, varios parámetros clínico-analíticos preoperatorios y postoperatorios, incluidos los niveles de HbA1c, tensión arterial y triglicéridos, también son indicadores importantes de la resolución de la dislipemia tras la cirugía bariátrica.

## 2.6 Comparativo entre el grado de MASLD, comorbilidades y factores clínico-analíticos

El estudio analizó la distribución del grado de MASLD (normal, esteatosis o MASH) en relación con varias comorbilidades, observándose diferencias significativas en la distribución del grado de MASLD entre hombres y mujeres ( $p=0.007$ ). En mujeres, el 40% tenía histología normal, el 44.6% presentaba esteatosis y el 15.4% MASH. En hombres, solo el 5.3% tenía histología normal, el 84.2% presentaba esteatosis y el 10.5% MASH.

Con relación a la HTA se encontraron diferencias significativas en la distribución del grado de MASLD según la presencia de HTA ( $p=0.036$ ). Entre los pacientes sin HTA, el 42.3% tenía histología normal, el 44.2% presentaba esteatosis y el 13.5% MASH. Entre los pacientes con HTA, el 15.6% tenía histología normal, el 68.8% presentaba esteatosis y el 15.6% MASH.

La resolución de HTA postoperatoria mostró diferencias significativas en la distribución del grado de MASLD ( $p=0.038$ ). Entre los pacientes con resolución completa de HTA, el 16% tenía histología normal, el 76% presentaba esteatosis y el 8% MASH. En aquellos con resolución parcial, el 20% tenía histología normal, el 20% presentaba esteatosis y el 60% MASH (**Tabla 32**). En cuanto a los factores clínicos preoperatorios no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con relación al grado de MASLD (Tabla 33).

TABLA 32: COMPARATIVO ENTRE EL GRADO DE MASLD Y COMORBILIDADES.

Variable		AP			p
		Normal	Esteatosis	MASH	
<b>Sexo</b>	Mujer	26 (40%)	29 (44.6%)	10 (15.4%)	<b>0.007</b>
	Hombre	1 (5.3%)	16 (84.2%)	2 (10.5%)	
<b>Consumo tabaco</b>	No	15 (29.4%)	30 (58.8%)	6 (11.8%)	0.461
	Sí	12 (36.4%)	15 (45.5%)	6 (18.2%)	
<b>% PTP &gt; 34.2%</b>	No	11 (32.4%)	16 (47.1%)	7 (20.6%)	0.360
	Sí	16 (32%)	29 (58%)	5 (10%)	
<b>DM2</b>	No	18 (39.1%)	22 (47.8%)	6 (13%)	0.320
	Sí	9 (23.7%)	24 (60.5%)	6 (15.8%)	
<b>Resolución DM2</b>	Total	7 (25.9%)	16 (59.3%)	4 (14.8%)	0.988
	Parcial	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	
	No	1 (16.7%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	
<b>Dislipemia</b>	No	26 (32.5%)	42 (52.5%)	12 (15%)	0.598
	Sí	1 (25%)	3 (75%)	0	
<b>Resolución dislipemia</b>	No	1 (25%)	3 (75%)	0	0.584
	Sí	3 (15.8%)	12 (63.2%)	4 (21.1%)	
<b>HTA</b>	No	22 (42.3%)	23 (44.2%)	7 (13.5%)	<b>0.036</b>
	Sí	5 (15.6%)	22 (68.8%)	5 (15.6%)	
<b>Resolución HTA</b>	Total	4 (16%)	19 (76%)	2 (8%)	<b>0.038</b>
	Parcial	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	
	No	0	2 (100%)	0	

TABLA 33: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y EL GRADO MASLD.

Preoperatorio				
Variable	AP	Media	Desviación estándar	p
<b>Edad (años)</b>	Normal	43.3	11	0.064
	Esteatosis	49.4	10.7	
	MASH	48.5	9.5	
<b>Peso (kg)</b>	Normal	114.5	11.9	0.499
	Esteatosis	115.7	19.6	
	MASH	121.7	22.4	
<b>Altura (cm)</b>	Normal	165.5	5.8	0.913
	Esteatosis	164.8	10.1	
	MASH	164.4	8.1	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Normal	41.9	4.8	0.287
	Esteatosis	42.5	5.4	
	MASH	44.8	6	
<b>Perímetro cintura (cm)</b>	Normal	120.5	7.6	0.112
	Esteatosis	125.6	11.6	
	MASH	127.7	17.3	
<b>Perímetro cadera (cm)</b>	Normal	138.4	14.3	0.230

	Esteatosis	133.6	13.9	
	MASH	140.2	15.5	
<b>Tensión arterial sistólica (mm Hg)</b>	Normal	134.6	15.3	0.058
	Esteatosis	141.5	15.9	
	MASH	131.2	13.7	
<b>Tensión arterial diastólica (mm Hg)</b>	Normal	84.4	12	0.370
	Esteatosis	85.9	8.7	
	MASH	81.4	8.3	

Cuando analizamos los parámetros metabólicos los niveles de glucosa preoperatoria fueron significativamente mayores en pacientes con MASH (122 mg/dl  $\pm$  68.2) comparado con aquellos con histología normal (91.4 mg/dl  $\pm$  10.1) ( $p=0.053$ ). La HbA1c preoperatoria no mostró diferencias significativas entre los diferentes grados de MASLD ( $p=0.293$ ).

Los niveles de triglicéridos preoperatorios fueron significativamente mayores en pacientes con esteatosis (197 mg/dl  $\pm$  96.6) comparado con aquellos con histología normal (133.3 mg/dl  $\pm$  36.1) ( $p=0.005$ ). Los niveles de HDL fueron significativamente menores en pacientes con esteatosis (40.8 mg/dl  $\pm$  9.1) comparado con aquellos con histología normal (48.1 mg/dl  $\pm$  11) ( $p=0.015$ ).

Las enzimas hepáticas preoperatorias mostraron diferencias significativas. Los niveles de AST fueron de 16.6 U/l ( $\pm$  4.9) en pacientes con histología normal, 21.3 U/l ( $\pm$  8) en pacientes con esteatosis y 26.8 U/l ( $\pm$  10.1) en pacientes con MASH ( $p=0.001$ ). Los niveles de ALT fueron de 17.1 U/l ( $\pm$  8.1) en pacientes con histología normal, 23 U/l ( $\pm$  11.1) en pacientes con esteatosis y 35 U/l ( $\pm$  18.8) en pacientes con MASH ( $p<0.001$ ) (**Tabla 34**).

**TABLA 34: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y EL GRADO MASLD.**

<b>Preoperatorio</b>				
<b>Variable</b>	<b>AP</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>p</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	Normal	91.4	10.1	0.053
	Esteatosis	106.0	35.9	
	MASH	122.0	68.2	
<b>Hemoglobina glicosilada NGSP/DCCT %</b>	Normal	5.7	1	0.293
	Esteatosis	6.1	1.1	
	MASH	6.2	1.7	
<b>Insulina (UI/ml)</b>	Normal	12.2	11.1	0.213
	Esteatosis	15.2	8.5	
	MASH	18.4	14.8	
<b>Péptido C (ng/ml)</b>	Normal	2.8	1.1	0.216
	Esteatosis	3.1	1.2	
	MASH	3.6	2.1	
<b>HOMA-IR calculado</b>	Normal	2.8	2.6	0.109
	Esteatosis	4.1	2.9	
	MASH	4.8	3.7	

<b>Colesterol (mg/dl)</b>	Normal	160.1	28.2	0.457
	Esteatosis	162.3	36.6	
	MASH	149.1	23.2	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	Normal	133.3	36.1	<b>0.005</b>
	Esteatosis	197	96.6	
	MASH	157.2	68.2	
<b>HDL (mg/ml)</b>	Normal	48.1	11	<b>0.015</b>
	Esteatosis	40.8	9.1	
	MASH	43.5	10.1	
<b>LDL (mg/dl)</b>	Normal	87.9	22.1	0.355
	Esteatosis	85.9	33.1	
	MASH	73.9	22.3	
<b>GOT / AST (U/L)</b>	Normal	16.6	4.9	<b>0.001</b>
	Esteatosis	21.3	8.0	
	MASH	26.8	10.1	
<b>GPT / ALT (U/L)</b>	Normal	17.1	8.1	<b>&lt; 0.001</b>
	Esteatosis	23	11.1	
	MASH	35	18.8	
<b>GGT (U/L)</b>	Normal	22.8	25.9	0.060
	Esteatosis	21.2	11.8	
	MASH	40.1	45.8	
<b>Fosfatasa alcalina (U/L)</b>	Normal	73.8	24	0.615
	Esteatosis	69.6	24.2	
	MASH	76.5	23.3	

Cuando comparamos los factores clínicos postoperatorios encontramos diferencias significativas en el perímetro de la cintura, mayor cuanto mayor enfermedad hepática presenta el paciente ( $p=0.045$ ). A nivel de la TAS encontramos diferencias significativas, siendo mayor cuando existe cierto grado de infiltración grasa o inflamación, en comparación con el hígado sano ( $p=0.009$ ) (Tabla 35).

TABLA 35: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS POSTOPERATORIOS Y EL GRADO MASLD.

12 meses				
Variable	AP	Media	Desviación estándar	P
<b>Peso (kg)</b>	Normal	75.3	9.4	0.284
	Esteatosis	77.7	17.1	
	MASH	84.1	22.3	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Normal	27.5	3.8	0.144
	Esteatosis	28.3	4.9	
	MASH	30.8	6.1	
<b>Perímetro cintura (cm)</b>	Normal	87.9	13	<b>0.045</b>
	Esteatosis	95.2	12.6	

	MASH	97.8	18.1	
<b>Perímetro cadera (cm)</b>	Normal	108.8	10.4	0.091
	Esteatosis	106.6	11.6	
	MASH	115	14	
<b>Tensión arterial sistólica (mm Hg)</b>	Normal	113.7	16.8	<b>0.009</b>
	Esteatosis	127.9	20.4	
	MASH	120.3	14	
<b>Tensión arterial diastólica (mm Hg)</b>	Normal	71.8	13.7	0.448
	Esteatosis	75.6	11.4	
	MASH	74.6	9.7	

Cuando analizamos los parámetros analíticos postoperatorios no encontramos diferencias significativas (**Tabla 36**).

TABLA 36: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS Y EL GRADO MASLD.

<b>12 meses</b>				
<b>Variable</b>	<b>AP</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>p</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	Normal	82.1	7.8	0.097
	Esteatosis	88.1	18.6	
	MASH	95.7	30	
<b>Hemoglobina glicosilada NGSP/DCCT %</b>	Normal	5.3	0.5	0.367
	Esteatosis	5.6	1.1	
	MASH	5.8	1.4	
<b>Insulina (UI/ml)</b>	Normal	7.7	7.1	0.955
	Esteatosis	7.8	4.3	
	MASH	8.3	5.2	
<b>Péptido C (ng/ml)</b>	Normal	2.1	1.1	0.801
	Esteatosis	2.1	0.7	
	MASH	2.2	1.4	
<b>HOMA-IR</b>	Normal	1.6	1.6	0.670
	Esteatosis	1.7	1.1	
	MASH	2.1	1.9	
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	Normal	148.1	22.2	0.098
	Esteatosis	160.6	25.3	
	MASH	151.4	23.8	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	Normal	65.7	30.2	0.053
	Esteatosis	91.2	48	
	MASH	89.1	45.4	
<b>HDL (mg/ml)</b>	Normal	62.5	11.4	0.287
	Esteatosis	58.7	8.9	
	MASH	57.7	14.6	
<b>LDL (mg/dl)</b>	Normal	72.6	16.1	0.056

	Esteatosis	83.6	19.6	
	MASH	76.1	20.9	
<b>GOT / AST (U/L)</b>	Normal	20.8	6.7	0.703
	Esteatosis	22.3	14.7	
	MASH	19.3	6.9	
<b>GPT / ALT (U/L)</b>	Normal	22.5	9.5	0.657
	Esteatosis	27.7	29.5	
	MASH	25	14.4	
<b>GGT (U/L)</b>	Normal	15.1	14.2	0.602
	Esteatosis	19.1	19.5	
	MASH	15.7	9.4	
<b>Fosfatasa alcalina (U/L)</b>	Normal	88.6	28.2	0.707
	Esteatosis	93.8	28.2	
	MASH	88.6	27.2	

## 2.7 Comparativo entre % PTP > 34,2 %, comorbilidades y factores clínico-analíticos.

Como mencionamos en la metodología a la hora de escoger este punto de corte: El umbral del 34.2% de pérdida total de peso se fundamenta en un estudio español que involucró a 3.376 pacientes, destacando este porcentaje como una pérdida de peso significativa y relevante a los 12 meses postoperatorios. Este punto coincide con la máxima pérdida de peso estabilizada a los 36 meses y es comparable con estudios internacionales. Además, se vincula con mejoras notables en comorbilidades como DM2, hipertensión y dislipidemia, proporcionando una herramienta útil para evaluar y seguir de manera precisa a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

El análisis comparativo se centró en evaluar las diferencias entre los pacientes que lograron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) mayor al 34.2% a los 12 meses post-cirugía bariátrica y aquellos que no alcanzaron este umbral.

Entre los hallazgos clave encontramos que la resolución de la DM2 postoperatoria influyó significativamente en la distribución del % PTP > 34.2% ( $p=0.038$ ). Los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 tuvieron una tasa de éxito del 70.4%, comparado con el 40% en aquellos con resolución parcial y el 16.7% en aquellos que no resolvieron la DM2.

La resolución de la HTA postoperatoria influyó significativamente en la distribución del % PTP > 34.2% ( $p=0.010$ ). Los pacientes que lograron una resolución completa de la HTA tuvieron una tasa de éxito del 76%, comparado con el 20% en aquellos con resolución parcial y ninguno en aquellos que no resolvieron la HTA (**Tabla 37**).

TABLA 37: COMPARATIVO ENTRE % PTP > 0 ≤ 34.2 % Y COMORBILIDADES.

Variable		% PTP > 34.2 % a 12 meses		
		No	Sí	p
<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	27 (41.5%)	38 (58.5%)	0.714
	<b>Hombre</b>	7 (36.8%)	12 (63.2%)	
	<b>No</b>	19 (37.3%)	32 (62.7%)	0.455

<b>Consumo tabaco</b>	<b>Sí</b>	15 (45.5%)	18 (54.5%)	
<b>Histología</b>	<b>Normal</b>	11 (40.7%)	16 (59.3%)	0.360
	<b>Esteatosis</b>	16 (35.6%)	29 (64.4%)	
	<b>MASH</b>	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
<b>DM2</b>	<b>No</b>	18 (39.1%)	28 (60.9%)	0.782
	<b>Sí</b>	16 (42.1%)	22 (52.9%)	
<b>Resolución DM2</b>	<b>Completa</b>	8 (29.6%)	19 (70.4%)	<b>0.038</b>
	<b>Parcial</b>	3 (60%)	2 (40%)	
	<b>No</b>	5 (83.3%)	1 (16.7%)	
<b>Dislipemia</b>	<b>No</b>	31 (38.8%)	49 (61.3%)	0.149
	<b>Sí</b>	3 (75%)	1 (25%)	
<b>Resolución dislipemia</b>	<b>No</b>	3 (75%)	1 (25%)	0.231
	<b>Sí</b>	8 (42.1%)	11 (57.9%)	
<b>HTA</b>	<b>No</b>	22 (42.3%)	30 (57.7%)	0.663
	<b>Sí</b>	12 (37.5%)	20 (62.5%)	
<b>Resolución HTA</b>	<b>Total</b>	6 (24%)	19 (76%)	<b>0.010</b>
	<b>Parcial</b>	4 (80%)	1 (20%)	
	<b>No</b>	2 (100%)	0	

Cuando analizamos los factores clínico-analíticos preoperatorios, los niveles de glucosa preoperatoria no mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $113.3 \pm 52.9$  mg/dl vs.  $96.6 \pm 21.7$  mg/dl,  $p=0.224$ ). Sin embargo, la HbA1c preoperatoria fue significativamente menor en el grupo con % PTP > 34.2 % ( $5.7\% \pm 0.7$ ) comparado con el grupo con % PTP  $\leq$  34.2% ( $6.4\% \pm 1.6$ ,  $p=0.041$ ). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros analizados (**Tablas 38 y 39**).

TABLA 38: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS PREOPERATORIOS Y % PTP > 0  $\leq$  34.2 %.

Variable	% PTP > 34.2 % a 12 meses		
	No	Sí	p
Edad (años)	48 $\pm$ 12.7	46.9 $\pm$ 9.6	0.660
Peso (kg)	117.2 $\pm$ 21.1	115.5 $\pm$ 15.7	0.663
Altura (cm)	166 $\pm$ 8.9	164.5 $\pm$ 8.5	0.705
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	42.7 $\pm$ 6.2	42.6 $\pm$ 4.7	0.959
<b>Preoperatorio</b> Perímetro cintura (cm)	123.2 $\pm$ 12.4	125 $\pm$ 11.2	0.478
Perímetro cadera (cm)	134 $\pm$ 14.3	137.6 $\pm$ 14.4	0.263
Grasa corporal (%)	45.4 $\pm$ 5.4	44.1 $\pm$ 4.5	0.229
TAS (mm Hg)	135 $\pm$ 15	139.7 $\pm$ 16.3	0.182
TAD (mm Hg)	83.6 $\pm$ 10.8	85.7 $\pm$ 9.3	0.339

TABLA 39: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS Y % PTP > 0 ≤ 34.2 %.

	Variable	% PTP > 34.2 % a 12 meses		
		No	Sí	p
<b>Preoperatorio</b>	Glucosa (mg/dl)	113.3 ± 52.9	96.6 ± 21.7	0.224
	Hb glicosilada (%)	6.4 ± 1.6	5.7 ± 0.7	<b>0.041</b>
	Insulina (UI/ml)	13.4 ± 8.7	15.7 ± 11.5	0.305
	Péptido C (ng/ml)	3 ± 1.4	3.2 ± 1.3	0.571
	HOMA-IR	3.7 ± 2.9	3.8 ± 2.9	0.447
	Colesterol (mg/dl)	153.4 ± 23.8	164 ± 36.9	0.144
	Triglicéridos (mg/dl)	163.1 ± 65.6	176.8 ± 92.9	0.463
	HDL (mg/dl)	43.8 ± 8.3	43.3 ± 11.5	0.840
	LDL (mg/dl)	78.4 ± 21.1	89.2 ± 32.5	0.096
	GOT / AST (U/l)	22.8 ± 10	19.1 ± 6.3	0.268
	GPT / ALT (U/l)	25.8 ± 13.6	21.1 ± 12.5	0.134
	GGT (U/l)	27.2 ± 28.1	23.3 ± 23	0.334
	Fosfatasa alcalina (U/l)	73.3 ± 17.4	70.2 ± 26.7	0.359

Sin embargo, cuando analizamos los factores clínicos postoperatorios anuales observamos que el peso, IMC, perímetro de cadera y cintura presentan diferencias significativas (**Tabla 40**).

TABLA 40: COMPARATIVO ENTRE FACTORES CLÍNICOS POSTOPERATORIOS Y % PTP > 0 ≤ 34.2 %.

	Variable	%PTP>34.2% a 12 meses		
		No	Sí	p
<b>12 meses</b>	Peso (kg)	87.2 ± 16.7	71.4 ± 12.2	<b>&lt; 0.001</b>
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.6 ± 4.8	26.4 ± 3.6	<b>&lt; 0.001</b>
	Perímetro cintura (cm)	102.9 ± 11.7	86.8 ± 11.5	<b>&lt; 0.001</b>
	Perímetro cadera (cm)	116.2 ± 10.8	103.5 ± 9.6	<b>&lt; 0.001</b>
	TAS (mm Hg)	124.3 ± 19.7	120.8 ± 19.3	0.420
	TAD (mm Hg)	75 ± 12.8	73.8 ± 11.5	0.667

A nivel metabólico: Los niveles de glucosa postoperatoria fueron significativamente menores en el grupo con % PTP > 34.2% (84.6 ± 17.3 mg/dl) comparado con el grupo con % PTP ≤ 34.2% (99.6 ± 24.5 mg/dl, p<0.001). La HbA1c también fue menor en el grupo con % PTP > 34.2% (5.5% ± 1.4) comparado con el grupo con % PTP ≤ 34.2% (5.8% ± 0.9, p=0.004).

La insulina postoperatoria fue significativamente menor en el grupo con % PTP > 34.2% (6.3 ± 3.2 UI/ml) comparado con el grupo con % PTP ≤ 34.2% (10.3 ± 6.9 UI/ml, p=0.001). El índice HOMA-IR también fue menor en el grupo con % PTP > 34.2% (1.6 ± 1) comparado con el grupo con % PTP ≤ 34.2% (3 ± 2.6, p<0.001).

Los niveles de triglicéridos postoperatorios mostraron una tendencia hacia ser menores en el grupo con % PTP > 34.2% (76.4 ± 27.4 mg/dl) comparado con el grupo con % PTP ≤

34.2% ( $92.8 \pm 60.2$  mg/dl,  $p=0.095$ ). Los niveles de HDL y LDL no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Las enzimas hepáticas postoperatorias no mostraron diferencias significativas entre los grupos salvo la fosfatasa alcalina, que si presenta menores niveles plasmáticos cuando se cumple con el objetivo de pérdida de peso ( $p=0.046$ ) (**Tabla 41**).

TABLA 41: COMPARATIVO ENTRE FACTORES ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS Y % PTP  $> 0 \leq 34.2\%$ .

Variable	%PTP>34.2% a 12 meses		
	No	Sí	p
Glucosa (mg/dl)	$99.6 \pm 24.5$	$84.6 \pm 17.3$	<b>&lt; 0.001</b>
Hb glicosilada (%)	$5.8 \pm 0.9$	$5.5 \pm 1.4$	<b>0.004</b>
Insulina (U/ml)	$10.3 \pm 6.9$	$6.3 \pm 3.2$	<b>0.001</b>
Péptido C (ng/ml)	$2.9 \pm 1.6$	$1.9 \pm 0.8$	<b>&lt; 0.001</b>
HOMA-IR	$3.0 \pm 2.6$	$1.6 \pm 1$	<b>&lt; 0.001</b>
Colesterol (mg/dl)	$156.5 \pm 24.3$	$154.6 \pm 25$	0.735
Triglicéridos (mg/dl)	$92.8 \pm 60.2$	$76.4 \pm 27.4$	0.095
HDL (mg/dl)	$58.5 \pm 10.4$	$60.6 \pm 11$	0.379
LDL (mg/dl)	$79.6 \pm 20$	$78.7 \pm 19$	0.852
GOT / AST (U/l)	$20.7 \pm 7.7$	$24.1 \pm 21$	0.566
GPT / ALT (U/l)	$20.7 \pm 8.3$	$30.9 \pm 31.5$	0.258
GGT (U/l)	$18 \pm 11.5$	$11.4 \pm 4.5$	0.176
Fosfatasa alcalina (U/l)	$93.5 \pm 31.3$	$83.7 \pm 30.1$	<b>0.046</b>

En resumen, el análisis comparativo muestra que lograr un % PTP mayor al 34.2% a los 12 meses post-cirugía bariátrica se asocia con mejoras significativas en varios parámetros clínico-analíticos, incluyendo el peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, glucosa, HbA1c, insulina y HOMA-IR. Estas mejoras están relacionadas con una mejor resolución de comorbilidades como la DM2 y la hipertensión arterial.

### 3. Análisis multivariante.

#### 3.1 ANÁLISIS DEL % PTP.

En el análisis multivariante del %PTP, los resultados mostraron algunas similitudes y diferencias importantes (**Tabla 42**):

- **Hemoglobina Glicosilada (HbA1c):** Continuó siendo un predictor significativo con un coeficiente negativo ( $B = -2.041$ ,  $p = 0.021$ ). Esto refuerza la observación de que un mejor control glucémico antes de la cirugía se asocia con mejores resultados en términos de pérdida de peso. Este hallazgo es consistente con la necesidad de optimizar el manejo de la diabetes antes de la intervención quirúrgica para maximizar los beneficios de la cirugía bariátrica.
- **Hipertensión Arterial (HTA):** En este análisis, la HTA también mostró una falta de significancia estadística ( $B = -0.315$ ,  $p = 0.882$ ), lo que sugiere que, aunque la HTA es una comorbilidad importante, puede no ser un factor determinante directo en la magnitud de la pérdida de peso en la población estudiada.

TABLA 42: ANÁLISIS MULTIVARIANTE % PTP.

Análisis multivariante (regresión) %PTP						
Modelo	Coeficientes no estandarizados			95,0% intervalo de confianza para B		p
	t	Error estándar	B	Límite inferior	Límite superior	
Hemoglobina glicosilada	-2.351	0.868	-2.041	-3.769	-0.313	0.021
HTA	-0.149	2.109	-0.315	-4.511	3.882	0.882

Ambos análisis subrayan la importancia de la hemoglobina glicosilada como un factor predictor crítico para el éxito en la pérdida de peso postoperatoria, tanto en términos de alcanzar un % PTP superior al 34.2 % como en la pérdida de peso general. La falta de significancia de la HTA en ambos modelos podría sugerir que, aunque es una comorbilidad relevante, su impacto directo en la pérdida de peso puede estar mediado por otros factores, como el control metabólico general del paciente.

Estos hallazgos destacan la necesidad de un enfoque integral en la preparación preoperatoria, donde el control óptimo de la glucosa y otros parámetros metabólicos podría mejorar significativamente los resultados postoperatorios. Además, refuerzan la idea de que el éxito de la cirugía bariátrica no depende únicamente del procedimiento en sí, sino también de la optimización de las condiciones clínicas del paciente antes de la intervención.

### 3.2 ANÁLISIS DEL % PTP >34.2%.

El análisis multivariante para el logro de un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% reveló varios factores clave (**Tabla 43**):

- **Hemoglobina Glicosilada (HbA1c):** Se identificó como un predictor significativo con un coeficiente negativo ( $B = -0.126$ ,  $p = 0.008$ ). Esto indica que los niveles más altos de HbA1c preoperatorios están asociados con una menor probabilidad de alcanzar un % PTP superior al 34.2%. Este resultado es coherente con la evidencia de que un peor control glucémico preoperatorio podría afectar negativamente la pérdida de peso postoperatoria, posiblemente debido a la resistencia a la insulina persistente y a las alteraciones metabólicas asociadas con niveles elevados de HbA1c.
- **Hipertensión Arterial (HTA):** Aunque no mostró una asociación estadísticamente significativa ( $B = 0.119$ ,  $p = 0.295$ ) en este análisis, la HTA ha sido tradicionalmente considerada una comorbilidad importante en la evaluación de la respuesta a la cirugía bariátrica. La falta de significancia en este modelo específico puede reflejar la complejidad de las interacciones entre diferentes factores clínicos en la determinación de la pérdida de peso.

TABLA 43: ANÁLISIS MULTIVARIANTE % PTP > 34.2%.

Análisis multivariante (regresión) % PTP > 34.2%						
Modelo	t	Coeficientes no estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		p
		Error estándar	B	Límite inferior	Límite superior	
Hemoglobina glicosilada	-2.719	0.046	-0.126	-0.219	-0.034	0.008
HTA	1.054	0.113	0.119	-0.106	0.344	0.295

### 3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE RESOLUCIÓN DE LA HTA.

En el análisis multivariante relacionado con la resolución de la hipertensión arterial (HTA) post-cirugía bariátrica, se identificaron varios factores clave que influyen en la probabilidad de resolver esta comorbilidad tras la intervención (**Tabla 44**).

#### RESOLUCIÓN DISLIPEMIA:

El factor más significativo identificado en el análisis fue la resolución de dislipemia. El coeficiente no estandarizado para este factor fue 1.484 ( $p < 0.001$ ), lo que indica que los pacientes con resolución de dislipemia tienen una mayor probabilidad de resolver la HTA tras la cirugía. Este resultado es consistente con la evidencia previa que sugiere que la mejora en el perfil lipídico post-cirugía está asociada con una mejora en la presión arterial, posiblemente debido a la reducción de la inflamación sistémica y la mejora en la función endotelial.

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

El diagnóstico histológico (por ejemplo, esteatosis, MASH) mostró una tendencia hacia la significancia ( $p = 0.070$ ) como factor predictor de la resolución de la HTA, con un coeficiente no estandarizado de 0.285. Aunque no alcanza la significancia estadística convencional, esta variable sugiere que el estado del hígado preoperatorio podría influir en la resolución de la HTA. Esto podría estar relacionado con la mejora en la función hepática post-cirugía y su impacto en la regulación de la presión arterial.

## PORCENTAJE DE PÉRDIDA TOTAL DE PESO (% PTP):

Curiosamente, el % PTP no se asoció significativamente con la resolución de la HTA en este análisis multivariante ( $B = -0.009$ ,  $p = 0.396$ ). Aunque la pérdida de peso es generalmente un factor importante en la mejora de la HTA, este resultado sugiere que, en el contexto de este análisis específico, existen otros factores que pueden tener un papel más prominente en la resolución de la HTA, independientemente de la magnitud de la pérdida de peso.

TABLA 44: ANÁLISIS MULTIVARIANTE RESOLUCIÓN HTA.

Análisis multivariante (regresión) resolución HTA						
Modelo	t	Coeficientes no estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		p
		Error estándar	B	Límite inferior	Límite superior	
Resolución dislipemia	4.131	0.359	1.484	0.748	2.220	< 0.001
Diagnóstico histológico	1.884	0.151	0.285	-0.025	0.594	0.070
%PTP	-0.862	0.011	-0.009	-0.031	0.013	0.396

Este análisis resalta la importancia de la resolución de la dislipemia como un predictor clave en la resolución de la HTA post-cirugía bariátrica. Aunque la pérdida de peso es un objetivo central de la cirugía, los resultados sugieren que la mejora en la presión arterial puede estar más directamente relacionada con la corrección de alteraciones metabólicas, como la dislipemia, que con la cantidad de peso perdido. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para la gestión preoperatoria de pacientes con HTA, subrayando la necesidad de un enfoque integral que incluya la optimización del perfil lipídico para maximizar los beneficios de la cirugía en la resolución de comorbilidades.

### 3.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE RESOLUCIÓN DE LA DM2.

En el análisis multivariante realizado para identificar los factores que influyen en la resolución de la DM2 después de la cirugía bariátrica, se identificaron varios factores clave que se comentan a continuación (**Tabla 45**).

#### HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1C):

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) preoperatoria se identificó como un predictor significativo de la resolución de la DM. El coeficiente no estandarizado fue 0.243 ( $p = 0.001$ ), lo que indica que niveles más altos de HbA1c están asociados con una menor probabilidad de resolución de la diabetes tras la cirugía. Esto refuerza la importancia del control glucémico preoperatorio para mejorar los resultados postoperatorios en términos de resolución de la DM2. Pacientes con un mejor control de la HbA1c preoperatoria tienen una mayor probabilidad de experimentar una mejora significativa en su estado diabético después de la cirugía.

#### PORCENTAJE DE PÉRDIDA TOTAL DE PESO (% PTP):

El % PTP también se asoció significativamente con la resolución de la DM2, con un coeficiente negativo de -0.022 ( $p = 0.046$ ). Esto significa que una mayor pérdida de peso total está positivamente correlacionada con la resolución de la diabetes. Los pacientes que alcanzan un mayor % PTP tienen una probabilidad significativamente mayor de resolver su DM2 postoperatoria. Esto subraya el papel crucial que juega la pérdida de peso en la mejora del control glucémico y la posible remisión de la DM2.

#### DISLIPEMIA PREOPERATORIA:

Aunque la dislipemia preoperatoria mostró una tendencia hacia la significancia ( $p = 0.052$ ), no alcanzó el umbral convencional para ser considerada un predictor independiente de la resolución de la DM2. Sin embargo, su casi significancia sugiere que la dislipemia podría influir en la resolución de la diabetes, posiblemente a través de su impacto en el metabolismo general y la inflamación sistémica.

#### RESOLUCIÓN DE COMORBILIDADES ASOCIADAS (DISLIPEMIA Y HTA):

El análisis multivariante mostró que la resolución de otras comorbilidades, como la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA), no se asoció de manera significativa con la resolución de la DM2 en los modelos estudiados. Esto sugiere que, aunque la mejora en estas condiciones es beneficiosa para la salud general del paciente, no tiene un impacto directo en la resolución de la diabetes, que parece estar más estrechamente vinculada con la magnitud de la pérdida de peso y el control glucémico preoperatorio.

TABLA 45: ANÁLISIS MULTIVARIANTE RESOLUCIÓN DM2.

Análisis multivariante (regresión) resolución DM2						
Modelo	t	Coeficientes no estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		p
		Error estándar	B	Límite inferior	Límite superior	
Hemoglobina glicosilada	3.794	0.064	0.243	0.113	0.373	0.001
Dislipemia	2.015	0.380	0.765	-0.007	1.538	0.052
% PTP	-2.075	0.011	-0.022	-0.043	< 0.001	0.046
Resolución dislipemia	1.189	0.177	0.210	-0.149	0.569	0.243
Resolución HTA	0.705	0.130	0.092	-0.172	0.355	0.485

Los resultados del análisis multivariante subrayan la importancia del control glucémico preoperatorio y la pérdida de peso significativa en la resolución de la DM2 después de la cirugía bariátrica. La HbA1c y el % PTP son los factores más influyentes en este contexto. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia existente y refuerzan la necesidad de una gestión integral de la salud metabólica antes de la cirugía para optimizar los resultados postoperatorios en pacientes con diabetes.

### 3.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE SOBRE RESOLUCIÓN DE LA DISLIPEMIA.

El análisis multivariante realizado para evaluar los factores que influyen en la resolución de la dislipemia después de la cirugía bariátrica ha identificado varios factores clave que se comentan a continuación (**Tabla 46**).

#### HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1C):

La HbA1c preoperatoria se presentó como un factor predictor significativo para la resolución de la dislipemia, con un coeficiente no estandarizado positivo ( $B = 0.102$ ,  $p = 0.041$ ). Esto indica que niveles más altos de HbA1c preoperatorios están asociados con una mayor probabilidad de resolver la dislipemia tras la cirugía bariátrica. Este hallazgo podría parecer contraintuitivo, ya que normalmente se esperaría que un mejor control glucémico preoperatorio (es decir, niveles más bajos de HbA1c) estuviera asociado con mejores resultados metabólicos postoperatorios. Sin embargo, esta relación podría reflejar la mejora metabólica más pronunciada que experimentan los pacientes con peor control glucémico inicial después de la cirugía.

#### PORCENTAJE DE PÉRDIDA TOTAL DE PESO (% PTP):

El % PTP es otro factor que se identificó como significativo en la resolución de la dislipemia, con un coeficiente negativo ( $B = -0.017$ ,  $p = 0.005$ ). Este resultado sugiere que, a mayor pérdida de peso, menor es la probabilidad de que la dislipemia persista. Esto es consistente

con la evidencia de que la reducción significativa del peso corporal tras la cirugía bariátrica se asocia con mejoras sustanciales en los perfiles lipídicos, incluyendo la reducción de los niveles de triglicéridos y colesterol LDL, y el aumento del colesterol HDL.

TABLA 46: ANÁLISIS MULTIVARIANTE RESOLUCIÓN DISLIPEMIA.

<b>Análisis multivariante (regresión) resolución dislipemia</b>						
<b>Modelo</b>	<b>t</b>	<b>Coefficientes no estandarizados</b>		<b>95,0% intervalo de confianza para B</b>		<b>p</b>
		<b>Error estándar</b>	<b>B</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	2.197	0.046	0.102	0.004	0.200	0.041
<b>% PTP</b>	-3.191	0.005	-0.017	-0.028	-0.006	0.005

El análisis multivariante destaca la importancia del control glucémico preoperatorio (HbA1c) y el % PTP en la resolución de la dislipemia tras la cirugía bariátrica. Mientras que un mayor % PTP se asocia con una mejor resolución de la dislipemia, la relación entre la HbA1c y la resolución de la dislipemia sugiere que los pacientes con peor control glucémico preoperatorio podrían experimentar mejoras metabólicas más pronunciadas después de la cirugía. Esto subraya la necesidad de un manejo integral del paciente pre y postoperatoriamente, enfocándose en optimizar tanto el control glucémico como la pérdida de peso para maximizar los beneficios metabólicos de la cirugía bariátrica.

#### 4: Análisis de los cambios en el perfil de la microbiota intestinal al año tras la cirugía bariátrica y su relación con la pérdida de peso.

El análisis de la microbiota intestinal realizado un año después de la cirugía bariátrica reveló cambios significativos en la composición microbiana, los cuales están estrechamente relacionados con el éxito en la pérdida de peso.

El análisis muestra que los pacientes que lograron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% presentan un perfil microbiano significativamente diferente al de aquellos que no alcanzaron este umbral.

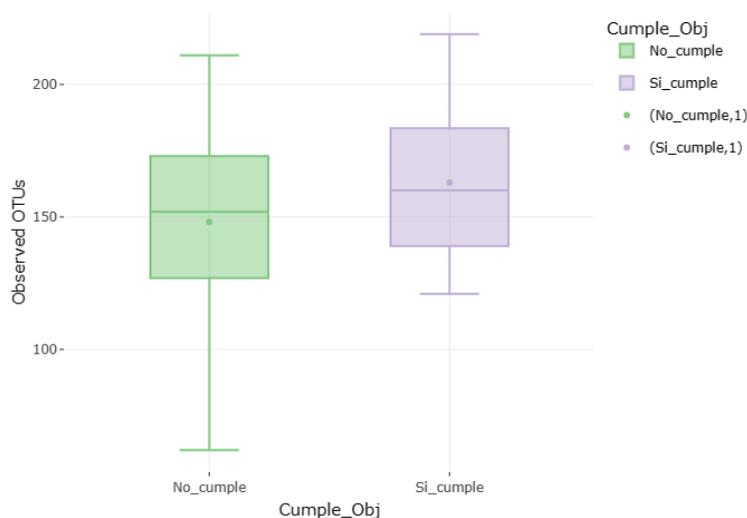
##### 4.1 DIVERSIDAD ALFA: DIVERSIDAD DENTRO DE LA MUESTRA

La diversidad alfa mide la diversidad de especies microbianas dentro de una comunidad específica. En este análisis, se utilizaron varias métricas para evaluar la diversidad microbiana en pacientes que alcanzaron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% en comparación con aquellos que no lo lograron.

##### **Riqueza:**

La riqueza, representada por el número de Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs) observadas, es una medida del número de diferentes filotipos presentes en una comunidad. Como se observa en el gráfico proporcionado, los pacientes que cumplieron el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%) tendieron a tener una mayor riqueza microbiana en comparación con aquellos que no lo lograron ( $p = 0.037$ ). Esta mayor riqueza indica una mayor variedad de especies presentes, lo que podría estar asociado con un entorno intestinal más saludable y funcional, capaz de contribuir de manera más efectiva a la regulación del metabolismo y a la pérdida de peso (**Figura 15**).

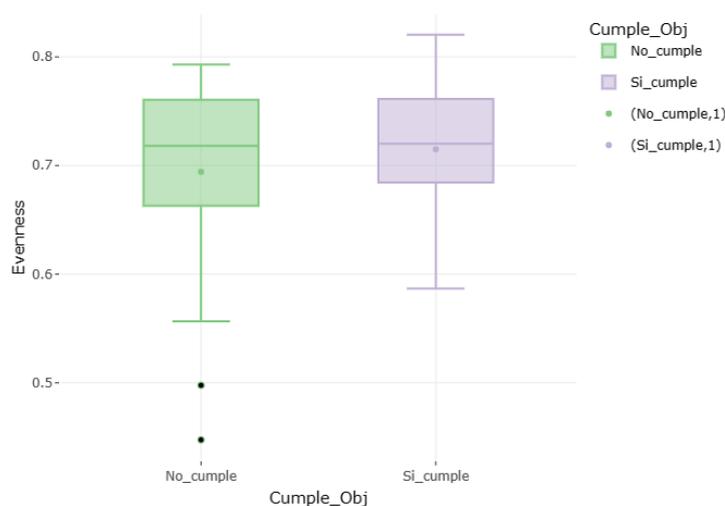
FIGURA 15: BOXPLOT REPRESENTANDO OTUs ENTRE GRUPO QUE CUMPLE OBJETIVO DE % PTP > 34.2% O NO.



## Equidad:

La equidad, medida por el índice de equidad de Pielou, cuantifica cuán equilibrada es la comunidad en términos numéricos, teniendo en cuenta tanto el número como la abundancia relativa de los filotipos en la comunidad. Una mayor equidad sugiere que las especies presentes están distribuidas de manera más uniforme, lo que puede ser indicativo de una comunidad microbiana más estable y resiliente. En el análisis, los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso mostraron una equidad ligeramente mayor, aunque no estadísticamente significativa, lo que sugiere un equilibrio más saludable entre las especies microbianas (**Figura 16**).

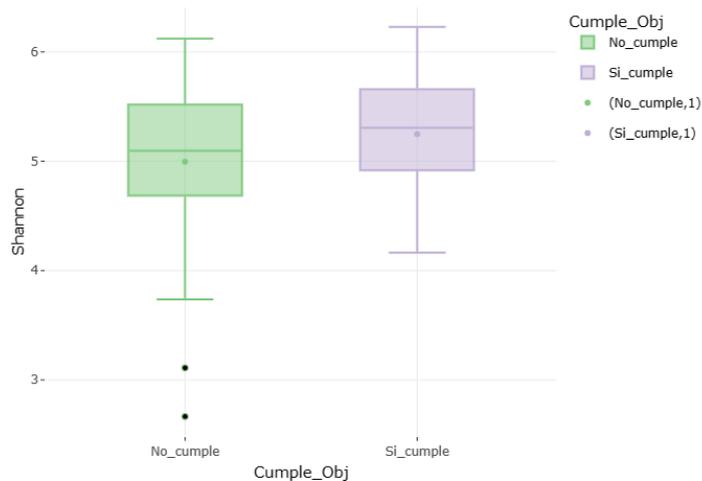
FIGURA 16: BOXPLOT REPRESENTANDO LA EQUIDAD ENTRE GRUPO QUE CUMPLE OBJETIVO DE % PTP > 34.2% O NO.



## Índice de Shannon:

El índice de Shannon combina la riqueza y la equidad, ponderando el número de especies/filotipos por su abundancia relativa. Un valor más alto indica la presencia de muchas especies con abundancias bien equilibradas. Los pacientes con un % PTP > 34.2% mostraron un índice de Shannon superior, pero no lograron diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere una comunidad microbiana diversa y equilibrada, lo cual es positivo para la salud metabólica (**Figura 17**).

FIGURA 17: BOXPLOT REPRESENTANDO EL ÍNDICE DE SHANNON ENTRE GRUPO QUE CUMPLE OBJETIVO DE % PTP > 34.2% O NO.



#### 4.2 DIVERSIDAD BETA: DIVERSIDAD ENTRE MUESTRAS

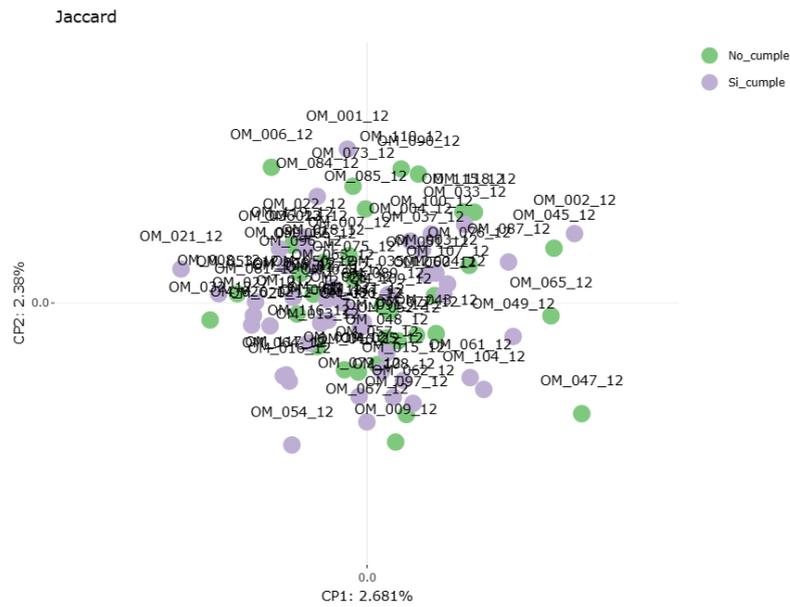
La diversidad beta se refiere a las diferencias en la composición microbiana entre distintas muestras o grupos de estudio. En el contexto de este análisis, se evaluó la diversidad beta para comparar la estructura de las comunidades microbianas intestinales entre los pacientes que lograron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% y aquellos que no alcanzaron este objetivo.

#### ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCOA)

El Análisis de Componentes Principales (PCoA) se utilizó para visualizar las diferencias en la estructura de las comunidades microbianas. Cada punto en los gráficos PCoA representa una muestra individual, y las distancias entre los puntos reflejan las diferencias ecológicas entre las comunidades microbianas de esas muestras.

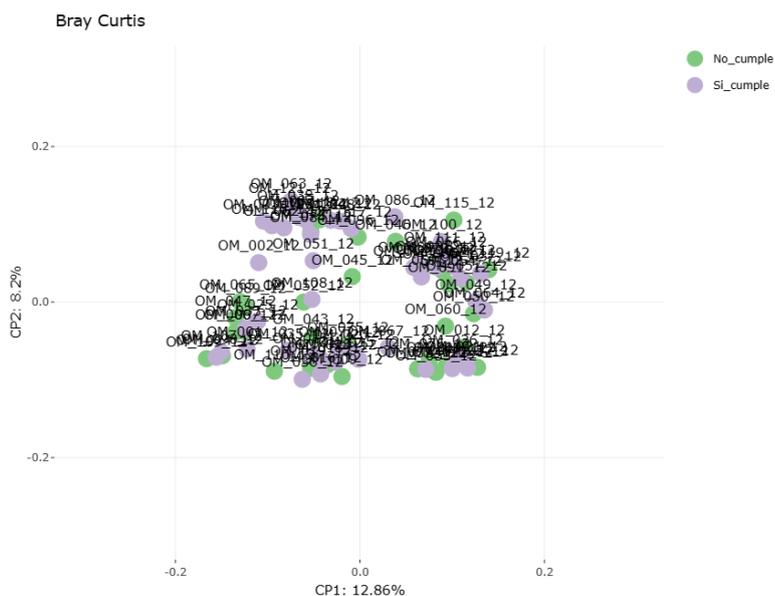
- **Gráfico de Jaccard (Cualitativo) (Figura 18):** El índice de Jaccard es una medida cualitativa que se basa únicamente en la presencia o ausencia de OTUs. El gráfico de PCoA basado en Jaccard muestra una dispersión considerable de las muestras, con una cierta superposición entre los pacientes que cumplieron el objetivo de pérdida de peso (Si\_cumple) y aquellos que no lo hicieron (No\_cumple). Esta dispersión sugiere que, en términos de la presencia o ausencia de especies microbianas, no hay una clara diferenciación entre los dos grupos. Esto está en línea con los resultados estadísticos que indican que las diferencias observadas no son estadísticamente significativas, sugiriendo que la composición microbiana no difiere sustancialmente en términos de presencia/ausencia de OTUs entre los grupos.

FIGURA 18: PCoA BASADO EN JACCARD



- Gráfico de Bray-Curtis (Cuantitativo) (Figura 19):** El índice de Bray-Curtis es una medida cuantitativa que considera tanto la presencia/ausencia como la abundancia relativa de OTUs. El gráfico de PCoA basado en Bray-Curtis también muestra una cierta superposición entre los dos grupos de estudio. Aunque algunos pacientes que cumplieron el objetivo de pérdida de peso parecen agruparse ligeramente, la dispersión de los puntos indica que no hay una clara separación entre los grupos. Este resultado, junto con la falta de significancia estadística en los análisis, sugiere que las diferencias en la abundancia relativa de las especies microbianas entre los grupos no son lo suficientemente pronunciadas como para ser concluyentes.

FIGURA 19: PCoA BASADO EN BRAY-CURTIS



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA DIVERSIDAD BETA

Para evaluar la significancia de las diferencias observadas en la diversidad beta entre los grupos, se realizaron varios análisis estadísticos:

- **Permanova (Permutational Multivariate Analysis of Variance):** Este análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que indica que la variación en la composición microbiana entre los pacientes que lograron un % PTP >34.2% y aquellos que no lo hicieron no es suficientemente pronunciada para ser concluyente.
- **ANOSIM (Analysis of Similarities) y Permdisp (Permutational Analysis of Multivariate Dispersions):** Estos análisis adicionales tampoco mostraron diferencias significativas, lo que refuerza la conclusión de que, aunque existen algunas variaciones en la diversidad microbiana, estas no son estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Los gráficos de PCoA y los análisis estadísticos sugieren que, aunque podría haber algunas diferencias sutiles en la estructura de las comunidades microbianas entre los pacientes que lograron una pérdida de peso significativa (%PTP >34.2%) y aquellos que no lo hicieron, estas diferencias no son estadísticamente significativas. Esto sugiere que, si bien la microbiota intestinal puede influir en la pérdida de peso postoperatoria, la variabilidad individual es alta y deben existir otros factores implicados en la respuesta a la cirugía.

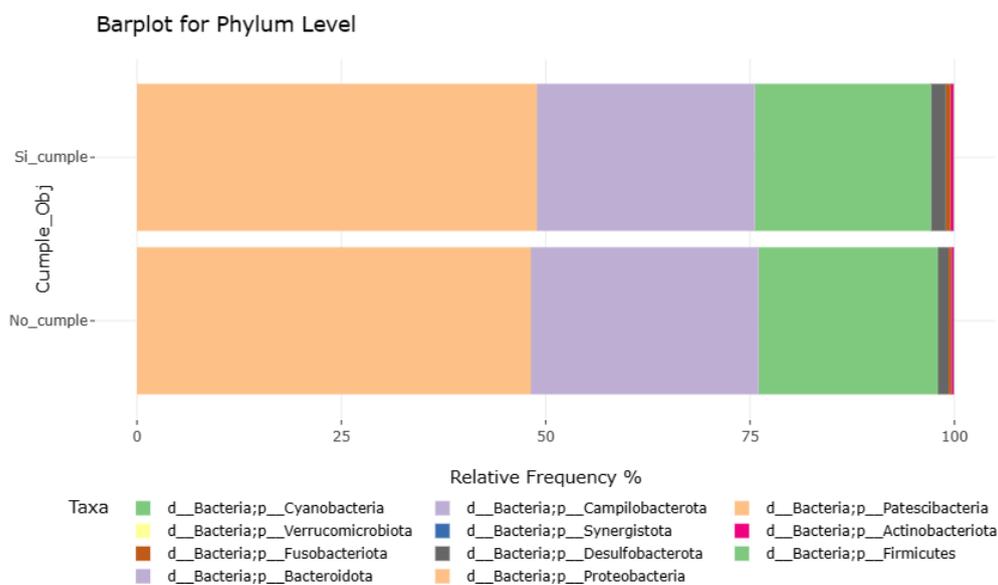
### 4.3 ANÁLISIS TAXONÓMICO

#### ***Diferencias a nivel de filo***

El análisis taxonómico es fundamental para comprender las diferencias en la composición microbiana entre los pacientes que cumplen y los que no cumplen con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%). En esta sección, analizaremos las diferencias a nivel de filo, que es una de las clasificaciones taxonómicas más amplias. A continuación, comentaremos las diferencias en la abundancia relativa de cada filo, utilizando un diagrama de barras y los datos de abundancia relativa media y modelos binomiales negativos proporcionados.

El diagrama de barras de la **Figura 20** muestra la abundancia relativa de los fillos microbianos más predominantes en los pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y los que no cumplieron (No\_cumple) el objetivo de pérdida de peso.

FIGURA 20: REPRESENTACIÓN DE LA ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE FILO



- **Filo *Bacteroidota* y *Firmicutes*:** Estos dos filos son los más abundantes tanto en los pacientes que cumplieron como en los que no cumplieron el objetivo de pérdida de peso. Sin embargo, no se observan diferencias significativas en sus proporciones entre los dos grupos. Este hallazgo sugiere que la relación entre estos dos filos, que a menudo se utiliza como indicador de la salud metabólica, no es un factor determinante en el éxito de la pérdida de peso en este contexto específico.
- **Filo *Proteobacteria*:** Este filo también muestra una alta abundancia relativa en ambos grupos, con una ligera diferencia en favor del grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso. *Proteobacteria* incluye muchas bacterias potencialmente patógenas, y su mayor abundancia podría estar relacionada con un estado inflamatorio persistente, que podría dificultar la pérdida de peso.
- **Otros Filos:** los filos menos abundantes, tales como *Actinobacteriota* y *Verrucomicrobiota*, presentan diferencias menores en su abundancia relativa. Aunque estos filos son menos representados en el microbioma intestinal, su rol específico en la pérdida de peso y en la salud metabólica podría ser más relevante a niveles taxonómicos más específicos (como familia o género).

El análisis de la abundancia relativa media proporciona una visión cuantitativa de la distribución de los filos en ambos grupos. Los datos muestran que los filos *Bacteroidota* y *Firmicutes* dominan el microbioma intestinal en ambos grupos, con una proporción similar. Esto refuerza la idea de que, al nivel de filo, no hay una diferencia significativa que pueda explicar el éxito en la pérdida de peso.

Por su parte, el modelo binomial negativo se utilizó para evaluar la significancia de las diferencias en la abundancia de cada filo entre los dos grupos. Los coeficientes obtenidos del modelo binomial negativo no muestran diferencias estadísticamente significativas en la abundancia de los filos entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron el objetivo de pérdida de peso. Esto sugiere que, a este nivel taxonómico, las diferencias en la

microbiota no son lo suficientemente pronunciadas como para influir en el resultado de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso.

El análisis a nivel de filo revela que, aunque existen algunas diferencias en la abundancia relativa de ciertos filos entre los pacientes que cumplen y los que no cumplen el objetivo de pérdida de peso, estas diferencias no son significativas. Esto indica que la variabilidad microbiana que podría influir en la pérdida de peso postoperatoria podría estar presente a niveles taxonómicos más específicos.

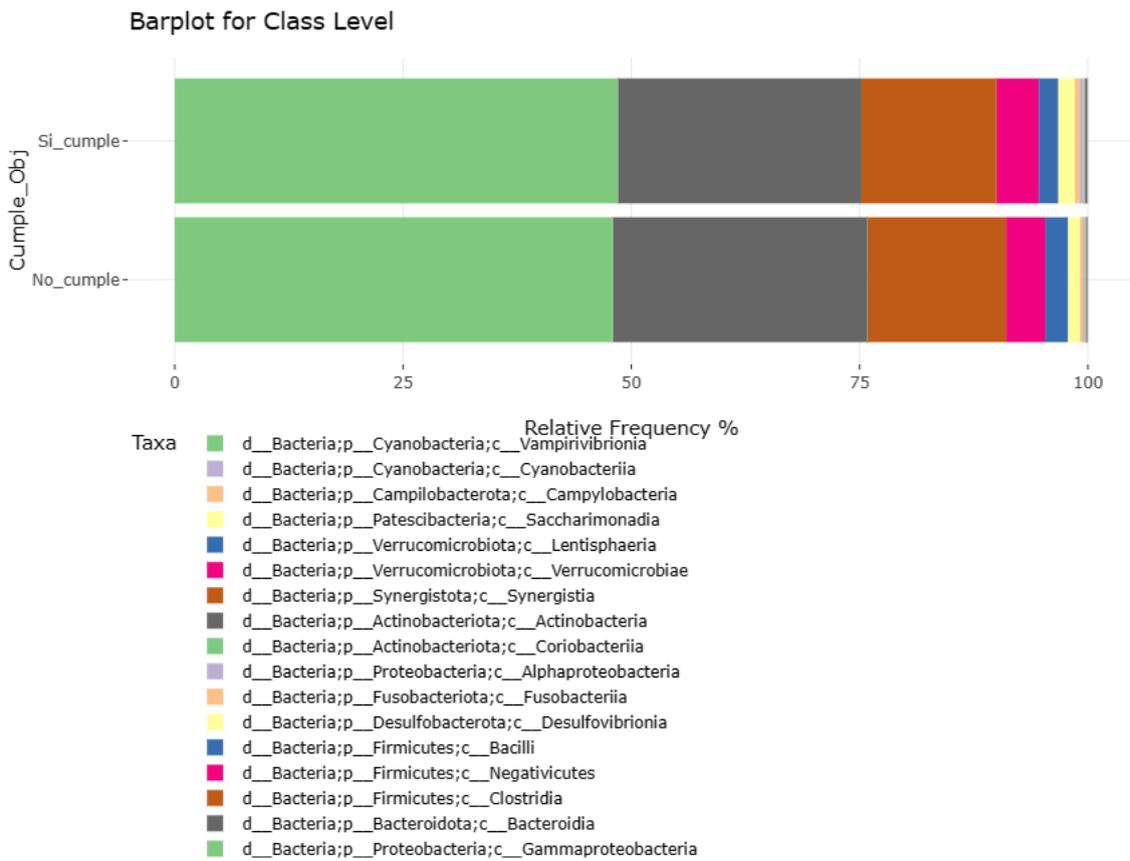
### **Diferencias a nivel de clase**

En esta sección, analizaremos las diferencias en la composición microbiana a nivel de clase, un nivel taxonómico más específico que el filo, entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%). Utilizaremos el diagrama de barras, los datos de abundancia relativa media y los resultados del modelo binomial negativo para evaluar si existen diferencias significativas en la microbiota a este nivel de clasificación.

El diagrama de barras de la **Figura 21** muestra la abundancia relativa de las diferentes clases microbianas presentes en los grupos de pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) el objetivo de pérdida de peso.

- **Clase *Bacteroidia* y *Clostridia*:** Estas clases son altamente predominantes en ambos grupos. *Bacteroidia*, perteneciente al filo *Bacteroidota*, y *Clostridia*, del filo *Firmicutes*, son grupos bacterianos muy abundantes en el microbioma intestinal. Sin embargo, no se observan diferencias significativas en sus proporciones entre los dos grupos, lo que sugiere que, a nivel de clase, estas bacterias no son un factor distintivo entre los pacientes que alcanzaron una pérdida de peso significativa y aquellos que no lo hicieron.
- **Clase *Gammaproteobacteria*:** Esta clase, perteneciente al filo *Proteobacteria*, muestra una abundancia notable en ambos grupos, con una ligera diferencia a favor del grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso. *Gammaproteobacteria* incluye varias bacterias que pueden estar asociadas con inflamación y disbiosis, lo que podría interferir con el éxito en la pérdida de peso.
- **Clase *Actinobacteria* y *Coriobacteriia*:** Aunque menos representadas, estas clases también son importantes por su papel en la modulación del metabolismo. La abundancia relativa de estas clases no presenta diferencias significativas entre los dos grupos, lo que sugiere que su influencia en la pérdida de peso podría estar más relacionada con niveles taxonómicos más específicos.

FIGURA 21: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE CLASE



El análisis de abundancia relativa media mostró que las clases *Bacteroidia* y *Clostridia* dominan en ambos grupos, manteniendo proporciones similares. Las diferencias en la abundancia relativa de otras clases, como *Gammaproteobacteria*, no son suficientemente pronunciadas para indicar una variabilidad significativa en la microbiota entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron el objetivo de pérdida de peso.

Los resultados del modelo binomial negativo no muestran diferencias estadísticamente significativas en la abundancia de las clases entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron el objetivo de pérdida de peso. Esto indica que, al nivel de clase, las diferencias en la composición microbiana no son lo suficientemente marcadas como para influir en los resultados de pérdida de peso postoperatoria.

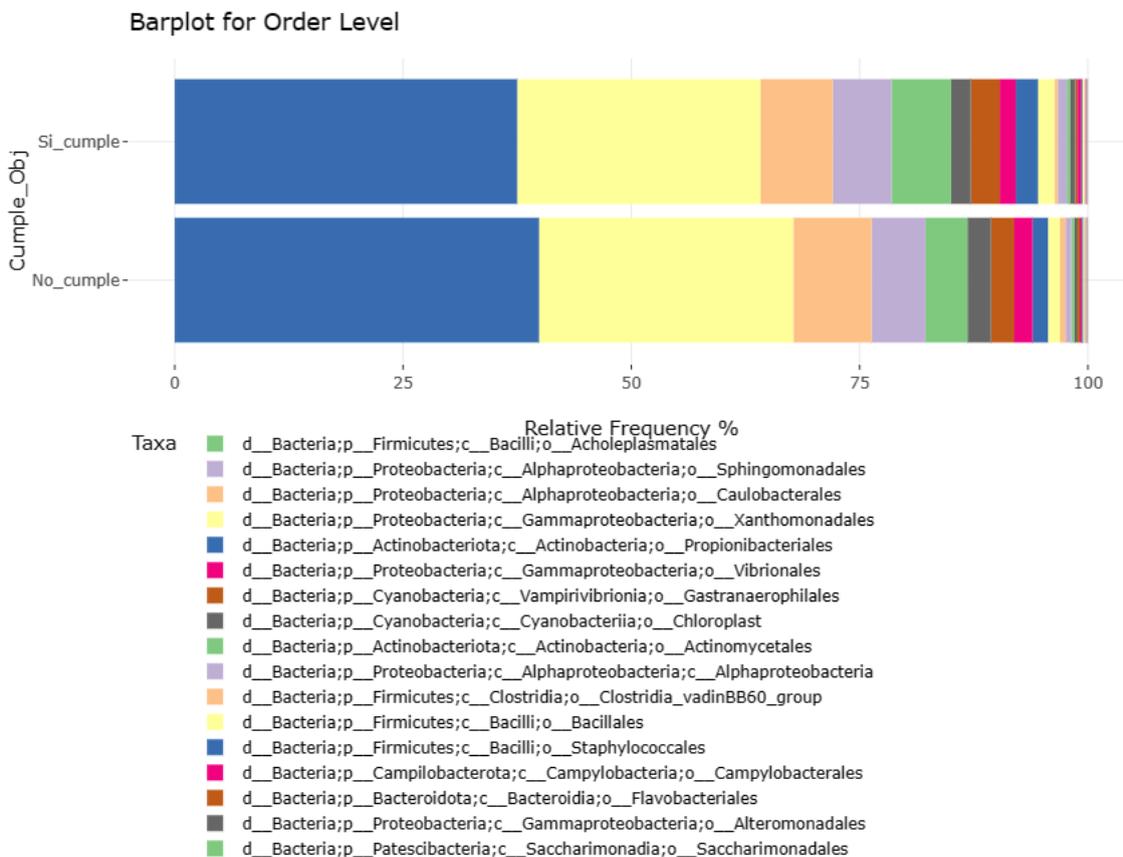
En resumen, el análisis a nivel de clase revela que, aunque existen algunas variaciones en la abundancia relativa de ciertas clases entre los pacientes que cumplen y los que no cumplen el objetivo de pérdida de peso, estas diferencias no son significativas. Esto sugiere que la influencia de la microbiota en la pérdida de peso podría depender de niveles taxonómicos más específicos, como el orden, la familia o el género, donde las funciones microbianas específicas podrían tener un impacto más directo en el metabolismo del huésped.

### Diferencias a nivel de orden

En esta sección, analizaremos las diferencias en la composición microbiana a nivel de orden entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%). Utilizaremos el diagrama de barras, los datos de abundancia relativa media y los resultados del modelo binomial negativo para identificar las diferencias significativas y su posible implicación en la pérdida de peso postoperatoria.

El diagrama de barras de la **Figura 22** muestra la abundancia relativa de los diferentes órdenes microbianos presentes en los grupos de pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) el objetivo de pérdida de peso.

FIGURA 22: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE ORDEN



- **Orden *Bacteroidales* y *Oscillospirales*:** Estos órdenes, pertenecientes a la clase *Bacilli* y *Clostridia*, respectivamente, son predominantes en ambos grupos. Las bacterias de estos órdenes están involucradas en procesos fermentativos y de producción de ácidos grasos de cadena corta, que pueden influir en el metabolismo del huésped. Sin embargo, las proporciones observadas no muestran diferencias significativas entre los grupos, lo que sugiere que, a nivel de orden, estas bacterias no son determinantes en el éxito de la pérdida de peso postoperatoria.
- **Orden *Enterobacteriales* (*Vibrionales* y *Xanthomonadales*):** Estos órdenes muestran una mayor abundancia en el grupo que no cumplió el objetivo de

pérdida de peso, lo que podría estar relacionado con la inflamación y la disbiosis, factores que pueden dificultar la pérdida de peso.

- **Orden *Verrucomicrobiales*:** Este orden, perteneciente a la clase *Verrucomicrobiae*, mostró una abundancia ligeramente mayor en el grupo que cumplió con el objetivo de pérdida de peso. Aunque es menos representado en el microbioma intestinal en general, su presencia podría estar asociada con un ambiente intestinal más saludable y una mejor respuesta a la pérdida de peso.

El análisis de abundancia relativa media reveló que órdenes como *Bacteroidales* y *Oscillospirales* dominan en ambos grupos, manteniendo proporciones similares. Las diferencias en la abundancia relativa de otros órdenes, como *Verrucomicrobiales* y *Izemoplasmatales*, no son suficientemente pronunciadas para indicar una variabilidad significativa en la microbiota entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron el objetivo de pérdida de peso.

### Modelo binomial negativo

- **Órdenes con diferencias significativas:**
  - o **Orden *Verrucomicrobiales* ( $p = 0.00982$ ):** Este orden mostró una diferencia significativa en su abundancia entre los dos grupos, siendo más abundante en aquellos que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso. Este resultado sugiere que *Verrucomicrobiales* podría desempeñar un papel en la regulación del metabolismo o la inflamación, lo que facilita la pérdida de peso postoperatoria.
  - o **Orden *Izemoplasmatales* ( $p = 0.0209$ ):** Este orden también mostró una diferencia significativa, lo que sugiere una posible implicación en el éxito en la pérdida de peso.
- **Órdenes con diferencias no significativas:**
  - o La mayoría de los órdenes presentados, como *Bacteroidales* ( $p = 0.4649$ ) y *Enterobacterales* ( $p = 0.61423$ ), no mostraron diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que no hay una variabilidad significativa en su abundancia relativa entre los grupos.

El análisis a nivel de orden revela que, aunque muchos órdenes no muestran diferencias significativas entre los pacientes que cumplen y los que no cumplen el objetivo de pérdida de peso, algunos órdenes como *Verrucomicrobiales* y *Izemoplasmatales* podrían estar más directamente relacionados con el éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estos hallazgos sugieren que estos órdenes pueden desempeñar roles importantes en la regulación del metabolismo y la inflamación, lo que podría contribuir al éxito en la pérdida de peso.

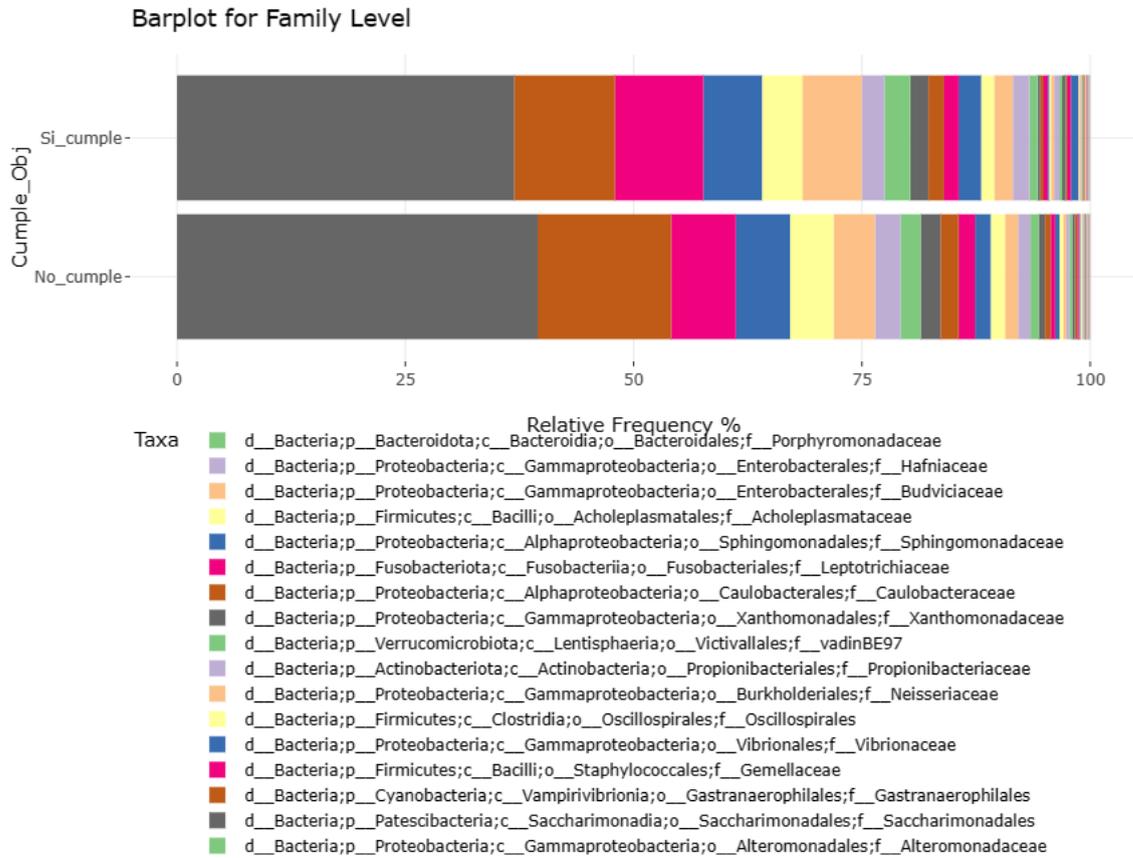
### **Diferencias a nivel de familia**

En esta sección, analizaremos las diferencias en la composición microbiana a nivel de familia entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%). Este análisis es más específico que los anteriores y puede ofrecer una visión más detallada sobre cómo las familias microbianas particulares pueden influir en los resultados postoperatorios. Utilizaremos el diagrama de barras, los datos de abundancia relativa media y los resultados del modelo binomial negativo para identificar las diferencias significativas.

#### **Diagrama de barras de abundancia relativa a nivel de familia (Figura 23)**

- **Familias Predominantes:** Según el análisis de abundancia relativa, las familias más prevalentes en ambos grupos incluyen *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, y *Enterobacteriaceae*. La prevalencia de estas familias varía entre los grupos, con *Bacteroidaceae* y *Ruminococcaceae* mostrando una mayor abundancia relativa en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso.
- **Familia *Enterobacteriaceae*:** Esta familia, perteneciente al filo *Proteobacteria*, muestra una mayor abundancia relativa en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso, lo que sugiere que su presencia podría estar asociada con inflamación y disbiosis, factores que podrían dificultar la pérdida de peso.
- **Familia *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*:** Estas familias, ambas pertenecientes al filo *Firmicutes*, son conocidas por su capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta, beneficiosos para la salud intestinal y el metabolismo. Aunque son prevalentes, pero no presentan diferencias significativas, la distribución entre los grupos sugiere que una mayor presencia de estas familias podría estar relacionada con una mayor efectividad en la pérdida de peso.

FIGURA 23: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE FAMILIA



### Análisis de abundancia relativa media

El análisis de la abundancia relativa media muestra que las familias como *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, y *Ruminococcaceae* dominan en ambos grupos, pero con diferencias en su proporción. Por ejemplo, la familia *Enterobacteriaceae* muestra una tendencia a ser más abundante en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso.

### Modelo binomial negativo

El modelo binomial negativo proporciona una evaluación estadística de la significancia de las diferencias en la abundancia de cada familia microbiana entre los dos grupos.

#### - Familias con diferencias significativas:

- **Familia *Akkermansiaceae* (p = 0.00982):** Mostró una diferencia significativa, con una mayor prevalencia en el grupo que cumplió con el objetivo de pérdida de peso. Esto sugiere que esta familia podría desempeñar un papel beneficioso en la regulación del metabolismo o en la mejora de la salud intestinal, favoreciendo la pérdida de peso.
- **Familia *Gemellaceae* (p = 0.00633):** También presentó diferencias significativas, lo que podría indicar un papel en el éxito en la pérdida de peso.

- **Familia *Saccharimonadaceae* (p = 0.02087)**: Aunque menos abundante, esta familia mostró diferencias significativas, lo que sugiere una posible implicación en la pérdida de peso postoperatoria.
  - **Familia *Marinifilaceae* (p = 0.01614)**: También significativa, esta familia podría estar relacionada con procesos metabólicos específicos que favorecen la pérdida de peso.
- **Familias con diferencias no significativas:**
- Otras familias, como *Enterobacteriaceae* (p = 0.59114) y *Lachnospiraceae* (p = 0.4812), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que sugiere que su influencia en la pérdida de peso no es concluyente a este nivel de análisis.

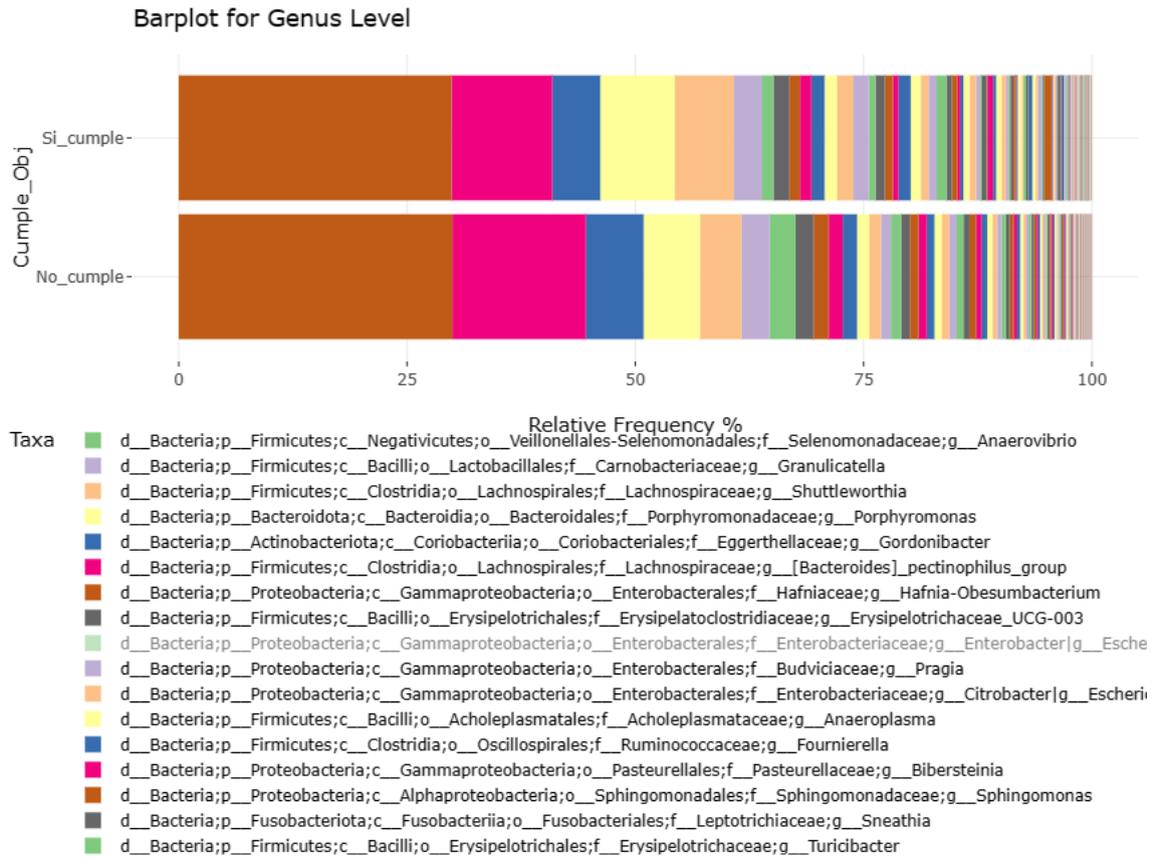
El análisis a nivel de familia revela que ciertas familias, como *Akkermansiaceae*, *Gemellaceae*, *Saccharimonadaceae*, y *Marinifilaceae*, tienen una mayor prevalencia en los pacientes que lograron una pérdida de peso significativa, lo que sugiere un posible papel en el éxito de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. En contraste, aunque algunas familias como *Enterobacteriaceae* y *Lachnospiraceae* son prevalentes, no muestran diferencias significativas entre los grupos, lo que podría indicar que su influencia en la pérdida de peso es menos relevante.

Este análisis destaca la importancia de continuar investigando estas familias microbianas y su papel en el metabolismo postoperatorio. Para un análisis más detallado, sería beneficioso examinar estas diferencias a nivel de género y especie, lo que nos permitiría identificar los taxones específicos relacionados con el éxito en la pérdida de peso postoperatoria.

### ***Diferencias a nivel de género***

El diagrama de barras de la **Figura 24** muestra la abundancia relativa de los diferentes géneros microbianos en los grupos de pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) el objetivo de pérdida de peso. Este análisis permite observar la diversidad microbiana en ambos grupos y cómo ciertas especies pueden estar relacionadas con los resultados obtenidos tras la cirugía bariátrica.

FIGURA 24: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE GÉNERO



- **Géneros predominantes:** La distribución de géneros es diversa, con géneros como *Bacteroides*, *Prevotella*, y *Lachnospiraceae* siendo destacados en la composición microbiana de ambos grupos. Sin embargo, hay variaciones importantes en la abundancia relativa de estos géneros entre los pacientes que alcanzaron y los que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso.
- **Géneros con diferencias significativas:**
  - **Género *Solobacterium* (p = 0.00001):** Este género mostró una diferencia altamente significativa, con una mayor prevalencia en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso. Aunque no es ampliamente estudiado en el contexto de la pérdida de peso, su relación con estados inflamatorios podría influir negativamente en el metabolismo y la eficacia de la pérdida de peso postoperatoria.
  - **Género *Ruminococcus* (p = 0.03932):** Conocido por su capacidad de degradar fibras complejas en ácidos grasos de cadena corta, *Ruminococcus* mostró diferencias significativas, sugiriendo que una mayor presencia de este género podría estar relacionada con un metabolismo más eficiente y una mayor pérdida de peso.
  - **Género *Akkermansia* (p = 0.00982):** Este género es ampliamente reconocido por su papel en la mejora de la salud metabólica y la protección contra la obesidad. La mayor prevalencia de *Akkermansia* en el grupo que

alcanzó el objetivo sugiere un papel clave en la pérdida de peso postoperatoria.

- **Género *Lachnospiraceae* (p = 0.00003)**: Las bacterias de este género son productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta con efectos antiinflamatorios. Su presencia significativa en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso indica su importancia en la modulación de la salud metabólica.
- **Género *Tyzzarella* (p = 0.0)**: Aunque menos conocido, *Tyzzarella* presentó una diferencia significativa en su prevalencia, especialmente en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso, lo que sugiere una posible función en la adaptación metabólica postoperatoria.

### **Análisis de abundancia relativa media**

El análisis de la abundancia relativa media refuerza los hallazgos observados en el diagrama de barras. *Bacteroides* y *Prevotella* son géneros dominantes en ambos grupos, pero presentan diferencias en su proporción que podrían estar vinculadas con la variabilidad en los resultados de pérdida de peso.

### **Modelo binomial negativo**

El modelo binomial negativo ofrece un análisis estadístico detallado de las diferencias en la abundancia de cada género microbiano entre los dos grupos de pacientes. Este modelo confirma que los géneros mencionados anteriormente tienen diferencias significativas que podrían influir directamente en la pérdida de peso.

#### **- Géneros clave identificados:**

- ***Akkermansia***: Su papel protector y promotor de un metabolismo saludable es clave, y su mayor prevalencia en el grupo que cumplió el objetivo de pérdida de peso respalda su relevancia en los resultados postoperatorios.
- ***Solobacterium***: Aunque su relación con la pérdida de peso es menos conocida, su aparición significativa sugiere un posible impacto en el estado inflamatorio y, por ende, en el metabolismo y la pérdida de peso.
- ***Ruminococcus* y *Lachnospiraceae***: Ambos géneros están involucrados en la producción de butirato y en la regulación del metabolismo intestinal, lo que podría explicar su asociación positiva con la pérdida de peso efectiva.

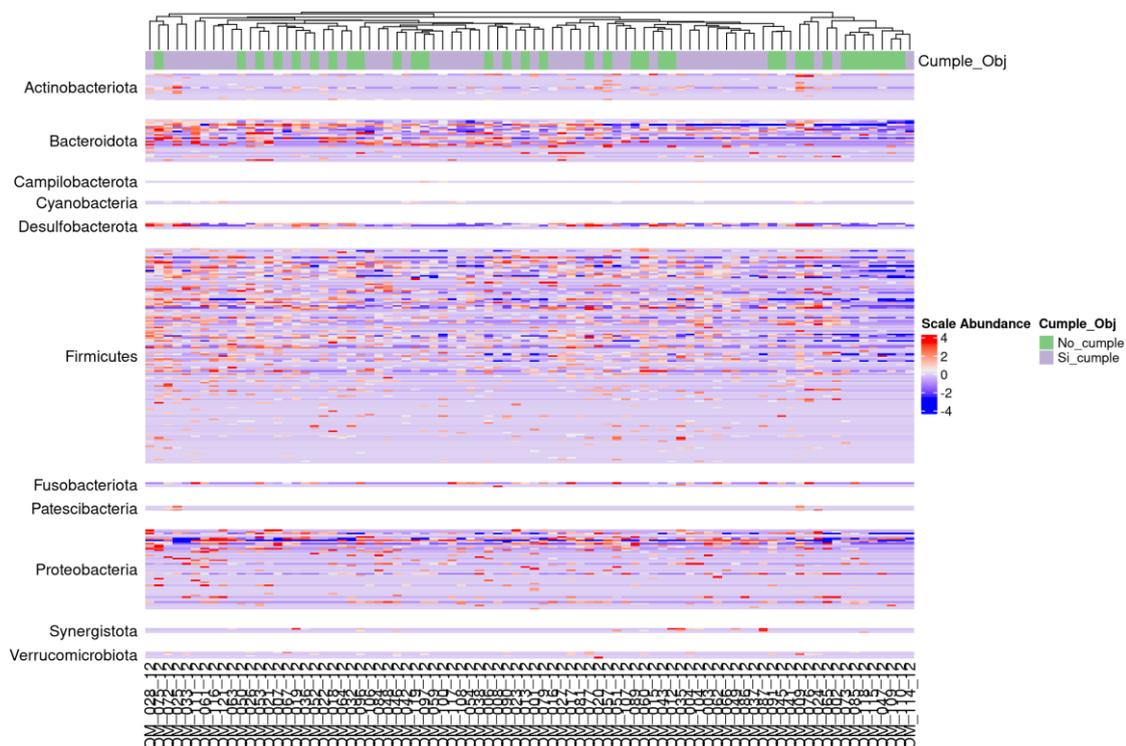
El análisis taxonómico a nivel de género resalta la importancia de ciertos géneros microbianos en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. *Akkermansia*, *Ruminococcus*, y *Lachnospiraceae* son especialmente relevantes debido a su relación con la salud metabólica y la producción de metabolitos beneficiosos. Estos hallazgos sugieren que estrategias dirigidas a aumentar la prevalencia de estos géneros podrían mejorar los resultados de la cirugía bariátrica.

Además, la identificación de géneros como *Solobacterium* en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso sugiere que podrían estar implicado en respuestas inflamatorias que afectan negativamente al metabolismo, lo que subraya la necesidad de un enfoque más personalizado en el manejo postoperatorio de estos pacientes.

### Mapa de calor – nivel género (Figura 25)

Para complementar y profundizar en el análisis de las diferencias microbianas, se ha generado un mapa de calor que representa la abundancia estandarizada de los géneros microbianos en los grupos que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) con el objetivo de pérdida de peso. Este mapa de calor proporciona una visualización general de la distribución de las abundancias, y además agrupa las muestras según su perfil microbiano, mostrando patrones y agrupaciones relevantes.

FIGURA 25: MAPA DE CALOR A NIVEL DE GÉNERO



### - DESCRIPCIÓN GENERAL

El mapa de calor presentado ilustra la abundancia estandarizada de diversos géneros microbianos en los pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) con el objetivo de pérdida de peso postoperatorio (% PTP > 34.2%). En este gráfico, los géneros microbianos están representados en las filas, mientras que los pacientes están representados en las columnas. El uso de una escala cromática (de azul a rojo) facilita la identificación de géneros con alta o baja abundancia relativa en las diferentes muestras.

## - AGRUPACIÓN DE MUESTRAS

El dendrograma que acompaña al mapa de calor organiza las muestras según su similitud en la abundancia de géneros. Esta agrupación es útil para identificar patrones y posibles subgrupos dentro de las muestras. Por ejemplo, algunas muestras de pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso pueden agruparse, lo que sugiere un perfil microbiano común que podría estar asociado con el éxito en la cirugía bariátrica.

## - ANÁLISIS DE DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS

- **Géneros predominantes en el grupo “Si\_cumple”:** Se observa que ciertos géneros, como *Akkermansia* y *Ruminococcus*, muestran una mayor abundancia (indicada por el color rojo) en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Estos géneros han sido asociados previamente con un metabolismo saludable y la capacidad de modulación de la respuesta inflamatoria, lo cual podría explicar su predominancia en este grupo.
- **Géneros predominantes en el grupo “No\_cumple”:** En contraste, otros géneros como *Enterobacter* y *Escherichia-Shigella* parecen tener una mayor presencia en los pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso, lo cual podría estar relacionado con un perfil microbiano menos favorable para la regulación metabólica.
- **Comparación general de abundancias:** El mapa de calor revela que las muestras de pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso tienden a tener un perfil microbiano más diverso y equilibrado en comparación con aquellas que no lo lograron. Este hallazgo es coherente con la literatura, que sugiere que una mayor diversidad microbiana puede estar relacionada con mejores resultados metabólicos post-cirugía bariátrica.

## - IMPLICACIONES DEL ANÁLISIS

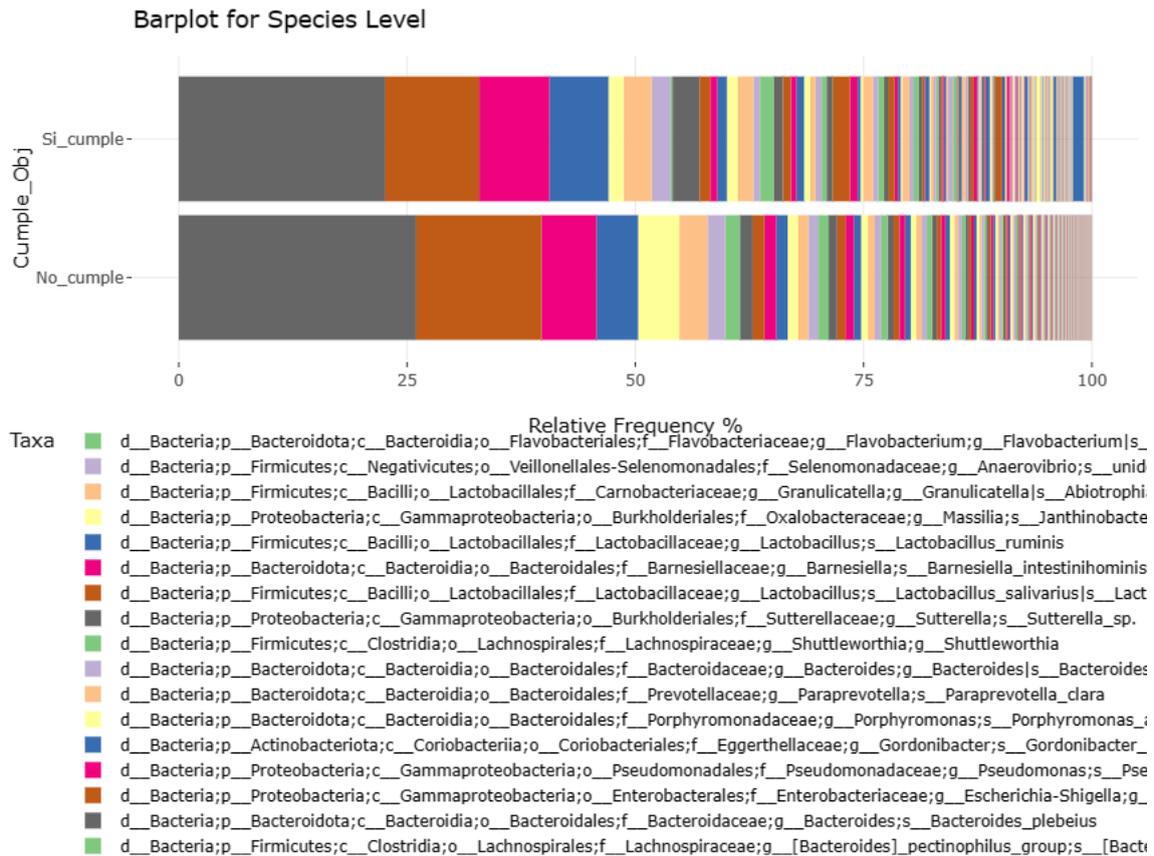
El análisis de este mapa de calor sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la eficacia de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Los géneros que mostraron diferencias significativas en su abundancia entre los grupos podrían servir como biomarcadores potenciales para predecir el éxito en la pérdida de peso. Además, estos resultados abren la puerta a intervenciones dirigidas que modifiquen la microbiota intestinal para mejorar los resultados postoperatorios.

Este análisis detallado del mapa de calor, junto con los datos de abundancia relativa y el análisis binomial negativo previamente discutido, proporciona una visión comprensiva de cómo los cambios en la microbiota intestinal están asociados con el éxito de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso.

## Diferencias a nivel de especie

El diagrama de barras de la **Figura 26** muestra la abundancia relativa de las diferentes especies microbianas en los grupos de pacientes que cumplieron (Si\_cumple) y no cumplieron (No\_cumple) el objetivo de pérdida de peso. Este análisis permite observar la diversidad microbiana en ambos grupos y cómo ciertas especies pueden estar relacionadas con los resultados obtenidos tras la cirugía bariátrica.

FIGURA 26: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE ESPECIE



**Especies predominantes:** La distribución de especies es diversa, con varias especies dentro de géneros como *Bacteroides*, *Prevotella*, y *Lachnospiraceae* siendo destacadas en la composición microbiana de ambos grupos. Sin embargo, hay variaciones importantes en la abundancia relativa de estas especies entre los pacientes que alcanzaron y los que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso.

- **Especie *Akkermansia muciniphila* (p = 0.00982):** Esta especie mostró diferencias significativas en su prevalencia entre los grupos. *Akkermansia muciniphila* es conocida por su papel en la mejora de la salud metabólica y la protección contra la obesidad. Su mayor prevalencia en el grupo que alcanzó el objetivo sugiere que esta especie juega un papel crucial en la pérdida de peso postoperatoria, posiblemente debido a su capacidad para mejorar la integridad de la mucosa intestinal y modular el metabolismo energético.
- **Especie *Roseburia faecis* (p = 0.00192):** *Roseburia faecis* es un productor importante de butirato, un ácido graso de cadena corta con efectos

antiinflamatorios que promueve la salud intestinal. La mayor presencia de esta especie en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso indica su posible influencia en la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la inflamación, factores clave para el éxito en la pérdida de peso.

- **Especie *Bifidobacterium adolescentis* (p = 0.00002):** Conocida por su implicación en el metabolismo de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, *Bifidobacterium adolescentis* mostró diferencias significativas en su prevalencia. Su asociación con la salud metabólica sugiere que una mayor abundancia de esta especie podría estar relacionada con un mejor control del peso y una mayor eficacia en la pérdida de peso tras la cirugía.
- **Especie *Alistipes obesi* (p = 0.01201):** Esta especie ha sido relacionada con la obesidad y otras condiciones metabólicas. Su nombre, *Alistipes obesi*, refleja su vinculación con estados de obesidad. Su prevalencia diferencial sugiere una posible asociación con respuestas metabólicas desfavorables, especialmente en pacientes que no lograron el objetivo de pérdida de peso.
- **Especie *Phascolarctobacterium faecium* (p = 0.00535):** Esta especie se asocia con la producción de propionato, un ácido graso de cadena corta que tiene beneficios metabólicos. La mayor prevalencia de *Phascolarctobacterium faecium* en pacientes que alcanzaron el objetivo de pérdida de peso sugiere su rol en la regulación de la energía y el metabolismo de carbohidratos, contribuyendo así a la pérdida de peso efectiva.
- **Especie *Mitsuokella multacida* (p = 0.00174):** *Mitsuokella multacida* es una especie menos estudiada, pero su presencia significativa en el grupo que cumplió el objetivo de pérdida de peso podría indicar un rol en la fermentación de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que puede influir positivamente en el metabolismo energético y la pérdida de peso.
- **Especie *Odoribacter splanchnicus* (p = 0.0009):** *Odoribacter splanchnicus* es conocida por su capacidad para producir propionato, un ácido graso de cadena corta asociado con beneficios metabólicos, incluyendo la regulación de la glucosa y la reducción de la inflamación. Su mayor presencia en los pacientes que alcanzaron el objetivo de pérdida de peso sugiere un papel beneficioso en la modulación del metabolismo.
- **Especie *Dialister succinatiphilus* (p = 0.00004):** Esta especie ha sido vinculada con la producción de succinato, un metabolito que puede tener efectos sobre la sensibilidad a la insulina. La mayor prevalencia de *Dialister succinatiphilus* en el grupo que no cumplió el objetivo podría indicar un papel en la alteración del metabolismo que favorece la retención de peso.
- **Especie *Lachnoclostridium bolteae* (p = 0.02265):** *Lachnoclostridium bolteae* ha sido asociada con trastornos metabólicos, y su presencia significativa en el grupo que no cumplió el objetivo sugiere que podría estar vinculada con procesos inflamatorios o disbiosis que dificultan la pérdida de peso.
- **Especie *Bacteroides stercoris* (p = 0.03026):** *Bacteroides stercoris* es parte de un género bien conocido por su papel en el metabolismo energético. La diferencia significativa en su prevalencia entre los grupos sugiere que podría estar involucrada en la modulación de la absorción de nutrientes y la regulación del metabolismo, factores que afectan directamente la pérdida de peso.
- **Especie *Fusobacterium varium* (p = 0.04634):** *Fusobacterium varium* ha sido asociada con inflamación intestinal y disbiosis en varias condiciones metabólicas.

Su mayor prevalencia en el grupo que no cumplió el objetivo sugiere una posible contribución a la inflamación crónica y disfunción metabólica, lo que podría impedir la pérdida de peso.

- **Especie *Alistipes finegoldii* ( $p = 0.00143$ ):** Esta especie, aunque menos conocida, ha sido relacionada con la obesidad y otros trastornos metabólicos. La diferencia en su prevalencia sugiere una posible influencia en la modulación del metabolismo y la respuesta inflamatoria, lo que podría afectar los resultados de la pérdida de peso.
- **Especie *Lachnospiraceae* ( $p = 0.02456$ ):** Las bacterias de esta familia son productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta con efectos antiinflamatorios. Su presencia significativa en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso indica su importancia en la modulación de la salud metabólica.

## ANÁLISIS DE ABUNDANCIA RELATIVA MEDIA

El análisis de la abundancia relativa media refuerza los hallazgos observados en el diagrama de barras. *Bacteroides* y *Prevotella* son géneros dominantes en ambos grupos, pero la diferencia en la proporción de ciertas especies dentro de estos géneros, como *Bacteroides uniformis* y *Prevotella copri*, podría estar vinculada a la variabilidad en los resultados de pérdida de peso.

## MODELO BINOMIAL NEGATIVO

El modelo binomial negativo ofrece un análisis estadístico detallado de las diferencias en la abundancia de cada especie microbiana entre los dos grupos de pacientes. Este modelo confirma que las especies mencionadas anteriormente tienen diferencias significativas que podrían influir directamente en la pérdida de peso.

### Especies clave identificadas:

- ***Akkermansia muciniphila*:** Su papel en la protección contra la obesidad y la promoción de un metabolismo saludable es clave, y su mayor prevalencia en el grupo que cumplió el objetivo de pérdida de peso respalda su relevancia en los resultados postoperatorios.
- ***Roseburia faecis*:** Productor de butirato, un compuesto antiinflamatorio importante para la salud intestinal y la pérdida de peso efectiva.
- ***Bifidobacterium adolescentis*:** Relacionado con el metabolismo de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, contribuye al control del peso.
- ***Alistipes obesi*:** Su relación con la obesidad sugiere que su abundancia puede influir negativamente en la pérdida de peso.
- ***Phascolarctobacterium faecium*:** Asociado con beneficios metabólicos, su presencia podría favorecer la pérdida de peso a través de la regulación del metabolismo energético.
- ***Mitsuokella multacida*:** Podría desempeñar un papel en la fermentación de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, influyendo positivamente en el metabolismo.

- **Odoribacter splanchnicus:** Su producción de propionato sugiere un rol importante en la regulación de la glucosa y la reducción de la inflamación, factores que pueden contribuir a la pérdida de peso exitosa. Su mayor prevalencia en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso refuerza su posible papel beneficioso en la modulación del metabolismo.
- **Dialister succinatiphilus:** Aunque generalmente se asocia con la producción de succinato, un metabolito que puede tener efectos mixtos sobre el metabolismo, su mayor prevalencia en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso podría indicar su participación en un metabolismo menos eficiente o en procesos inflamatorios que afectan la pérdida de peso.
- **Lachnoclostridium bolteae:** Esta especie está asociada con trastornos metabólicos y su mayor presencia en el grupo que no cumplió el objetivo podría estar vinculada con disbiosis o inflamación crónica que dificultan la pérdida de peso.
- **Bacteroides stercoris:** Esta especie del género *Bacteroides* juega un papel crucial en el metabolismo energético. Las diferencias en su abundancia entre los grupos sugieren que podría estar modulando la absorción de nutrientes y la regulación del metabolismo, afectando la eficacia de la pérdida de peso.
- **Fusobacterium varium:** Relacionada con la inflamación intestinal y la disbiosis, esta especie mostró una mayor prevalencia en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso, sugiriendo un posible impacto negativo en el metabolismo y en la pérdida de peso debido a la inflamación crónica que puede causar.
- **Ruminococcus:** Esta especie es clave en la degradación de fibras complejas y en la producción de butirato, un compuesto que apoya la salud intestinal y metabólica. Su mayor presencia en los individuos que lograron el objetivo de pérdida de peso sugiere una posible ventaja metabólica facilitada por la producción de ácidos grasos de cadena corta.
- **Alistipes finegoldii:** Aunque su función específica en la obesidad no está completamente esclarecida, su presencia significativa sugiere que podría influir en el metabolismo de una manera que afecta la pérdida de peso, potencialmente contribuyendo a un estado proinflamatorio o metabólicamente desfavorable.
- **Lachnospiraceae spp.:** Esta familia incluye varias especies productoras de butirato, las cuales son cruciales para la salud intestinal y la regulación del metabolismo. La presencia significativa de estas bacterias en pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso indica su importancia en mantener un equilibrio metabólico favorable.

El análisis taxonómico a nivel de especie subraya la importancia de ciertos microorganismos en la pérdida de peso postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Las especies *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia faecis*, y *Bifidobacterium adolescentis* destacan como especies clave asociadas con un metabolismo saludable y la eficacia en la pérdida de peso, probablemente debido a su rol en la producción de ácidos grasos de cadena corta y la modulación de la inflamación.

Por otro lado, especies como *Dialister succinatiphilus*, *Lachnoclostridium bolteae*, y *Fusobacterium varium* están más presentes en aquellos que no lograron el objetivo de

pérdida de peso, lo que sugiere que podrían estar involucradas en procesos que dificultan el éxito postoperatorio, como la disbiosis o la inflamación crónica.

Estos hallazgos resaltan la complejidad del microbioma intestinal y su influencia en el éxito de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica, sugiriendo que una intervención dirigida a modificar la composición microbiana podría ser beneficiosa para mejorar los resultados clínicos.

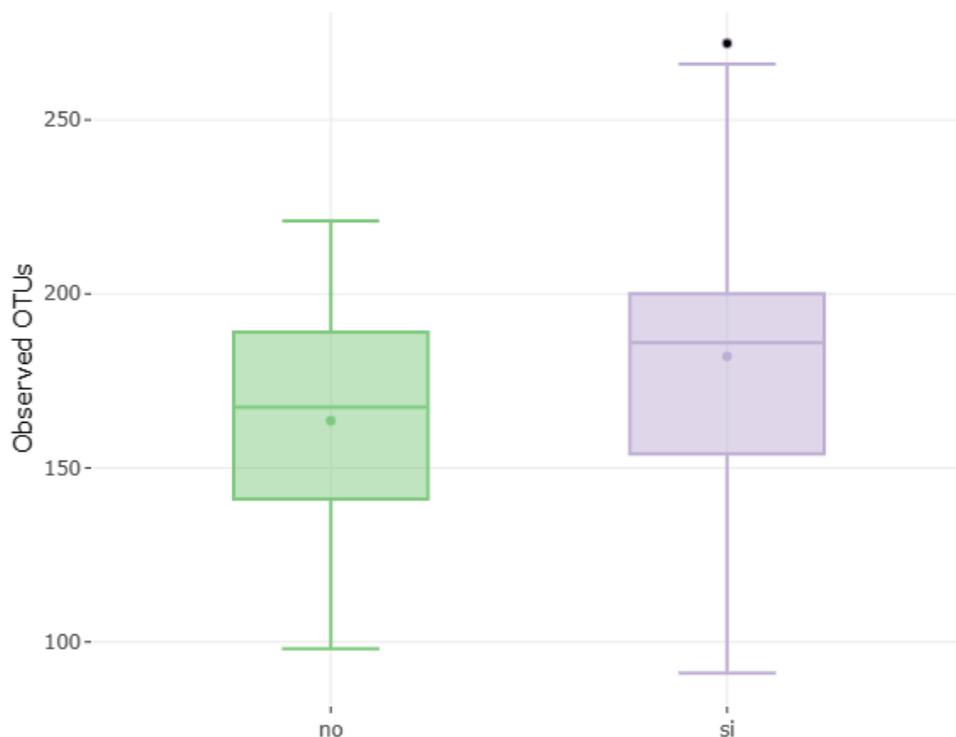
## 5: Microbiota intestinal preoperatoria como biomarcador pronóstico de respuesta a la cirugía.

La cirugía bariátrica ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la obesidad mórbida, no solo por su impacto en la pérdida de peso, sino también por las alteraciones que induce en la microbiota intestinal. diversos estudios han sugerido que la composición y diversidad de la microbiota intestinal pueden influir en la eficacia de la pérdida de peso postoperatoria, lo que plantea la posibilidad de utilizarla como un biomarcador predictivo. este análisis se centrará en examinar los cambios en el perfil de la microbiota intestinal basal y su relación con los resultados anuales de pérdida de peso, con el objetivo de evaluar si estas alteraciones microbianas pueden predecir el éxito o fracaso en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

### 5.1 DIVERSIDAD ALFA: DIVERSIDAD DENTRO DE LA MUESTRA

La diversidad alfa es una medida que refleja la variedad de especies microbianas presentes en una muestra determinada. La **Figura 27** muestra la comparación de los OTUs de las muestras tomadas durante la etapa preoperatoria (basales) observados entre los dos grupos experimentales: aquellos pacientes que experimentaron un % PTP > 34.2% (si) y aquellos que no lograron dicha pérdida (no) tras la cirugía bariátrica.

FIGURA 27: DIAGRAMA DE CAJAS QUE REPRESENTA LOS OTUs DE MUESTRAS PREOPERATORIAS (BASALES) CON RELACIÓN AL OBJETIVO DEL PTP > 34.2 %



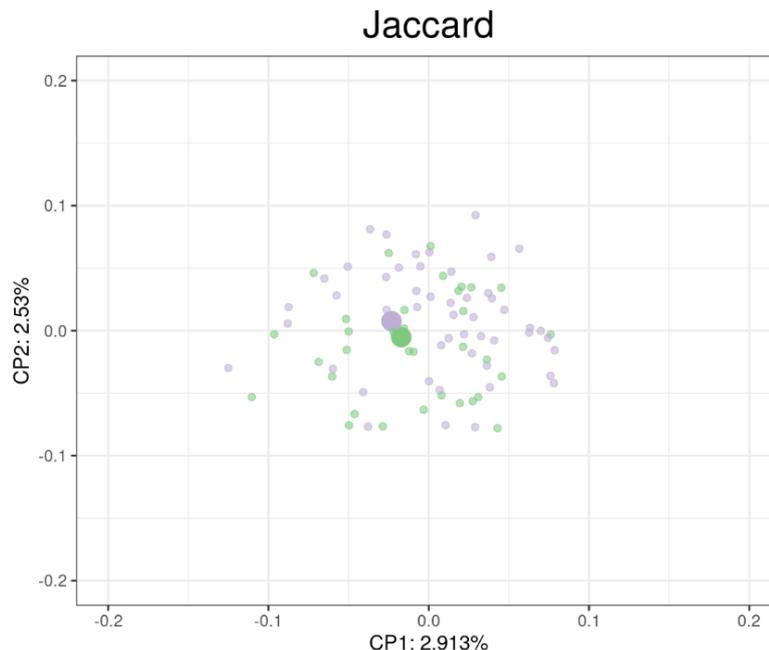
Los pacientes que no experimentaron un % PTP > 34.2% presentaron una mediana de OTUs observados en torno a 160, con un rango intercuartil (IQR) que va desde aproximadamente 140 hasta 180 OTUs. Esto indica una diversidad alfa moderada en este grupo. En contraste, los pacientes que sí experimentaron ese % PTP mostraron una mediana de OTUs observados cercana a 190, con un IQR que varía desde aproximadamente 150 hasta más de 200 OTUs. Este grupo presentó una mayor diversidad alfa, reflejada en un rango más amplio de OTUs observados.

La comparación entre ambos grupos sugiere que los pacientes que tuvieron una mayor pérdida de peso después de la cirugía bariátrica presentaban una mayor diversidad alfa en su microbiota intestinal a nivel basal, en comparación con aquellos que no experimentaron dicha pérdida, aunque al realizar el análisis estadístico las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Este hallazgo podría ser relevante para entender la relación entre la diversidad microbiana y la pérdida de peso, aunque se necesitarían análisis adicionales para determinar la significancia estadística y la relevancia clínica de estos resultados.

## 5.2 DIVERSIDAD BETA: DIVERSIDAD ENTRE MUESTRAS

### **Gráfico Jaccard (Figura 28)**

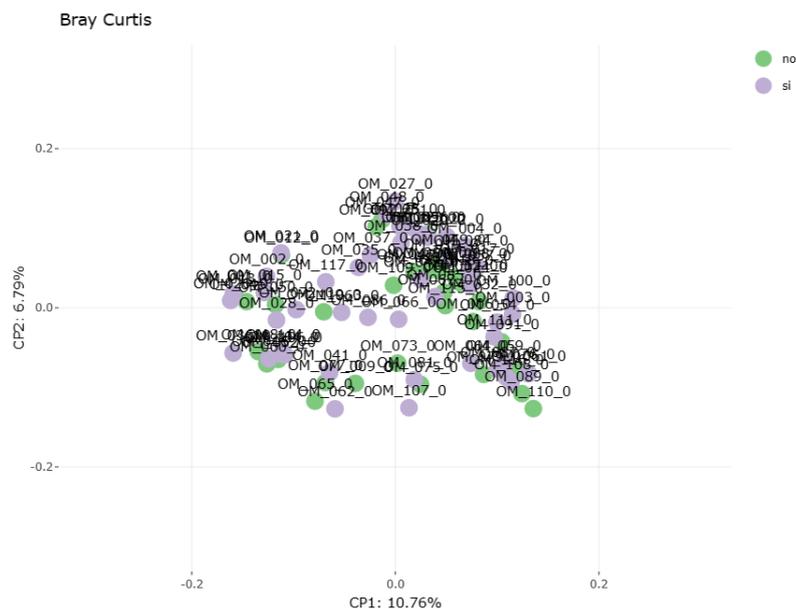
FIGURA 28: PCoA BASADO EN JACCARD



El gráfico sugiere que no hay una clara separación o agrupación entre los dos grupos en base al índice de Jaccard. Esto indica que, a nivel de presencia/ausencia de OTUs, la composición de la microbiota no difiere sustancialmente entre los pacientes que experimentaron el % PTP objetivo y los que no. La falta de diferenciación clara sugiere que la diversidad beta basada en la presencia o ausencia de OTUs no es un fuerte predictor de pérdida de peso en este contexto específico.

## Gráfico Bray-Curtis (Figura 29)

FIGURA 29: PCoA BASADO EN BRAY-CURTIS



Similar al gráfico de Jaccard, el gráfico de Bray-Curtis muestra una mezcla de los puntos correspondientes a los dos grupos, sin una separación evidente. Esto indica que las diferencias en la abundancia relativa de OTUs tampoco muestran una clara asociación con la pérdida de peso. La ausencia de agrupaciones distintivas en el gráfico de Bray-Curtis sugiere que las diferencias en la abundancia relativa de la microbiota intestinal no se correlacionan significativamente con la pérdida de peso post-cirugía bariátrica en los pacientes analizados.

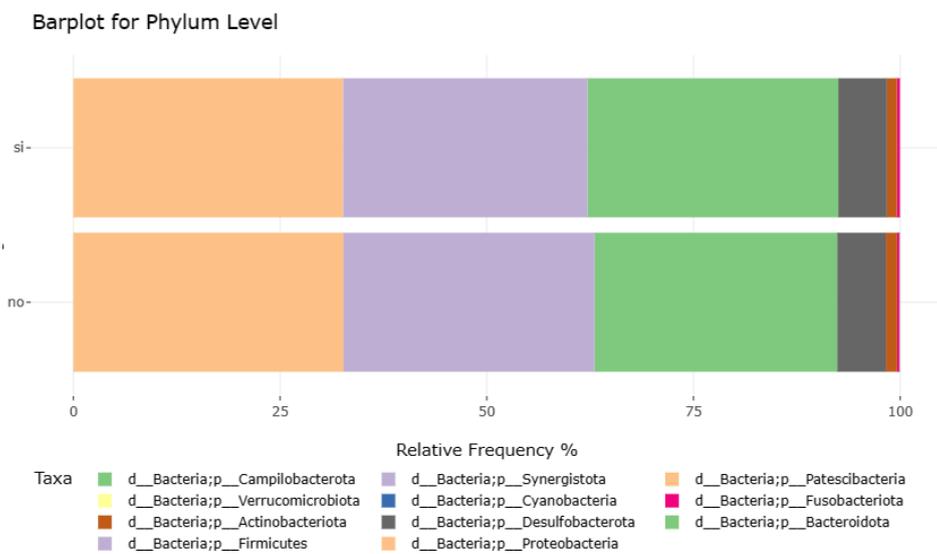
Los análisis de la diversidad beta mediante los índices de Jaccard y Bray-Curtis indican que no existen diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes que experimentaron un % PTP > 34.2 y aquellos que no. Esto sugiere que, en este estudio, la diversidad beta de la microbiota no puede ser utilizada como un biomarcador predictivo de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Sin embargo, es importante considerar que estos resultados deben interpretarse en el contexto de otros factores biológicos y clínicos que también influyen en la pérdida de peso.

### 5.3 ANÁLISIS TAXONÓMICO

#### **Diferencias a nivel de filo**

El gráfico de barras (**Figura 30**) muestra la distribución relativa de diferentes filos bacterianos en los dos grupos. Los filos más destacados en ambos grupos incluyen **Firmicutes**, **Bacteroidota**, y **Proteobacteria**, que son comunes en la microbiota intestinal humana. Sin embargo, en la muestra seleccionada, no existen diferencias significativas en la abundancia relativa de estos filos entre los grupos que cumplen o no con el objetivo de % PTP.

FIGURA 30: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE FILO

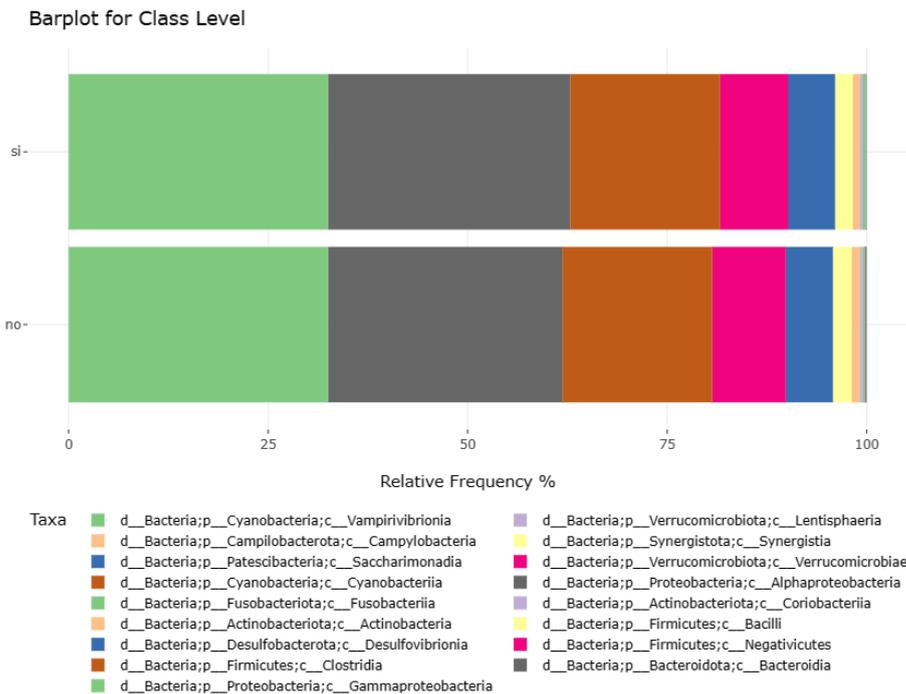


Dado que no se han encontrado diferencias significativas en el nivel de filo entre los grupos que cumplen o no con el objetivo de % PTP, podemos concluir que, en este nivel taxonómico, la composición general de la microbiota intestinal no parece estar asociada con el éxito en la pérdida de peso a largo plazo tras la cirugía bariátrica. Este hallazgo sugiere que es necesario un análisis más detallado en niveles taxonómicos inferiores para identificar diferencias que puedan servir como potenciales biomarcadores predictivos de la pérdida de peso postoperatoria.

#### **Diferencias a nivel de clase**

En el análisis a nivel de clase, observamos la distribución de las diferentes clases bacterianas en los grupos de pacientes que cumplen con el objetivo de pérdida de peso y los que no lo cumplen. A continuación, se comentarán las observaciones relevantes basadas en el gráfico (**Figura 31**) y el análisis estadístico realizado.

FIGURA 31: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE CLASE.



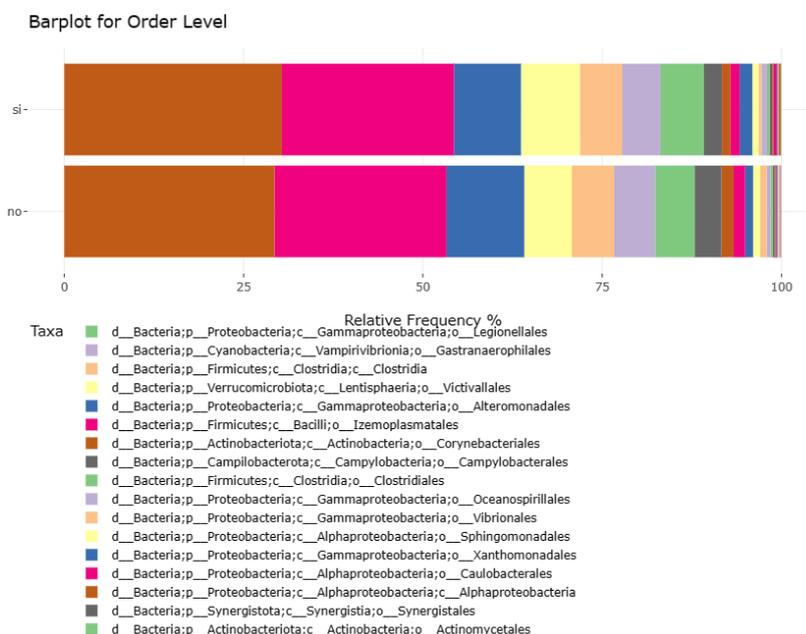
Se observó que la abundancia relativa media de **Negativicutes** es mayor en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%). Esto sugiere que una mayor abundancia de esta clase podría estar asociada con una menor efectividad en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. La abundancia relativa media de **Alphaproteobacteria** fue ligeramente mayor en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso, aunque esta diferencia es pequeña, es estadísticamente significativa y podría indicar una asociación entre la presencia de **Alphaproteobacteria** y una menor pérdida de peso.

El análisis a nivel de clase muestra que las clases **Negativicutes** y **Alphaproteobacteria** presentan diferencias significativas en su abundancia relativa entre los grupos con diferentes resultados de pérdida de peso. Estas diferencias sugieren que una mayor abundancia de estas clases podría estar relacionada con un menor éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Para el resto de las clases, no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que no parecen tener una influencia directa o significativa en los resultados de pérdida de peso en este contexto.

### **Diferencias a nivel de orden**

Al analizar el nivel de orden en la microbiota intestinal de pacientes con diferentes resultados en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (**Figura 32**), se encontraron diferencias significativas en algunos grupos taxonómicos. A continuación, se destacan aquellos órdenes que mostraron diferencias estadísticamente significativas según el análisis del modelo binomial negativo:

FIGURA 32: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE ORDEN



**Orden Veillonellales-Selenomonadales ( $p=0.00000$ ):**

- Este orden, perteneciente a la clase Negativicutes dentro del filo Firmicutes, mostró diferencias significativas. Sin embargo, no se observó una clara tendencia en la abundancia relativa media entre los grupos con éxito en la pérdida de peso y aquellos que no lo alcanzaron, ya que ambos grupos presentaron abundancias relativamente similares. Esto sugiere que, aunque hay una diferencia significativa, la magnitud de esta diferencia no es marcadamente pronunciada en términos de abundancia relativa.

**Orden Peptostreptococcales-Tissierellales ( $p=0.00773$ ):**

- Pertenece a la clase Clostridia, y se observó una diferencia significativa entre los grupos. Este orden mostró una mayor abundancia relativa en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso (PTP > 34.2%), lo que podría indicar una asociación con la eficacia de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso.

**Orden Erysipelotrichales ( $p=0.01989$ ):**

- Perteneciente a la clase Bacilli, este orden mostró una diferencia significativa, con una mayor abundancia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Esto sugiere que Erysipelotrichales podría estar asociado con una mejor respuesta en términos de pérdida de peso tras la cirugía.

**Orden Staphylococcales ( $p=0.00513$ ):**

- También dentro de la clase Bacilli, mostró una diferencia significativa con una mayor abundancia en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso.

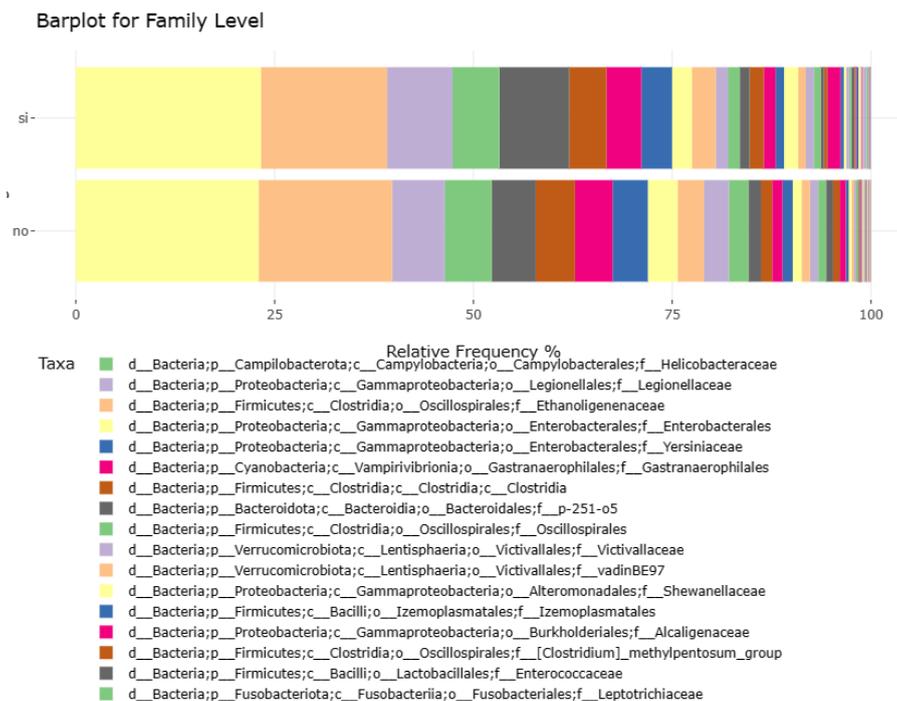
Esto podría indicar una asociación negativa de este orden con la efectividad de la pérdida de peso postoperatoria.

En resumen, los resultados del análisis del nivel de orden indican que ciertos grupos taxonómicos, como Veillonellales-Selenomonadales, Peptostreptococcales-Tissierellales, Erysipelotrichales, y Staphylococcales, podrían desempeñar un papel en los diferentes resultados de pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estos hallazgos sugieren que la composición microbiana intestinal, a nivel de orden, podría tener implicaciones en la respuesta al tratamiento quirúrgico de la obesidad, destacando la necesidad de una mayor investigación en esta área para entender mejor estos mecanismos.

### Diferencias a nivel de familia

Las diferentes familias se encuentran representadas mediante un diagrama de barras en la **Figura 33**. A nivel estadístico encontramos las siguientes diferencias entre grupos:

FIGURA 33: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE FAMILIA



**Familia Peptostreptococcaceae (p=0.0077):** Esta familia mostró una mayor abundancia en los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso. La familia Peptostreptococcaceae ha sido asociada con procesos inflamatorios y metabólicos, lo que podría explicar su relevancia en la eficacia de la cirugía bariátrica.

**Familia Erysipelotrichaceae (p=0.0198):** La familia Erysipelotrichaceae fue más abundante en los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso. Dado que Erysipelotrichaceae está vinculada con el metabolismo energético y la inflamación, su mayor presencia podría estar relacionada con un mejor control del peso tras la cirugía.

**Familia Staphylococcaceae (p=0.0051):** Esta familia mostró una mayor abundancia en el grupo de pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso. La mayor presencia de Staphylococcaceae podría estar asociada con efectos negativos en el metabolismo, lo que sugiere un impacto desfavorable en la pérdida de peso.

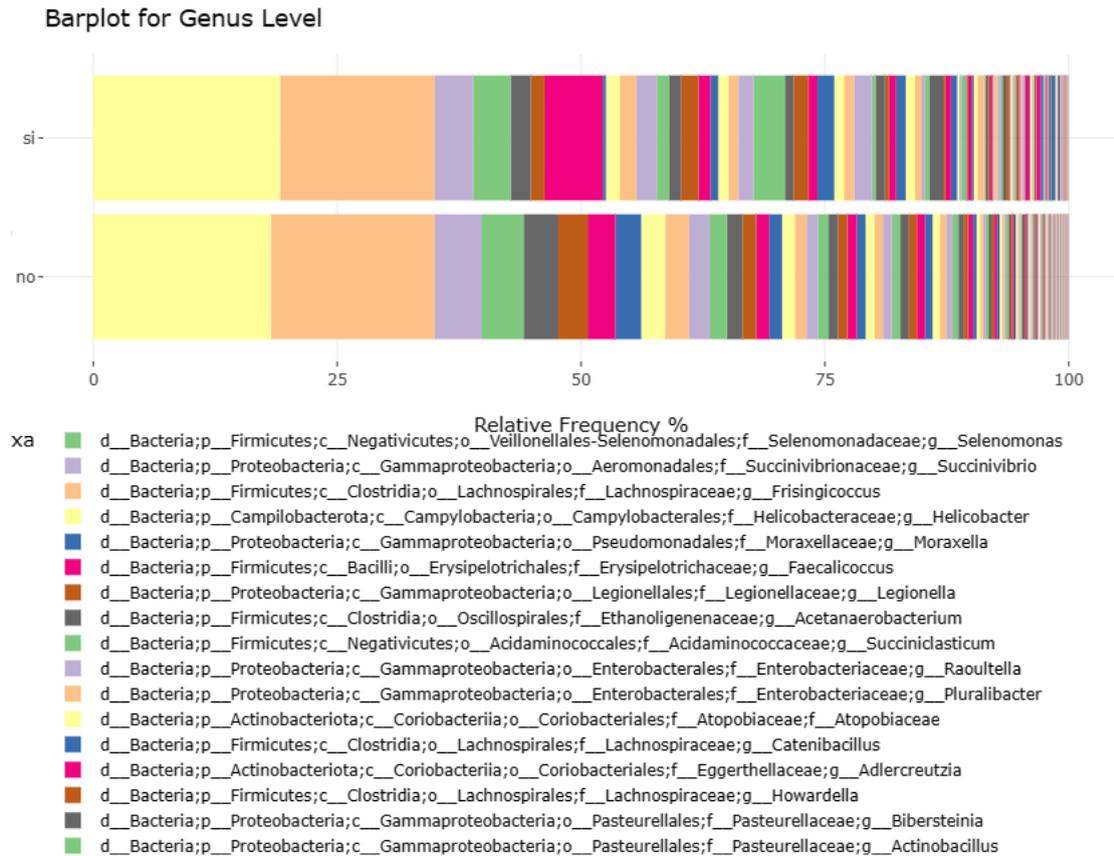
**Familia Ruminococcaceae (p=0.0012):** La familia Ruminococcaceae mostró diferencias significativas en favor de los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso. Ruminococcaceae está involucrada en la degradación de fibra y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo cual es beneficioso para la salud metabólica y podría contribuir a un mayor éxito en la pérdida de peso.

El análisis a nivel de familia revela que ciertas familias bacterianas están significativamente relacionadas con el éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estas familias podrían desempeñar roles cruciales en el metabolismo y la inflamación, influenciando directamente los resultados postoperatorios y potencialmente sirviendo como biomarcadores para predecir la eficacia de la intervención quirúrgica.

### ***Diferencias a nivel de género***

En este análisis a nivel de género, se evaluaron diferencias significativas entre pacientes que lograron una pérdida de peso adecuada (definida como un porcentaje de pérdida de peso total > 34.2% a los 12 meses post-cirugía bariátrica) y aquellos que no lograron alcanzar este umbral. Se utilizó un modelo binomial negativo para identificar diferencias estadísticamente significativas en la abundancia relativa de diversos géneros bacterianos. Seguidamente encontramos la representación de los diferentes géneros microbianos mediante un diagrama de barras (**Figura 34**).

FIGURA 34: DIAGRAMA DE BARRAS DE ABUNDANCIA RELATIVA A NIVEL DE GÉNERO



***Lactobacillus* ( $p = 0.01004$ ):** La mayor abundancia de *Lactobacillus* en el grupo que no cumplió sugiere que este género podría estar relacionado con una menor eficacia en la pérdida de peso.

***Butyrivibrio* ( $p = 0.0436$ ):** Una mayor abundancia de *Butyrivibrio* en el grupo que logró la pérdida de peso puede indicar una relación beneficiosa de este género con el control del peso.

***Faecalibacterium* ( $p = 0.01087$ ):** La mayor presencia de *Faecalibacterium* en el grupo exitoso podría sugerir un rol positivo en la regulación del peso corporal.

***Butyricoccus* ( $p = 0.0095$ ):** Una mayor abundancia de *Butyricoccus* en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso sugiere una posible influencia positiva en la pérdida de peso.

***Parabacteroides* ( $p = 0.04168$ ):** La mayor abundancia de *Parabacteroides* en el grupo exitoso sugiere una posible relación con la pérdida de peso. Este género se ha asociado con la producción de ácidos grasos de cadena corta, que pueden contribuir a un metabolismo más eficiente y a la reducción de la inflamación, ambos factores importantes en la pérdida de peso.

***Romboutsia* ( $p = 0.00156$ ):** *Romboutsia* está implicado en la fermentación de carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que puede ser beneficioso para la

regulación del peso corporal. Su mayor abundancia en el grupo exitoso refuerza esta posible relación con la pérdida de peso.

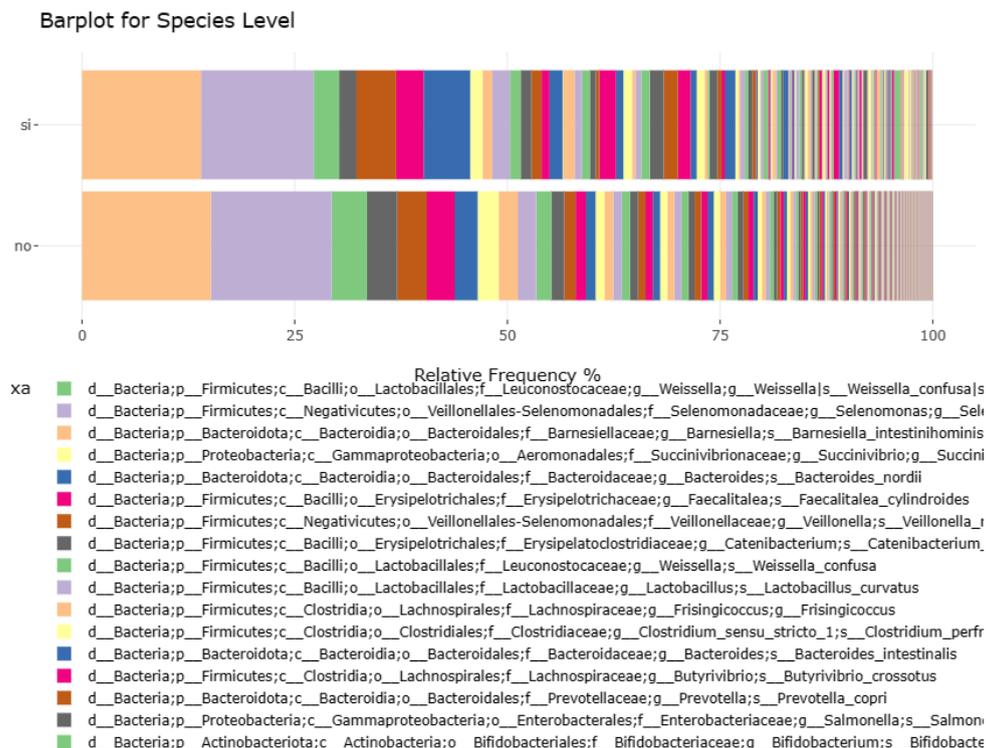
Estos géneros, que mostraron diferencias significativas en el análisis binomial negativo, subrayan la importancia de la microbiota intestinal en la regulación del peso corporal y el éxito de la cirugía bariátrica. Sus funciones relacionadas con la fermentación de fibras, producción de butirato, y modulación de la inflamación destacan su potencial como biomarcadores y objetivos para intervenciones terapéuticas en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Estos hallazgos sugieren que un análisis detallado de la composición microbiana a nivel de género podría ser útil para predecir y mejorar los resultados postoperatorios, personalizando las intervenciones dietéticas y probióticas para optimizar la pérdida de peso y la salud metabólica a largo plazo.

### Diferencias a nivel de especie

Por último, las especies microbianas, representadas en el siguiente diagrama de barras (**Figura 35**), muestran los siguientes cambios significativos:

Figura 35: Diagrama de barras de abundancia relativa a nivel de género



***Parabacteroides merdae* (p = 0.043):** se ha asociado con una microbiota sana y equilibrada. algunos estudios sugieren que podría estar relacionado con una menor inflamación sistémica, lo que podría ser beneficioso en el contexto de la obesidad y la pérdida de peso. es más abundante en el grupo que cumple con la pérdida de peso (%PTP > 34.2). esto podría indicar una posible relación beneficiosa con la pérdida de peso, posiblemente a través de la modulación de la inflamación

***Bacteroides fragilis* (p = 0.0022):** es una bacteria común en el intestino humano y se ha estudiado por su capacidad de modular el sistema inmune y mantener la homeostasis intestinal. es más abundante en el grupo que no cumple con la pérdida de peso (%PTP ≤ 34.2). aunque generalmente se considera beneficioso, en este contexto su mayor presencia podría estar relacionada con una microbiota menos favorable para la pérdida de peso.

***Alistipes finegoldii* (p = 0.00831):** Se encuentra más elevado en el grupo que cumple con la pérdida de peso (%PTP > 34.2). Este microorganismo ha sido asociado con efectos antiinflamatorios y podría estar relacionado con un perfil microbiano favorable para la pérdida de peso.

***Dialister invisus* (p = 0.00001):** Es más abundante en el grupo que no cumple con la pérdida de peso (%PTP ≤ 34.2). Este microorganismo ha sido menos estudiado en el contexto de la obesidad, pero su mayor abundancia en el grupo que no pierde peso podría sugerir un papel menos favorable en el metabolismo.

***Akkermansia muciniphila* (p = 0.0055):** Se encuentra más elevado en el grupo que cumple con la pérdida de peso (% PTP > 34.2). Esta especie está bien documentada por su asociación positiva con la salud metabólica y la pérdida de peso, probablemente debido a su papel en el fortalecimiento de la barrera intestinal y la reducción de la inflamación.

***Ruminococcus gnavus* (p = 0.02):** Es más abundante en el grupo que no cumple con la pérdida de peso (% PTP ≤ 34.2). Este microorganismo se ha asociado en algunos estudios con estados inflamatorios y condiciones metabólicas menos favorables, lo que podría explicar su mayor presencia en el grupo con menor pérdida de peso.

***Roseburia inulinivorans*(p = 0.00001):** Se encuentra más elevado en el grupo que cumple con la pérdida de peso (%PTP > 34.2). *Roseburia* es conocida por su capacidad para producir butirato, un ácido graso de cadena corta que tiene efectos antiinflamatorios y que se asocia con un metabolismo saludable, lo cual podría contribuir a la pérdida de peso.

***Eubacterium rectale* (p = 0.0157):** Es más abundante en el grupo que no cumple con la pérdida de peso (% PTP ≤ 34.2). Aunque *E. rectale* es productor de butirato y generalmente se asocia con la salud intestinal, su relación con la obesidad es compleja, y su mayor presencia en este grupo podría reflejar un desequilibrio en la microbiota intestinal que no favorece la pérdida de peso.

El análisis de los cambios en la microbiota intestinal en relación con la pérdida de peso significativa (> 34.2% de PTP) revela que varias especies de microorganismos presentan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que cumplen y no cumplen con este criterio de pérdida de peso. Específicamente, se observa que microorganismos como *Akkermansia muciniphila*, *Alistipes finegoldii*, y *Roseburia inulinivorans* están más presentes en el grupo que logra una mayor pérdida de peso, lo cual es consistente con la literatura existente que asocia estas especies con efectos beneficiosos en la salud metabólica y la inflamación. Por otro lado, especies como *Ruminococcus gnavus* y *Dialister invisus*, que muestran una mayor abundancia en el grupo que no alcanza la pérdida de peso deseada, podrían estar relacionadas con un entorno metabólico menos favorable.

Estos hallazgos sugieren que la composición de la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante en la eficacia de la pérdida de peso, y subrayan la relevancia de ciertos microorganismos en el proceso metabólico.

# DISCUSIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema mundial que afecta a más de 650 millones de personas, según la Organización Mundial de la Salud (1). Esta condición está vinculada a diversas enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la apnea del sueño y ciertos tipos de cáncer, lo que subraya la necesidad de tratamientos efectivos (4,13). La cirugía bariátrica, en particular el bypass gástrico, ha demostrado ser una intervención efectiva para tratar la obesidad mórbida, logrando no solo una pérdida de peso considerable, sino también la mejora de varias de estas enfermedades asociadas (200-205).

El bypass gástrico ayuda a perder peso y mejorar las condiciones metabólicas mediante mecanismos que van más allá de la simple reducción del tamaño del estómago o la malabsorción de nutrientes (153-154). Investigaciones recientes han señalado que uno de los factores clave es el cambio en la composición y función de la microbiota intestinal, que tiene un impacto directo en el metabolismo. Esta microbiota, formada por trillones de microorganismos, juega un papel esencial en la digestión, la absorción de nutrientes, la producción de vitaminas y la regulación del sistema inmunológico. Cambios en la composición de esta comunidad microbiana se han relacionado con diversas condiciones de salud, incluida la obesidad (254-258).

Estudios recientes han encontrado que después de un bypass gástrico se producen modificaciones significativas en la microbiota intestinal que contribuyen a los efectos metabólicos positivos en los pacientes. Por ejemplo, se ha observado un aumento en la cantidad de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia*, las cuales están asociadas con una mejor sensibilidad a la insulina y una menor inflamación (259,260). También se ha explorado el cambio en la proporción de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* tras la cirugía, ya que una mayor proporción de *Bacteroidetes* se ha relacionado con un menor índice de masa corporal (IMC) y una mejor respuesta metabólica (261).

Nuestro proyecto se ha centrado en estudiar los cambios anuales en la microbiota intestinal de pacientes sometidos a bypass gástrico, con el objetivo de identificar los cambios microbianos específicos que se asocian con el éxito en la pérdida de peso y las mejoras metabólicas. A través de un análisis detallado de las especies bacterianas, hemos examinado su abundancia relativa y su relación con los resultados postoperatorios. Este enfoque no solo nos ayuda a identificar qué microorganismos influyen en los resultados de la cirugía, sino que también podría llevar al desarrollo de terapias basadas en la modulación de la microbiota.

La importancia de este estudio radica en su intención de comprender cómo la cirugía bariátrica afecta la microbiota intestinal ya que esto es crucial para mejorar los resultados postoperatorios y personalizar el tratamiento de la obesidad. Aunque la cirugía es efectiva para muchos, no todos los pacientes experimentan la misma pérdida de peso o mejora metabólica, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría ser clave en estas diferencias. Además, los resultados de nuestro estudio podrían abrir nuevas posibilidades para intervenciones no quirúrgicas que modulen la microbiota intestinal, mejorando así la pérdida de peso y los resultados metabólicos en personas con obesidad. En el futuro, estas estrategias podrían incluir el uso de probióticos, prebióticos o dietas específicas que fomenten el crecimiento de bacterias beneficiosas, maximizando los beneficios de la cirugía bariátrica.

Desarrollaremos la discusión de nuestro estudio por partes: en primer lugar, compararemos las características basales de la población y los resultados tras la cirugía a nivel de pérdida de peso y resolución de comorbilidades. En segundo lugar, contrastaremos los cambios a nivel de la microbiota intestinal tras la cirugía con la literatura actual y posteriormente, determinaremos si la microbiota intestinal podría utilizarse como biomarcador a la hora de poder predecir los resultados tras la cirugía bariátrica y metabólica, comparando la literatura existente con nuestros resultados. Por último, definiremos las implicaciones de los resultados y sus posibles aplicaciones a nivel clínico y hablaremos sobre las limitaciones de nuestro estudio.

## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

El análisis descriptivo de la muestra de 120 pacientes con obesidad mórbida proporciona una base sólida para entender el perfil de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, un tratamiento que se ha consolidado como la intervención más efectiva para la pérdida de peso sostenida en esta población. Las características basales, como la predominancia femenina (75.8%), el peso preoperatorio elevado (117.8 kg) y un IMC promedio de 43.2 kg/m<sup>2</sup>, son consistentes con otras cohortes estudiadas en cirugías bariátricas, lo que sugiere que nuestros hallazgos pueden ser comparables con otros estudios en la literatura (210). Varios estudios han documentado características similares en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Por ejemplo, un análisis de corte europeo destacó que el perfil típico de los pacientes que se someten a este tipo de cirugía incluye un predominio de mujeres de mediana edad con obesidad severa y comorbilidades metabólicas como la diabetes y la hipertensión (171).

En nuestro estudio, el 41.7% de los pacientes presentaban diabetes, y el 36.7% hipertensión, ambos factores de riesgo bien documentados en la literatura por su asociación con la obesidad severa y que a menudo motivan la intervención quirúrgica (146). Además, la alta prevalencia de MASLD (63.3 % de esteatosis hepática y 13.3% de MASH) refleja el impacto de la obesidad en la salud hepática, concordando con estudios que indican que entre el 30% y el 90% de los pacientes con obesidad mórbida tienen algún grado de enfermedad hepática grasa (32-36).

El análisis de los cambios antropométricos y metabólicos preoperatorios y postoperatorios revela mejoras significativas en el perfil de los pacientes, evidenciando la eficacia de la cirugía bariátrica en la reducción del peso corporal y en la mejora de parámetros metabólicos clave. La reducción en el IMC de 43.2 kg/m<sup>2</sup> a 28.4 kg/m<sup>2</sup> es particularmente notable, ya que esta reducción está asociada con una disminución en el riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (203,224).

Los estudios han demostrado que la pérdida de peso significativa y sostenida tras la cirugía bariátrica está correlacionada con una disminución en la resistencia a la insulina, lo que se refleja en la mejora de los niveles de glucosa en ayunas y de la HbA1c observados en nuestra cohorte (206). Además, la resolución parcial o completa de comorbilidades como la diabetes, dislipemia e hipertensión arterial observada en nuestro estudio es consistente con la literatura que documenta la cirugía bariátrica como un tratamiento eficaz para estas condiciones (204,206,209).

La mejora en el perfil lipídico, con reducciones en colesterol total, LDL y triglicéridos y un aumento en el HDL, también se ha reportado ampliamente en estudios que muestran cómo la cirugía bariátrica puede revertir o mejorar las dislipemias en pacientes con obesidad (211). En términos de marcadores hepáticos, la reducción en las enzimas hepáticas como ALT y AST sugiere una mejora en la función hepática y una reducción de la inflamación, lo cual es crucial en pacientes con esteatosis hepática o MASH, que son complicaciones comunes de la obesidad severa (41).

## **2. ANÁLISIS COMPARATIVO Y MODELOS DE REGRESIÓN**

### **2.1 Porcentaje de peso total perdido (% PTP)**

El análisis del porcentaje de peso total perdido (% PTP) a los 12 meses post-cirugía bariátrica en nuestra cohorte de estudio mostró variaciones en función de diversas variables demográficas y comorbilidades asociadas a la obesidad. La cirugía bariátrica ha demostrado ser una intervención eficaz no solo para la pérdida de peso, sino también para la mejora o resolución de varias comorbilidades asociadas a la obesidad. A continuación, se discuten nuestros resultados en comparación con la literatura científica existente.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en el % PTP entre mujeres y hombres (36.1% vs. 34.1%,  $p=0.407$ ). Estos resultados coinciden con otros estudios que han indicado que, aunque las mujeres tienden a presentar un índice de masa corporal (IMC) más alto preoperatorio, ambos sexos logran una pérdida de peso significativa tras la cirugía bariátrica con diferencias mínimas en el % PTP (282). Un metaanálisis reciente también concluyó que no existen diferencias clínicamente relevantes en la pérdida de peso entre sexos después de la cirugía bariátrica, lo que sugiere que otros factores, como la adherencia a las indicaciones postoperatorias y la presencia de comorbilidades, podrían ser más influyentes en los resultados de pérdida de peso que el sexo en sí mismo (170).

Aunque los pacientes no fumadores mostraron un % PTP ligeramente mayor (36.5% vs. 34.3%,  $p=0.283$ ), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la literatura sugiere que el consumo de tabaco puede afectar negativamente los resultados de la cirugía bariátrica, especialmente en términos de complicaciones postoperatorias y recuperación. Estudios han indicado que los fumadores pueden experimentar una cicatrización más lenta y un mayor riesgo de complicaciones, lo cual podría afectar indirectamente la pérdida de peso. Además, el tabaco puede influir en el metabolismo y en la composición corporal, lo que podría explicar las diferencias observadas, aunque no sean significativas (171).

La histología hepática para la determinación del grado de MASLD no mostró diferencias significativas en el % PTP entre los grupos. Esto podría ser un hallazgo relevante, ya que sugiere que la cirugía bariátrica es eficaz para la pérdida de peso independientemente del estado hepático basal del paciente. No obstante, estudios previos han demostrado que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (MASH) pueden tener una respuesta menos favorable en términos de pérdida de peso y resolución de comorbilidades. Sin embargo, la mejora en la esteatosis hepática tras la cirugía bariátrica es bien documentada, con estudios que muestran una resolución completa o parcial de la esteatosis y una mejora significativa en la inflamación hepática (43).

Aunque los pacientes con DM2 mostraron un % PTP ligeramente menor que los no diabéticos, la diferencia no fue significativa (34.2% vs. 36.8%,  $p=0.201$ ). Sin embargo, al analizar la resolución de la diabetes postoperatoria, aquellos que lograron una resolución completa presentaron un % PTP significativamente mayor (37.4% vs. 33.2% en resolución parcial y 20.9% en no resolución,  $p<0.001$ ). En el análisis multivariante, la HbA1c se mantuvo como un predictor significativo del porcentaje de pérdida total de peso (% PTP), con un coeficiente negativo ( $B = -2.041$ ,  $p = 0.021$ ). Este hallazgo respalda la idea de que un mejor control glucémico preoperatorio está asociado con una mayor pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Este hallazgo es coherente con la literatura existente, que señala que la resolución de la diabetes tras la cirugía bariátrica se asocia con una mayor pérdida de peso (208-210). La cirugía bariátrica, especialmente en pacientes con DM2, mejora la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta, lo que contribuye a una pérdida de peso más efectiva.

Los pacientes sin dislipemia presentaron un % PTP significativamente mayor (36.4% vs. 20.3%,  $p<0.001$ ). Este hallazgo puede estar relacionado con el hecho de que la dislipemia es un marcador de alteraciones metabólicas más profundas que podrían limitar la capacidad del cuerpo para perder peso. Sin embargo, es importante destacar que entre los pacientes con dislipemia preoperatoria, aquellos que resolvieron su condición tras la cirugía también mostraron una mejor pérdida de peso. Esto sugiere que la mejora del perfil lipídico es un factor clave en el éxito de la cirugía bariátrica y está en línea con otros estudios que han demostrado la reversión de la dislipemia tras la pérdida de peso inducida por la cirugía (211).

Aunque no se encontraron diferencias significativas en el % PTP entre pacientes con y sin hipertensión arterial, la resolución completa de la HTA se asoció con un mayor % PTP (37% vs. 31.8% en resolución parcial y 16% en no resolución,  $p=0.011$ ). La literatura apoya este hallazgo, indicando que la resolución de la hipertensión post-cirugía bariátrica está fuertemente vinculada con una mayor pérdida de peso. La reducción de la presión arterial tras la cirugía está asociada con una disminución de la resistencia vascular sistémica y una mejoría en la sensibilidad a la insulina, ambos factores que favorecen la pérdida de peso (212-214).

## **2.2 Tasa de resolución de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).**

La resolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica es un resultado clínico de gran relevancia, dado que la DM2 está fuertemente asociada con la obesidad y sus complicaciones. En este apartado, discutiremos nuestros hallazgos en relación con la literatura científica existente, enfocándonos en las variables que influyen en la resolución de la DM2.

En nuestra cohorte, no encontramos diferencias significativas en la tasa de resolución de la DM2 entre hombres y mujeres, con tasas de resolución completa del 72% y 69.2%, respectivamente ( $p=0.571$ ). Estos resultados concuerdan con estudios previos que han mostrado que el sexo no es un factor determinante en la resolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica (203,204). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que las mujeres podrían tener una ligera ventaja en términos de remisión de la DM2, posiblemente debido a diferencias hormonales y en la distribución de la grasa corporal (282). A pesar de estas sugerencias, la evidencia general sigue siendo inconclusa, lo que refleja la falta de diferencias significativas observadas en nuestro estudio.

El consumo de tabaco no mostró una influencia significativa en la tasa de resolución de la DM2 en nuestra población ( $p=0.336$ ). Los no fumadores presentaron una tasa de resolución completa del 77.8%, mientras que en los fumadores fue del 54.5%. La literatura sobre el impacto del tabaquismo en la resolución de la DM2 es limitada, pero algunos estudios sugieren que el tabaco puede agravar la resistencia a la insulina y, por lo tanto, dificultar la remisión de la DM (283). No obstante, los resultados en nuestra muestra no respaldan esta hipótesis de manera concluyente, posiblemente debido al tamaño de la muestra o a la influencia de otros factores no controlados.

La histología hepática tampoco se asoció con diferencias significativas en la resolución de la DM2 ( $p=0.988$ ). Aunque la literatura sugiere que la MASLD puede estar asociada con la resistencia a la insulina, nuestros resultados no mostraron una correlación clara entre estos factores y la resolución de la DM2 (40,43). Estudios previos han indicado que la cirugía bariátrica puede mejorar tanto la esteatosis hepática como la DM2, pero parece que, en nuestro estudio, la presencia de esteatosis no predijo de manera significativa la remisión de la DM2.

Una observación clave en nuestro estudio fue que un % PTP mayor a 34.2% se asoció significativamente con una mayor tasa de resolución completa de la DM2 (89.4% vs 50%,  $p=0.038$ ). En el análisis multivariante, la pérdida de peso significativa también se asoció con la resolución de la DM2 ( $B = -0.022$ ,  $p = 0.046$ ). Este hallazgo subraya que la magnitud de la pérdida de peso es un factor crítico para la remisión de la diabetes. Esto es consistente con la literatura, que señala que la magnitud de la pérdida de peso es un predictor fuerte y consistente de la remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica (146, 206). La pérdida significativa de peso mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de glucosa en sangre, lo que facilita la resolución de la DM2.

La presencia de dislipemia se asoció significativamente con una menor tasa de resolución completa de la DM2 (50% vs 89.4%,  $p=0.046$ ). Asimismo, la resolución de la dislipemia postoperatoria se relacionó con una mayor tasa de resolución de la DM2 (58.3% vs 25%,  $p=0.001$ ). Estos hallazgos subrayan la interrelación entre los trastornos metabólicos, como la dislipemia, y la DM2. La literatura respalda que la mejoría en el perfil lipídico postcirugía está estrechamente vinculada con la mejora del control glucémico y la remisión de la DM2 (284).

Aunque no se observaron diferencias significativas en la resolución de la DM2 entre pacientes con y sin hipertensión arterial (81.3% vs 63.6%,  $p=0.450$ ), la resolución completa de la HTA se asoció con una mayor tasa de resolución de la DM2 (68.8% vs 0%,  $p=0.041$ ). Este hallazgo coincide con estudios que indican que la mejoría en la presión arterial puede estar asociada con la remisión de la DM2, probablemente debido a la reducción en la inflamación sistémica y la mejora en la función endotelial postcirugía (171).

Los niveles preoperatorios de glucosa y HbA1c fueron significativamente mayores en los pacientes que no lograron la resolución completa de la DM2, lo que sugiere que un peor control glucémico previo a la cirugía es un predictor de menor éxito en la remisión de la DM2. La HbA1c preoperatoria fue un predictor significativo de la resolución de la diabetes, con un coeficiente positivo ( $B = 0.243$ ,  $p = 0.001$ ). Este resultado es consistente con múltiples

estudios que han identificado niveles elevados de glucosa y HbA1c como factores de riesgo para la persistencia de la DM2 tras la cirugía bariátrica (234).

### **2.3 Tasa de resolución HTA.**

La hipertensión arterial (HTA) es una de las comorbilidades más prevalentes en pacientes con obesidad severa y su resolución tras la cirugía bariátrica tiene implicaciones significativas para la salud cardiovascular a largo plazo. En esta sección, analizamos nuestros hallazgos en relación con la literatura científica existente sobre la resolución de la HTA y su relación con diversas variables clínicas y comorbilidades.

En nuestra muestra, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de resolución de la HTA entre mujeres y hombres, con tasas de resolución completa del 76.2% y 81.9%, respectivamente ( $p=0.703$ ). Este resultado es consistente con estudios previos que han mostrado que el sexo no es un predictor significativo de la resolución de la HTA tras la cirugía bariátrica (212).

El consumo de tabaco no mostró una influencia significativa en la tasa de resolución de la HTA en nuestra cohorte ( $p=0.191$ ). Los no fumadores presentaron una tasa de resolución completa del 88.9%, mientras que en los fumadores fue del 64.3%. La literatura sugiere que el tabaquismo puede tener un impacto negativo en la función vascular y el control de la presión arterial, lo que podría dificultar la resolución de la HTA (283). Sin embargo, nuestros resultados no revelaron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido a la interacción de otros factores como la magnitud de la pérdida de peso o el manejo farmacológico postoperatorio.

La histología hepática mostró diferencias significativas en la resolución de la HTA ( $p=0.038$ ). Los pacientes con histología normal o con esteatosis presentaron tasas más altas de resolución completa de la HTA (80% y 86.4%, respectivamente) en comparación con aquellos con MASH (40%). Estos hallazgos coinciden con estudios que indican que la MASLD, puede estar asociada con una mayor resistencia a la insulina y una menor probabilidad de resolución de comorbilidades como la HTA tras la cirugía (40,43).

No se encontraron diferencias significativas en la resolución de la HTA entre pacientes con y sin DM2 ( $p=0.480$ ). Sin embargo, la resolución de la DM2 postoperatoria influyó significativamente en la resolución de la HTA ( $p=0.014$ ). Los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 tuvieron una tasa de resolución completa de la HTA del 78.6%, lo que sugiere que la mejora en el control glucémico puede facilitar la normalización de la presión arterial. Este hallazgo está respaldado por estudios que destacan la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión, sugiriendo que la mejora en la homeostasis de la glucosa tras la cirugía podría contribuir a la resolución de la HTA (171).

La presencia de dislipemia se asoció significativamente con una menor tasa de resolución completa de la HTA ( $p=0.029$ ), mientras que la resolución de la dislipemia postoperatoria también se asoció con una mayor probabilidad de resolución de la HTA ( $p=0.030$ ). Este factor fue el más significativo en el análisis multivariante para la resolución de la HTA postoperatoria, con un coeficiente positivo ( $B = 1.484$ ,  $p < 0.001$ ). Este hallazgo sugiere que la normalización del perfil lipídico después de la cirugía juega un papel crucial en la mejora

de la presión arterial. Esto refleja la interrelación entre las dislipidemias y la hipertensión, con múltiples estudios sugiriendo que la mejora en el perfil lipídico puede contribuir a la reducción de la presión arterial, posiblemente a través de la mejora de la función endotelial y la disminución de la inflamación vascular (284).

Una observación destacada es que un % PTP mayor a 34.2% se asoció significativamente con una mayor tasa de resolución completa de la HTA (95% vs 50%,  $p=0.010$ ). Este resultado es coherente con la literatura existente que indica que la magnitud de la pérdida de peso es un predictor clave en la resolución de la HTA tras la cirugía bariátrica (162,172). La pérdida de peso significativa reduce la carga cardiovascular y mejora la sensibilidad a la insulina, factores que facilitan la normalización de la presión arterial.

En el análisis postoperatorio, los pacientes con resolución completa de la HTA mostraron una pérdida de peso (% PTP) significativamente mayor ( $36.7\% \pm 6.7$ ) en comparación con aquellos con resolución parcial o sin resolución ( $p=0.001$ ). Además, los niveles basales de insulina, péptido C y HOMA-IR fueron significativamente menores en el grupo con resolución completa, lo que indica una mejoría en la resistencia a la insulina, un factor clave en la fisiopatología de la HTA (171). Los niveles postoperatorios de triglicéridos y HDL también mostraron diferencias significativas, sugiriendo que la mejora en el perfil lipídico puede contribuir a la resolución de la HTA (284).

#### **2.4 Tasa de resolución dislipemia.**

La dislipemia es una comorbilidad común en pacientes con obesidad severa, y la cirugía bariátrica ha demostrado ser una intervención eficaz para mejorar el perfil lipídico. Sin embargo, la tasa de resolución de la dislipemia varía en función de múltiples factores clínicos y analíticos. En esta sección, discutimos los hallazgos en relación con la literatura científica sobre la resolución de la dislipemia tras la cirugía bariátrica, comparando los resultados con otras comorbilidades y parámetros clínico-analíticos.

Nuestro análisis mostró que la presencia de diabetes mellitus se asoció con una menor tasa de resolución completa de la dislipemia, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0.146$ ). Específicamente, los pacientes sin DM2 presentaron una tasa de resolución completa del 100%, mientras que aquellos con DM2 tuvieron una tasa del 75%. Esto sugiere que la coexistencia de DM2 podría complicar la resolución de la dislipemia, lo cual está respaldado por estudios que indican que la DM2, particularmente cuando no se controla bien, está asociada con dislipidemias persistentes debido a la resistencia a la insulina y otros mecanismos metabólicos (173).

La resolución de la DM2 postoperatoria mostró una influencia significativa en la resolución de la dislipemia ( $p=0.009$ ). Los pacientes que lograron una resolución completa de la DM2 tuvieron una tasa de resolución completa de la dislipemia del 87.5%, en comparación con solo el 25% en aquellos que no resolvieron la DM2. Esto es consistente con la evidencia de que la mejora en el control glucémico tras la cirugía bariátrica puede llevar a mejoras concomitantes en los niveles de lípidos, debido a la interrelación entre la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico (284).

Se observó una tendencia hacia una mayor tasa de resolución completa de la dislipemia en pacientes con un % PTP mayor a 34.2%, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (91.7% vs. 72.7%,  $p=0.231$ ). Sin embargo, estudios previos han mostrado que la magnitud de la pérdida de peso es un factor crucial en la mejora de la dislipidemia. Una pérdida de peso significativa puede reducir los niveles de triglicéridos y mejorar las concentraciones de HDL, debido a la reducción del tejido adiposo visceral y la mejora de la sensibilidad a la insulina (284).

La resolución de la HTA postoperatoria también pareció influir en la resolución de la dislipemia, aunque la diferencia no fue significativa ( $p=0.098$ ). Aquellos que lograron una resolución completa de la HTA presentaron una tasa de resolución completa de la dislipemia del 90%. Esta observación está alineada con la literatura que sugiere que la mejora en la presión arterial puede reflejar una mejora en la función endotelial y un menor estado inflamatorio, lo que puede facilitar la normalización del perfil lipídico (282).

En cuanto a los factores clínico-analíticos preoperatorios, encontramos que la edad fue un factor significativo en la resolución de la dislipemia, con pacientes más jóvenes mostrando una mayor tasa de resolución completa ( $p=0.049$ ). Este hallazgo sugiere que los pacientes más jóvenes podrían beneficiarse más de la cirugía en términos de resolución de dislipemias, posiblemente debido a una mayor plasticidad metabólica (282).

Los niveles preoperatorios de HbA1c fueron significativamente mayores en los pacientes que no resolvieron la dislipemia ( $8.4\% \pm 0.7$ ) en comparación con aquellos que sí la resolvieron ( $6.3\% \pm 1$ ,  $p=0.003$ ). Esto indica que un mal control glucémico preoperatorio podría ser un predictor de la persistencia de la dislipemia postoperatoria, lo que refuerza la necesidad de un control intensivo de la glucosa en pacientes diabéticos que se someten a cirugía bariátrica (168).

Los análisis postoperatorios mostraron que los pacientes que lograron una resolución completa de la dislipemia presentaron un % PTP significativamente mayor ( $35.1\% \pm 8.1$ ) comparado con aquellos que no resolvieron la dislipemia ( $20.3\% \pm 12.2$ ,  $p=0.006$ ). El % PTP fue un predictor significativo de la resolución de la dislipemia, en nuestro análisis multivariante, con un coeficiente negativo ( $B = -0.017$ ,  $p = 0.005$ ). Esto subraya la importancia de la pérdida de peso como un factor determinante en la resolución de la dislipemia (173).

Además, la presión arterial sistólica y diastólica postoperatoria fueron significativamente menores en el grupo con resolución completa de la dislipemia. La tensión arterial sistólica fue de 122.6 mm Hg ( $\pm 14.2$ ) en comparación con 154.2 mm Hg ( $\pm 26.4$ ) en el grupo sin resolución ( $p=0.003$ ), y la diastólica fue de 76 mm Hg ( $\pm 9.8$ ) frente a 95 mm Hg ( $\pm 20.9$ ,  $p=0.010$ ). Esto sugiere que el control postoperatorio de la presión arterial puede estar asociado con mejoras en el perfil lipídico, posiblemente debido a la reducción del estrés hemodinámico y la inflamación vascular (172).

## **2.5 Grado de MASLD**

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) es una condición prevalente en pacientes con obesidad, y su progresión puede llevar a complicaciones hepáticas severas, como la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). En este estudio, se analizó la distribución del grado de MASLD en relación con diversas comorbilidades y factores clínico-analíticos. Los hallazgos fueron comparados con la literatura existente, para comprender mejor los factores que contribuyen a la progresión de esta enfermedad.

Nuestro análisis reveló diferencias significativas en la distribución del grado de MASLD entre hombres y mujeres ( $p=0.007$ ). Específicamente, se observó que un mayor porcentaje de mujeres presentaban histología normal (40%) en comparación con los hombres (5.3%). Este hallazgo es consistente con estudios previos que sugieren que los hombres tienen una mayor predisposición a desarrollar esteatosis hepática y MASH, posiblemente debido a diferencias hormonales y en la distribución del tejido adiposo (31).

La presencia de hipertensión arterial (HTA) también mostró una asociación significativa con un mayor grado de MASLD ( $p=0.036$ ). Los pacientes con HTA tenían una menor probabilidad de presentar histología normal y una mayor prevalencia de esteatosis y MASH. No se encontraron diferencias significativas en los factores clínicos preoperatorios, como el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura, en relación con el grado de MASLD. Sin embargo, los niveles de glucosa y triglicéridos preoperatorios fueron significativamente mayores en pacientes con MASH, lo cual coincide con estudios que destacan la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia como factores de riesgo para la progresión de MASLD. Además, los niveles de enzimas hepáticas, como AST y ALT, también fueron mayores en pacientes con MASH, lo que sugiere un mayor grado de afectación hepática en estos pacientes (42).

## **3. ANÁLISIS ANUAL DE LA MICROBIOTA TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA**

### **3.1 Diversidad alfa y beta**

El análisis de la microbiota intestinal un año después de la cirugía bariátrica reveló cambios notables en la composición microbiana, que están estrechamente asociados con el éxito en la pérdida de peso. Este tipo de estudios se alinea con investigaciones recientes que han explorado el papel de la microbiota intestinal en la obesidad y su modulación tras intervenciones bariátricas (285).

Los resultados mostraron una mayor riqueza microbiana en los pacientes que lograron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2%, en comparación con aquellos que no lo hicieron. Este hallazgo es consistente con estudios que han encontrado una correlación positiva entre la diversidad microbiana y la salud metabólica (286). Una mayor riqueza microbiana puede reflejar un ecosistema intestinal más robusto, capaz de manejar mejor las funciones metabólicas necesarias para la regulación del peso corporal.

Aunque la equidad y el índice de Shannon fueron mayores en los pacientes con mayor pérdida de peso, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La equidad mayor, aunque no significativa, sugiere una tendencia hacia una microbiota más equilibrada, lo que podría estar relacionado con una mejor homeostasis metabólica (287). Sin embargo, la falta de significancia estadística en estos índices indica que, si bien puede haber una tendencia hacia una microbiota más diversa y equilibrada en aquellos que pierden más peso, otros factores también podrían estar influyendo.

El análisis PCoA basado en los índices de Jaccard y Bray-Curtis no mostró una clara separación entre los pacientes que alcanzaron una pérdida de peso significativa y aquellos que no lo hicieron. Este resultado sugiere que las diferencias en la composición microbiana entre los dos grupos son sutiles y no suficientemente pronunciadas como para establecer conclusiones definitivas. Esto es coherente con la literatura, que indica que la microbiota intestinal puede variar ampliamente entre individuos y que su impacto en la pérdida de peso postoperatoria puede estar modulado por una combinación de factores microbianos y no microbianos (288). El uso de Permanova, ANOSIM y Permdisp para evaluar la significancia de las diferencias en la diversidad beta entre los grupos confirmó que estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Estos resultados sugieren que, aunque la microbiota intestinal juega un papel en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica, la variabilidad individual es alta, y la composición microbiana sola no explica completamente las diferencias en la respuesta a la cirugía (287-288).

Los cambios en la microbiota intestinal tras la cirugía bariátrica, particularmente en términos de riqueza y diversidad alfa, parecen estar asociados con la pérdida de peso, aunque la magnitud de estas diferencias no siempre es estadísticamente significativa (286-288). La alta variabilidad interindividual y la complejidad de las interacciones entre el huésped y su microbiota indican que la microbiota es solo una pieza del rompecabezas en la regulación del peso postoperatorio. Estudios futuros deberían centrarse en identificar las especies o consorcios microbianos específicos que podrían tener un impacto más directo en el metabolismo y la pérdida de peso, y cómo estos podrían ser modulados para mejorar los resultados quirúrgicos.

## **3.2 Análisis taxonómico**

### *3.2.1 Filo*

En ambos grupos de pacientes (aquellos que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso >34.2% y los que no lo hicieron), los filos **Bacteroidota** y **Firmicutes** dominan el microbioma intestinal. Estos dos filos son bien conocidos por su relación con la salud metabólica. En estudios previos, se ha sugerido que una relación alterada entre Firmicutes y Bacteroidota (generalmente una mayor proporción de Firmicutes en relación con Bacteroidota) está asociada con la obesidad y otras disfunciones metabólicas (289). Sin embargo, en este análisis, no se observaron diferencias significativas en la proporción de estos filos entre los dos grupos, lo que sugiere que, en este contexto, la relación entre Firmicutes y Bacteroidota no es un factor determinante para el éxito de la pérdida de peso postoperatoria.

El filo Proteobacteria mostró una ligera mayor abundancia en el grupo de pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso. Este filo incluye diversas bacterias potencialmente patógenas, y su abundancia elevada se ha asociado con un estado inflamatorio crónico y resistencia a la insulina (290). La persistencia de un estado inflamatorio podría interferir con el proceso de pérdida de peso, lo que explica la mayor proporción de Proteobacteria en los pacientes con menor éxito en la pérdida de peso. Sin embargo, es importante señalar que, aunque existe una diferencia observada, esta no alcanzó significancia estadística, lo que podría indicar la necesidad de estudios adicionales para confirmar esta relación.

El uso de modelos binomiales negativos para evaluar la significancia de las diferencias en la abundancia de filos entre los grupos no mostró resultados estadísticamente significativos. Esto sugiere que, aunque hay algunas diferencias observadas en la abundancia relativa de ciertos filos, estas diferencias no son lo suficientemente pronunciadas como para influir de manera significativa en los resultados de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso.

### 3.2.2 Clase

En nuestro análisis, las clases Bacteroidia y Clostridia fueron predominantemente abundantes en ambos grupos de pacientes, tanto en aquellos que alcanzaron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% como en los que no lo lograron. Estos resultados concuerdan con estudios previos que indican que Bacteroidia y Clostridia son componentes centrales del microbioma intestinal, involucrados en funciones clave como la fermentación de fibras y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCCs), que tienen un rol en la regulación metabólica (289).

No obstante, la ausencia de diferencias significativas en la abundancia relativa de estas clases entre los grupos sugiere que, aunque estas bacterias son fundamentales para la homeostasis intestinal, su presencia a nivel de clase no es un factor diferenciador en el éxito de la pérdida de peso. Esto implica que las funciones microbianas específicas, más que la simple abundancia a nivel de clase, podrían ser las que influyen en el metabolismo postoperatorio.

La clase Gammaproteobacteria, perteneciente al filo Proteobacteria, mostró una ligera mayor abundancia en los pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso. Este hallazgo es coherente con investigaciones que han asociado a las Gammaproteobacteria con estados de disbiosis e inflamación crónica (291). La mayor presencia de esta clase podría estar relacionada con un estado inflamatorio persistente, que podría interferir con la capacidad del cuerpo para perder peso de manera eficiente.

Varios estudios han señalado que un aumento en la abundancia de Gammaproteobacteria está relacionado con la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica, ambos factores que pueden obstaculizar la pérdida de peso (291). Sin embargo, la falta de significancia estadística en nuestros resultados sugiere que, aunque puede haber una tendencia, esta clase por sí sola no es un factor decisivo en el éxito postoperatorio.

### 3.2.3 Orden

En esta sección, se analiza la composición microbiana a nivel de orden en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, destacando las diferencias entre aquellos que alcanzaron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% y los que no lograron este objetivo. Este análisis permite identificar patrones microbianos que podrían estar asociados con el éxito en la pérdida de peso postoperatoria.

Los órdenes Bacteroidales y Oscillospirales, pertenecientes a las clases Bacteroidia y Clostridia, respectivamente, dominan la microbiota intestinal en ambos grupos de pacientes. Estas bacterias están ampliamente involucradas en procesos de fermentación de fibras dietéticas y producción de AGCCs, que son fundamentales para la salud metabólica del huésped (289). Sin embargo, la falta de diferencias significativas en la abundancia de estos órdenes entre los grupos sugiere que, aunque son importantes para el equilibrio intestinal, su presencia no es un factor diferenciador clave en la pérdida de peso postoperatoria.

Los órdenes Enterobacterales, Vibrionales y Xanthomonadales, que pertenecen al filo Proteobacteria, mostraron una mayor abundancia en los pacientes que no lograron alcanzar el objetivo de pérdida de peso. Este patrón es consistente con investigaciones que han asociado a estos órdenes con un estado de disbiosis e inflamación intestinal, lo que podría interferir con los mecanismos metabólicos necesarios para la pérdida de peso eficiente (291). La presencia aumentada de estos órdenes podría indicar un ambiente intestinal menos favorable para la regulación metabólica, lo que dificulta el éxito postoperatorio. Estos hallazgos subrayan la importancia de la composición microbiana en la respuesta metabólica tras la cirugía bariátrica.

El orden Verrucomicrobiales, perteneciente a la clase Verrucomicrobiae, mostró una mayor abundancia en el grupo de pacientes que alcanzó un % PTP superior al 34.2%. Este orden incluye a *Akkermansia muciniphila*, una bacteria conocida por su capacidad para modular la barrera intestinal, reducir la inflamación y mejorar el metabolismo energético (292). La mayor presencia de Verrucomicrobiales en el grupo exitoso sugiere que este orden podría estar asociado con un entorno intestinal más saludable y una mejor capacidad para perder peso. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han mostrado que la abundancia de *A. muciniphila* está inversamente relacionada con la obesidad y la inflamación metabólica (293).

El orden Izemoplasmatales también mostró diferencias significativas en su abundancia entre los grupos, siendo más prominente en aquellos que lograron una mayor pérdida de peso. Aunque hay menos información disponible sobre este orden en la literatura, su diferencia significativa sugiere que podría desempeñar un papel en la modulación del metabolismo postoperatorio. Es posible que bacterias de este orden estén involucradas en procesos metabólicos que favorezcan la pérdida de peso, aunque se requieren más estudios para comprender completamente su función (294).

El análisis a nivel de orden revela que, aunque muchos órdenes microbianos no muestran diferencias significativas entre los grupos de pacientes, algunos como Verrucomicrobiales y Izemoplasmatales podrían estar más directamente implicados en el éxito de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estos hallazgos sugieren que estos órdenes podrían

desempeñar roles cruciales en la regulación del metabolismo y la inflamación, factores clave para la pérdida de peso postoperatoria. La identificación de estos patrones microbianos específicos puede abrir nuevas vías para intervenciones personalizadas que mejoren los resultados de la cirugía bariátrica.

#### 3.2.4 Familia

En esta sección, se discuten las diferencias observadas en la composición microbiana a nivel de familia entre los pacientes que lograron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% y aquellos que no alcanzaron este objetivo tras la cirugía bariátrica. Este análisis más detallado permite identificar familias microbianas específicas que podrían estar asociadas con el éxito en la pérdida de peso postoperatoria.

El análisis de la abundancia relativa mostró que las familias Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Enterobacteriaceae son predominantes en ambos grupos de pacientes. Estas familias son conocidas por sus funciones en la fermentación de carbohidratos no digeribles y la producción de AGCCs, que son cruciales para la salud intestinal y el metabolismo general (289). La familia Enterobacteriaceae, perteneciente al filo Proteobacteria, mostró una mayor abundancia en el grupo que no logró el objetivo de pérdida de peso. Este hallazgo es consistente con investigaciones previas que asocian a esta familia con inflamación intestinal y disbiosis, condiciones que pueden interferir con la eficacia de la pérdida de peso (291). La mayor prevalencia de Enterobacteriaceae podría indicar un estado inflamatorio persistente que dificulta la respuesta metabólica postoperatoria. Las familias Lachnospiraceae y Ruminococcaceae, ambas pertenecientes al filo Firmicutes, son conocidas por su capacidad de producir AGCCs, que tienen efectos antiinflamatorios y contribuyen a la homeostasis energética (289). Aunque estas familias fueron predominantes, no se observaron diferencias significativas en su abundancia relativa entre los grupos. Esto sugiere que, aunque son importantes para la salud metabólica, su influencia en la pérdida de peso puede depender de otros factores o de interacciones con otros miembros de la microbiota intestinal.

La familia Akkermansiaceae, que incluye a *Akkermansia muciniphila*, mostró una diferencia significativa en su abundancia, siendo más prevalente en el grupo que logró una mayor pérdida de peso. Este hallazgo es particularmente relevante, ya que *Akkermansia muciniphila* ha sido ampliamente estudiada por su capacidad para mejorar la integridad de la mucosa intestinal, reducir la inflamación y modular el metabolismo energético, lo que puede favorecer la pérdida de peso (292,293)

La familia Gemellaceae también presentó diferencias significativas entre los grupos. Aunque esta familia es menos conocida en el contexto de la microbiota intestinal, algunos estudios han sugerido que podría estar involucrada en la modulación del sistema inmunológico y la inflamación (294). Su mayor presencia en el grupo exitoso sugiere que podría tener un papel beneficioso en la pérdida de peso postoperatoria, posiblemente a través de la modulación de la inflamación.

La familia Saccharimonadaceae, aunque menos abundante, también mostró diferencias significativas. La función específica de esta familia en el contexto de la pérdida de peso no está bien establecida, pero su implicación sugiere que podría estar relacionada con procesos

metabólicos específicos que favorecen la pérdida de peso (294). Se necesitan más estudios para comprender mejor su papel en el metabolismo postoperatorio.

Finalmente, la familia Marinifilaceae mostró una diferencia significativa en su abundancia, siendo más prevalente en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Esta familia ha sido asociada con la fermentación de polisacáridos complejos y la producción de AGCCs, lo que podría contribuir a un ambiente intestinal favorable para la pérdida de peso (295).

El análisis a nivel de familia destaca que ciertas familias microbianas, como Akkermansiaceae, Gemellaceae, Saccharimonadaceae y Marinifilaceae, están más estrechamente asociadas con el éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estas familias podrían desempeñar roles clave en la regulación del metabolismo y la inflamación, factores críticos para la pérdida de peso postoperatoria. En contraste, aunque familias como Enterobacteriaceae y Lachnospiraceae son prevalentes, no muestran diferencias significativas, lo que sugiere que su influencia en la pérdida de peso podría ser menos directa o estar modulada por otros factores.

Estos hallazgos subrayan la importancia de continuar investigando estas familias microbianas y su papel en el metabolismo postoperatorio, ya que podrían ser dianas potenciales para intervenciones futuras destinadas a mejorar los resultados de la cirugía bariátrica

### 3.2.5 Género

El análisis de la microbiota intestinal a nivel de género ofrece una visión más detallada de cómo ciertas especies bacterianas pueden influir en la eficacia de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. A continuación, se discuten los géneros que presentaron diferencias significativas entre los pacientes que alcanzaron un porcentaje de pérdida total de peso (% PTP) superior al 34.2% y aquellos que no lo lograron.

Los géneros **Bacteroides** y **Prevotella** son componentes clave del microbioma intestinal y se encuentran en ambos grupos de pacientes. Estos géneros son conocidos por su capacidad para degradar polisacáridos dietéticos complejos, lo que tiene un impacto directo en la producción de AGCCs y en la regulación del metabolismo energético (295). **Lachnospiraceae**, que también se encuentra en ambos grupos, está implicado en la producción de butirato, un AGCC con efectos antiinflamatorios y beneficios para la salud intestinal (295). A pesar de su predominancia, no se encontraron diferencias significativas en la abundancia relativa de estos géneros entre los grupos, lo que sugiere que, aunque son importantes para la salud intestinal, su presencia no es un factor determinante en el éxito de la pérdida de peso postoperatoria.

**Solobacterium** mostró una diferencia altamente significativa, con una mayor prevalencia en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso. Este género ha sido relacionado con la producción de compuestos inflamatorios y puede estar asociado con un estado inflamatorio crónico que podría dificultar la pérdida de peso efectiva (296). Su alta

prevalencia en pacientes con menor éxito en la pérdida de peso sugiere que podría tener un impacto negativo en el metabolismo postoperatoria.

**Ruminococcus** es conocido por su capacidad para degradar fibras complejas en AGCCs, que son cruciales para la regulación del metabolismo energético y la salud intestinal (295). La mayor prevalencia de **Ruminococcus** en el grupo que logró una mayor pérdida de peso refuerza su papel en la promoción de un metabolismo eficiente y saludable. Este género podría ser un objetivo importante para intervenciones dietéticas o probióticas destinadas a mejorar los resultados postoperatorios.

**Akkermansia** es ampliamente reconocido por su papel en la mejora de la integridad de la mucosa intestinal y la protección contra la obesidad (292,293). Su mayor prevalencia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso respalda su relevancia en los resultados postoperatorios. Estudios previos han demostrado que **Akkermansia** puede reducir la inflamación y mejorar la sensibilidad a la insulina, lo que facilita la pérdida de peso efectiva (293).

El género **Lachnospiraceae** mostró una presencia significativa en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso. Esta familia es conocida por su capacidad para producir butirato, (295). Su abundancia en el grupo exitoso sugiere que fomentar la presencia de **Lachnospiraceae** podría ser una estrategia efectiva para mejorar los resultados de la cirugía bariátrica.

Aunque menos conocido, **Tyzzarella** presentó una diferencia significativa en su prevalencia, especialmente en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso. Este género podría desempeñar un papel en la adaptación metabólica postoperatoria, aunque se necesita más investigación para comprender mejor sus funciones (294).

El análisis de la microbiota a nivel de género revela que ciertos géneros microbianos, como **Akkermansia**, **Ruminococcus**, y **Lachnospiraceae**, están más estrechamente asociados con el éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estos géneros están implicados en la regulación del metabolismo y la producción de metabolitos beneficiosos, lo que sugiere que estrategias dirigidas a aumentar su prevalencia podrían mejorar los resultados postoperatorios. Por otro lado, la mayor abundancia de géneros como **Solobacterium** en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso indica una posible relación con procesos inflamatorios que podrían obstaculizar la pérdida de peso. Estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque personalizado en el manejo postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía bariátrica, considerando la modulación de la microbiota intestinal como una herramienta clave para mejorar los resultados.

### 3.2.6 Especie

El análisis de la microbiota intestinal a nivel de especie revela detalles críticos sobre cómo ciertas bacterias pueden influir en el éxito de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. A continuación, se discuten las especies que presentaron diferencias significativas en su abundancia relativa entre los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%) y aquellos que no lo lograron.

***Akkermansia muciniphila***: Esta especie es ampliamente reconocida por su papel en la mejora de la integridad de la mucosa intestinal y en la regulación del metabolismo energético. Su mayor prevalencia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso respalda su importancia en la promoción de un metabolismo saludable y en la protección contra la obesidad. Estudios han demostrado que ***A. muciniphila*** puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la inflamación, lo cual es crucial para una pérdida de peso efectiva tras la cirugía (292-293).

***Roseburia faecis***: ***R. faecis*** es un productor importante de butirato. Su mayor presencia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso indica su posible influencia positiva en la mejora de la sensibilidad a la insulina y en la reducción de la inflamación, ambos factores clave para el éxito en la pérdida de peso postoperatoria (297).

***Bifidobacterium adolescentis***: Conocida por su capacidad para metabolizar carbohidratos complejos y producir ácidos grasos de cadena corta, mostró diferencias significativas en su prevalencia entre los grupos. Su asociación con un mejor control del peso y una mayor eficacia en la pérdida de peso tras la cirugía sugiere que esta especie desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo (298).

***Alistipes obesi***: Como sugiere su nombre, ha sido relacionada con la obesidad y otras condiciones metabólicas adversas. Su mayor prevalencia en el grupo que no cumplió con el objetivo de pérdida de peso sugiere una posible asociación con respuestas metabólicas desfavorables, lo que podría dificultar la pérdida de peso postoperatoria (299).

***Dialister succinatiphilus***: Esta especie está asociada con la producción de succinato, un metabolito que puede influir en la sensibilidad a la insulina (295). Su mayor presencia en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso podría estar relacionada con un metabolismo menos eficiente o con procesos inflamatorios que afectan negativamente la pérdida de peso.

***Lachnoclostridium bolteae***: Asociada con trastornos metabólicos, mostró una mayor prevalencia en el grupo con menor éxito en la pérdida de peso, lo que sugiere que podría estar vinculada con disbiosis o inflamación crónica que obstaculizan la pérdida de peso (300).

***Fusobacterium varium***: Relacionada con inflamación intestinal y disbiosis, fue más prevalente en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso, lo que sugiere un impacto negativo en el metabolismo y en la pérdida de peso debido a la inflamación crónica que puede causar (294).

***Phascolarctobacterium faecium***: Asociada con la producción de propionato, un ácido graso de cadena corta con beneficios metabólicos, mostró una mayor prevalencia en los pacientes que alcanzaron el objetivo de pérdida de peso. Su presencia podría favorecer la pérdida de peso a través de la regulación del metabolismo energético (297).

***Mitsuokella multacida***: Aunque menos estudiada, mostró una mayor presencia en el grupo que cumplió con el objetivo de pérdida de peso, lo que podría indicar un rol en la

fermentación de carbohidratos y en la producción de ácidos grasos de cadena corta, influyendo positivamente en el metabolismo (298).

***Odoribacter splanchnicus***: Esta especie, conocida por su capacidad para producir propionato, tiene un papel importante en la regulación de la glucosa y la reducción de la inflamación (295). Su mayor prevalencia en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso sugiere que contribuye a un metabolismo más eficiente y saludable.

El análisis a nivel de especie destaca la importancia de ciertos microorganismos en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. ***Akkermansia muciniphila***, ***Roseburia faecis***, y ***Bifidobacterium adolescentis*** son especies clave asociadas con resultados positivos, probablemente debido a sus efectos beneficiosos sobre la salud metabólica y la inflamación. Por otro lado, especies como ***Alistipes obesi*** y ***Fusobacterium varium*** están relacionadas con un peor desempeño en la pérdida de peso, lo que sugiere un papel en la perpetuación de un entorno metabólicamente desfavorable. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un enfoque personalizado que considere la modulación de la microbiota intestinal para mejorar los resultados postoperatorios.

#### 4. ANÁLISIS BASAL DE LA MICROBIOTA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

##### 4.1 Diversidad alfa y beta

En este análisis, se observó que los pacientes que lograron una pérdida de peso significativa (% PTP > 34.2%) presentaban una mayor diversidad alfa a nivel basal en comparación con aquellos que no alcanzaron este umbral. Este hallazgo está en línea con estudios previos que han señalado la importancia de la diversidad microbiana para la salud metabólica. Una mayor diversidad alfa se ha asociado con una mayor resiliencia del microbioma y una mejor capacidad para mantener la homeostasis metabólica. Específicamente, se ha propuesto que una microbiota diversa podría facilitar una mejor fermentación de fibras dietéticas en ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo energético y la inflamación (294). Sin embargo, es importante destacar que, a pesar de esta tendencia, las diferencias observadas en este estudio no alcanzaron significancia estadística. Esto sugiere que, aunque la diversidad alfa podría ser un indicador prometedor, por sí sola puede no ser suficiente como un predictor fiable del éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

La diversidad beta, no mostró una clara separación entre los dos grupos de pacientes en este estudio, tanto en los análisis basados en el índice de Jaccard como en el de Bray-Curtis. Esta falta de diferenciación sugiere que las diferencias en la composición de la microbiota, ya sea en términos de presencia/ausencia de especies (Jaccard) o en la abundancia relativa de las mismas (Bray-Curtis), no son marcadas entre los grupos que alcanzaron o no el objetivo de pérdida de peso. Estos resultados contrastan con algunos estudios que han encontrado asociaciones entre ciertas composiciones microbianas

específicas y la respuesta a la cirugía bariátrica (287). Por ejemplo, se ha reportado que una mayor abundancia de ciertas bacterias del filo *Firmicutes* en comparación con *Bacteroidetes* podría estar relacionada con una mejor respuesta a la pérdida de peso (289). Sin embargo, la falta de una clara separación en este estudio sugiere que la diversidad beta, al menos en este contexto, no es un biomarcador fuerte para predecir el éxito de la pérdida de peso. Una posible explicación para estos hallazgos podría ser la alta variabilidad individual en la microbiota intestinal, que podría diluir las diferencias entre grupos. Además, otros factores, como la dieta, la genética del huésped, y las interacciones entre diferentes especies microbianas, también juegan un papel crucial en la respuesta metabólica a la cirugía y podrían enmascarar cualquier efecto atribuible exclusivamente a la diversidad beta.

## **4.2 Análisis taxonómico**

### *4.2.1 Filo*

El análisis de la composición de la microbiota a nivel de filo en pacientes sometidos a cirugía bariátrica revela que los filos *Firmicutes*, *Bacteroidota*, y *Proteobacteria* son los predominantes en ambos grupos de estudio, lo cual es consistente con la composición general del microbioma intestinal humano. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en la abundancia relativa de *Firmicutes*, *Bacteroidota* o *Proteobacteria* entre los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%) y aquellos que no lo hicieron. Esto sugiere que, a nivel de filo, la composición de la microbiota puede no ser un predictor útil del éxito en la pérdida de peso a largo plazo tras la cirugía bariátrica. Este resultado es consistente con estudios previos que han sugerido que las diferencias a nivel de filo pueden ser demasiado generales para capturar las variaciones microbianas que realmente influyen en el metabolismo y la respuesta a la cirugía (287).

La falta de diferencias significativas a nivel de filo entre los grupos que alcanzaron o no el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%) sugiere que, en este nivel taxonómico, la microbiota intestinal no ofrece información predictiva relevante para la respuesta a la cirugía bariátrica.

### *4.2.2 Clase*

En el análisis a nivel de clase, se identificaron dos clases bacterianas, *Negativicutes* y *Alphaproteobacteria*, que mostraron diferencias significativas en su abundancia relativa entre los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso (% PTP > 34.2%) y aquellos que no lo hicieron. Este hallazgo sugiere una posible relación entre estas clases bacterianas y la eficacia de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

*Negativicutes* es una clase dentro del filo *Firmicutes* que ha sido relacionada con la fermentación de carbohidratos y la producción de AGCCs (295). Sin embargo, su papel exacto en el metabolismo y la obesidad no está completamente esclarecido. La mayor abundancia de *Negativicutes* en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso sugiere que esta clase podría estar involucrada en procesos metabólicos que dificultan la pérdida de peso.

*Alphaproteobacteria* es una clase dentro del filo *Proteobacteria* que incluye una diversidad de bacterias, algunas de las cuales están asociadas con la inflamación y la disbiosis (291). La ligera pero significativa mayor abundancia de *Alphaproteobacteria* en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso podría indicar una asociación entre la presencia de esta clase y una respuesta metabólica menos favorable tras la cirugía bariátrica. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han identificado un aumento en *Proteobacteria*, y particularmente en *Alphaproteobacteria*, en estados de disbiosis intestinal, que a su vez están vinculados con inflamación crónica y resistencia a la pérdida de peso (291).

Las diferencias observadas a nivel de clase indican que la composición microbiana preoperatoria podría tener un impacto en la efectividad de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso. Específicamente, la mayor abundancia de *Negativicutes* y *Alphaproteobacteria* en pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso sugiere que estos grupos bacterianos podrían ser utilizados como biomarcadores potenciales para predecir la respuesta a la cirugía. Identificar estos patrones preoperatorios podría ayudar a personalizar las intervenciones y optimizar los resultados postoperatorios mediante el uso de terapias dirigidas, como prebióticos, probióticos o modificaciones dietéticas que reduzcan la abundancia de estas clases bacterianas no favorables.

#### 4.2.3 Orden

En este análisis, hemos observado diferencias significativas a nivel de orden en la microbiota intestinal de pacientes que lograron una pérdida de peso significativa (% PTP > 34.2%) en comparación con aquellos que no alcanzaron este objetivo tras la cirugía bariátrica. Estas diferencias destacan la posible implicación de ciertos órdenes bacterianos en los resultados postoperatorios y sugieren que la composición microbiana a este nivel taxonómico podría desempeñar un papel relevante en la respuesta a la cirugía bariátrica.

El orden Veillonellales-Selenomonadales, perteneciente a la clase Negativicutes, mostró diferencias significativas entre los grupos, aunque la magnitud de esta diferencia no fue marcadamente pronunciada. Este hallazgo es interesante porque, aunque la diferencia es estadísticamente significativa, la similitud en las abundancias relativas medias entre los grupos sugiere que este orden podría estar involucrado en procesos biológicos más complejos que no se reflejan directamente en diferencias grandes de abundancia. Estudios previos han asociado a *Veillonella*, un género dentro de este orden, con la producción de ácidos orgánicos como propionato y lactato, los cuales pueden influir en el metabolismo energético del huésped (295). Sin embargo, su papel en la obesidad y la pérdida de peso sigue siendo controvertido y requiere más investigación para comprender su relevancia clínica.

El orden Peptostreptococcales-Tissierellales, perteneciente a la clase Clostridia, mostró una mayor abundancia relativa en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Este resultado sugiere una posible asociación positiva de este orden con la eficacia de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso. Clostridia es conocido por incluir bacterias que contribuyen a la fermentación de fibras en ácidos grasos de cadena corta, que tienen efectos beneficiosos sobre la salud metabólica, incluyendo la mejora de la sensibilidad a la insulina

y la reducción de la inflamación (294-295). Estos efectos podrían explicar la asociación observada en este estudio.

El orden Erysipelotrichales, perteneciente a la clase Bacilli, mostró una mayor abundancia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso, lo que sugiere una asociación positiva con la pérdida de peso postoperatoria. Este orden ha sido previamente relacionado con la capacidad de sus miembros para metabolizar componentes dietéticos específicos y contribuir a la salud intestinal (297). La presencia significativa de este orden en el grupo exitoso sugiere que podría desempeñar un papel en la promoción de un entorno microbiano favorable para la pérdida de peso.

Por último, el orden Staphylococcales, también dentro de la clase Bacilli, mostró una mayor abundancia en el grupo que no alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Staphylococcus, un género dentro de este orden, se ha relacionado con efectos negativos sobre la salud metabólica, incluyendo la promoción de la inflamación y la resistencia a la insulina (289). La mayor abundancia de este orden en el grupo menos exitoso sugiere que podría estar asociado con un entorno microbiano desfavorable que impide una pérdida de peso efectiva.

Los resultados del análisis a nivel de orden indican que la composición microbiana intestinal puede influir en los resultados de la cirugía bariátrica, con ciertos órdenes bacterianos asociados de manera significativa con el éxito o el fracaso en la pérdida de peso postoperatoria. Los hallazgos sobre órdenes como Veillonellales-Selenomonadales, Peptostreptococcales-Tissierellales, Christensenellales, Erysipelotrichales, y Staphylococcales destacan la necesidad de investigar más a fondo cómo estas bacterias interactúan con el huésped y con otros microorganismos para influir en los resultados metabólicos.

#### *4.2.4 Familia*

En la discusión de las diferencias a nivel de familia observadas en la microbiota intestinal entre los pacientes que lograron una pérdida de peso significativa (% PTP > 34.2%) y aquellos que no lo lograron, se destacan varias familias bacterianas que podrían tener un papel relevante en la predicción de los resultados postoperatorios.

La mayor abundancia de Peptostreptococcaceae en los pacientes que cumplieron con el objetivo de pérdida de peso sugiere una posible asociación positiva entre esta familia y el éxito postoperatorio. Esta familia ha sido relacionada con procesos inflamatorios y metabólicos, que podrían influir en la capacidad del organismo para perder peso. Estudios previos han indicado que las bacterias de esta familia pueden participar en la fermentación de aminoácidos y la producción de AGCCs, que tienen efectos beneficiosos en la salud metabólica (295).

La mayor abundancia de Erysipelotrichaceae en el grupo que alcanzó una pérdida de peso significativa es coherente con su papel conocido en el metabolismo energético y la inflamación. Esta familia ha sido vinculada con un mejor control del metabolismo lipídico, lo que podría explicar su presencia en individuos que experimentan un mayor éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (297). La literatura sugiere que una mayor presencia

de *Erysipelotrichaceae* está asociada con una mejora en la sensibilidad a la insulina y una reducción de la inflamación sistémica, factores cruciales en el manejo del peso (288).

La abundancia de *Staphylococcaceae* en los pacientes que no alcanzaron el objetivo de pérdida de peso apunta a una posible influencia negativa de esta familia en el metabolismo postoperatorio. *Staphylococcaceae* es conocida por su asociación con procesos infecciosos e inflamatorios, lo que podría interferir con la pérdida de peso al promover un ambiente metabólico desfavorable. La relación entre esta familia y la resistencia a la pérdida de peso podría estar mediada por su capacidad para inducir inflamación crónica de bajo grado, un factor conocido por contribuir a la obesidad y sus comorbilidades (289).

Finalmente, la mayor abundancia de *Ruminococcaceae* en los pacientes que lograron el objetivo de pérdida de peso refuerza su papel positivo en la salud metabólica. Esta familia es conocida por su capacidad para degradar fibras dietéticas complejas y producir AGCCs, que tienen efectos beneficiosos sobre la inflamación y la sensibilidad a la insulina (295,297). Su presencia significativa en el grupo de éxito postoperatorio sugiere que *Ruminococcaceae* podría ser un marcador de un microbioma intestinal saludable y eficiente en términos metabólicos, contribuyendo a una mayor efectividad en la pérdida de peso.

En conjunto, estas observaciones indican que ciertas familias bacterianas, como *Peptostreptococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, y *Ruminococcaceae*, podrían estar relacionadas con un mayor éxito en la pérdida de peso postoperatoria, mientras que otras, como *Staphylococcaceae* podría estar asociadas con un menor éxito. Estos hallazgos sugieren que la composición de la microbiota intestinal antes de la cirugía bariátrica podría servir como un predictor potencial del resultado de la pérdida de peso, lo que podría tener importantes implicaciones para la personalización del tratamiento y la mejora de los resultados clínicos.

#### 4.2.5 Género

En este análisis, se han identificado varias diferencias significativas a nivel de género bacteriano entre pacientes que lograron una pérdida de peso significativa tras la cirugía bariátrica (% PTP > 34.2%) y aquellos que no alcanzaron este umbral. Estas diferencias subrayan el papel crucial que juega la microbiota intestinal en la regulación del peso corporal y en el éxito de las intervenciones bariátricas.

El género ***Lactobacillus*** mostró una mayor abundancia en el grupo de pacientes que no lograron una pérdida de peso adecuada. Aunque *Lactobacillus* se ha asociado comúnmente con beneficios para la salud, como la producción de ácido láctico y la mejora de la barrera intestinal, algunos estudios sugieren que ciertas cepas podrían estar implicadas en la ganancia de peso o en la dificultad para perder peso (301).

***Butyrivibrio***, un género conocido por su capacidad para producir butirato, un AGCC con propiedades antiinflamatorias, mostró una mayor abundancia en el grupo que logró una pérdida de peso significativa (297). El butirato es crucial para mantener la salud intestinal y regular el metabolismo energético. Su presencia puede promover un ambiente intestinal favorable que facilite la pérdida de peso, posiblemente al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la inflamación sistémica.

El género *Faecalibacterium*, particularmente la especie *Faecalibacterium prausnitzii*, es uno de los principales productores de butirato en el intestino humano y se ha asociado con un estado de salud intestinal positivo y con la prevención de enfermedades metabólicas. Su mayor presencia en el grupo exitoso refuerza la idea de que una microbiota rica en productores de butirato puede ser beneficiosa para la pérdida de peso y la salud metabólica (298).

*Butyricoccus* es otro género productor de butirato, que mostró una mayor abundancia en el grupo que alcanzó el objetivo de pérdida de peso. Al igual que *Faecalibacterium*, su capacidad para producir butirato sugiere un papel en la mejora de la salud intestinal y la regulación del metabolismo (297-298). Esto podría ser especialmente relevante en el contexto de la cirugía bariátrica, donde la microbiota desempeña un papel en la recuperación postoperatoria y en la regulación del peso.

El género *Parabacteroides* ha sido asociado con la producción de ácidos grasos de cadena corta y con la reducción de la inflamación intestinal (295). Su mayor abundancia en el grupo exitoso sugiere que podría estar involucrado en la promoción de un ambiente metabólicamente favorable, facilitando la pérdida de peso. Además, la presencia de *Parabacteroides* podría estar relacionada con un mejor control del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, contribuyendo a una mayor eficiencia energética y reducción de la adiposidad.

*Romboutsia* es un género implicado en la fermentación de carbohidratos y la producción de AGCCs (295). Su mayor abundancia en el grupo exitoso podría reflejar un microbioma más eficiente en la conversión de nutrientes en energía utilizable sin contribuir al almacenamiento de grasa. Esto refuerza la importancia de la fermentación y la producción de AGCCs en la regulación del peso post-cirugía bariátrica.

Estos hallazgos indican que ciertos géneros bacterianos, como *Butyrivibrio*, *Faecalibacterium*, *Butyricoccus*, *Parabacteroides*, y *Romboutsia*, tienen una asociación positiva con el éxito en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Estos géneros están relacionados con funciones metabólicas clave, como la producción de butirato y otros AGCCs, que son críticos para la salud intestinal y el metabolismo energético. Por otro lado, la mayor abundancia de *Lactobacillus* en pacientes que no lograron una pérdida de peso adecuada sugiere que no todas las bacterias comúnmente consideradas beneficiosas tienen un impacto positivo en el contexto de la pérdida de peso postoperatoria. Esto resalta la complejidad de la microbiota intestinal y la necesidad de enfoques personalizados en el manejo postoperatorio.

#### 4.2.6 Especies

El análisis de las diferencias a nivel de especie en la microbiota intestinal entre pacientes que lograron una pérdida de peso significativa (% PTP > 34.2%) y aquellos que no alcanzaron este objetivo revela varias especies microbianas con asociaciones significativas, que podrían tener implicaciones importantes en la predicción del éxito de la cirugía bariátrica. Estas diferencias refuerzan la idea de que la composición de la microbiota intestinal antes de la cirugía podría ser un indicador de la respuesta metabólica postoperatoria.

***Parabacteroides merdae*** ha sido relacionado con una microbiota intestinal equilibrada y con la reducción de la inflamación sistémica, factores que son beneficiosos para la pérdida de peso (297). Su mayor presencia en el grupo que logró una pérdida de peso significativa refuerza la idea de que esta especie podría contribuir a un entorno metabólico favorable que promueva la reducción de la adiposidad.

***Bacteroides fragilis*** es una especie que juega un papel crucial en la modulación del sistema inmune y la homeostasis intestinal. No obstante, su mayor abundancia en el grupo que no logró una pérdida de peso adecuada sugiere que, en este contexto, podría estar asociada con una microbiota menos favorable para la pérdida de peso. Este hallazgo podría estar relacionado con su capacidad para inducir inflamación en ciertos contextos (302).

***Alistipes finegoldii*** es una especie que ha sido asociada con efectos antiinflamatorios y se encuentra más elevada en el grupo que cumplió con el objetivo de pérdida de peso. Este microorganismo podría estar involucrado en la modulación de un entorno intestinal que favorezca la pérdida de peso a través de la reducción de la inflamación y la mejora del metabolismo (299).

***Dialister invisus*** mostró una mayor abundancia en el grupo que no cumplió con el objetivo de pérdida de peso. Aunque se ha estudiado menos en el contexto de la obesidad, su presencia en este grupo sugiere que podría estar asociado con un perfil metabólico menos favorable, posiblemente contribuyendo a la inflamación o a la resistencia a la pérdida de peso (303).

***Akkermansia muciniphila*** es ampliamente conocida por sus efectos beneficiosos en la salud metabólica, incluyendo la mejora de la barrera intestinal y la reducción de la inflamación. Su mayor presencia en los pacientes que lograron una pérdida de peso significativa refuerza su papel como un marcador potencial de un microbioma saludable y eficaz en la pérdida de peso (293,294).

***Ruminococcus gnavus*** se ha asociado con estados inflamatorios y metabólicamente desfavorables. Su mayor abundancia en el grupo que no cumplió con el objetivo de pérdida de peso podría indicar su implicación en procesos que dificultan la pérdida de peso, posiblemente a través de la promoción de la inflamación o la alteración del metabolismo de los carbohidratos (304).

***Roseburia inulinivorans*** es conocida por su capacidad para producir butirato, un ácido graso de cadena corta que tiene efectos antiinflamatorios y que se asocia con un metabolismo saludable (295). Su mayor abundancia en el grupo que alcanzó una mayor pérdida de peso sugiere que podría ser un importante contribuyente a la salud metabólica y a la eficacia de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

***Eubacterium rectale*** es productor de butirato y generalmente se asocia con la salud intestinal (297). Sin embargo, su mayor presencia en el grupo que no cumplió el objetivo de pérdida de peso sugiere una relación compleja, donde podría estar contribuyendo a un desequilibrio microbiano que no favorece la pérdida de peso, posiblemente a través de mecanismos relacionados con la resistencia a la insulina o la inflamación.

Este análisis resalta la complejidad del papel de la microbiota intestinal en la pérdida de peso post-cirugía bariátrica. Especies como *Akkermansia muciniphila*, *Alistipes finegoldii*, y *Roseburia inulinivorans* están asociadas con una mayor pérdida de peso, lo que refuerza su potencial como biomarcadores predictivos de éxito en la cirugía bariátrica. Por otro lado, especies como *Ruminococcus gnavus* y *Dialister invisus* parecen estar relacionadas con una menor pérdida de peso, subrayando la necesidad de una comprensión más profunda de cómo la microbiota puede influir en los resultados metabólicos postoperatorios.

## 5. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones más importantes de esta tesis es el tamaño de la muestra. Aunque se incluyeron un número significativo de pacientes, el poder estadístico de los análisis podría haber sido limitado debido al tamaño relativamente pequeño de los grupos, especialmente cuando se realizan comparaciones entre subgrupos. Este tamaño de muestra podría haber afectado la capacidad para detectar diferencias sutiles o interacciones complejas entre la microbiota intestinal y los resultados clínicos.

La población estudiada incluyó pacientes con diferentes perfiles demográficos, clínicos y metabólicos. Esta heterogeneidad puede haber introducido variabilidad en los resultados, haciendo más difícil identificar patrones claros en la relación entre la microbiota intestinal y los resultados de la cirugía bariátrica. Factores como la edad, el género, el estado metabólico, y el historial dietético pueden influir en la composición de la microbiota y en la respuesta a la cirugía, lo que sugiere que un enfoque más estratificado podría ser necesario en futuros estudios.

El análisis de la microbiota intestinal se basó en técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) para identificar la composición bacteriana a partir de muestras fecales. Si bien este método es poderoso, también tiene sus limitaciones. Primero, la resolución de la secuenciación puede no ser suficiente para identificar todas las especies bacterianas presentes, especialmente aquellas menos abundantes. Segundo, la secuenciación de ADN puede no reflejar completamente la actividad metabólica de las bacterias, ya que no distingue entre bacterias viables y no viables, ni proporciona información sobre las funciones metabólicas activas en el momento del muestreo. Además, la variabilidad técnica, como la eficiencia de extracción de ADN y la calidad de las secuencias, podría haber influido en los resultados.

El diseño del estudio fue principalmente observacional, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales entre la microbiota intestinal y los resultados de la cirugía bariátrica. Aunque se identificaron asociaciones significativas entre ciertas composiciones microbianas y la pérdida de peso o la resolución de comorbilidades, no se puede concluir con certeza que estos cambios en la microbiota causaron los resultados observados. Los estudios futuros podrían beneficiarse de un enfoque experimental, quizás incorporando intervenciones que modifiquen la microbiota (como el uso de probióticos o prebióticos) para investigar su impacto directo en los resultados postoperatorios.

Existen múltiples factores confusores que podrían haber influido en los resultados del estudio. Por ejemplo, los cambios en la dieta postoperatoria, la adherencia a las recomendaciones médicas, y el uso de medicamentos (como antibióticos o inhibidores de la bomba de protones) pueden haber afectado tanto la microbiota intestinal como los resultados clínicos. Aunque se intentó controlar estos factores en el análisis, es posible que algunas variables no hayan sido completamente consideradas, lo que podría haber sesgado los resultados.

Aunque el seguimiento de los pacientes se realizó durante un año después de la cirugía bariátrica, este período de tiempo podría no ser suficiente para capturar los efectos a largo plazo de los cambios en la microbiota intestinal sobre la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades. Los efectos de la cirugía bariátrica en la microbiota intestinal y en la salud metabólica pueden continuar evolucionando más allá de este periodo, por lo que un seguimiento más prolongado podría haber proporcionado una visión más completa y precisa de la relación entre la microbiota y los resultados clínicos.

La microbiota intestinal es extremadamente variable entre individuos, influenciada por factores como la genética, el entorno, la dieta y los hábitos de vida. Esta variabilidad interindividual puede dificultar la identificación de patrones consistentes en la relación entre la microbiota y los resultados de la cirugía bariátrica. Aunque se identificaron ciertos perfiles microbianos asociados con mejores o peores resultados, la alta variabilidad sugiere que estos perfiles pueden no ser universales y que otros factores podrían estar modulando la respuesta a la cirugía en diferentes individuos.

Aunque se exploró la posibilidad de utilizar la composición de la microbiota intestinal como un biomarcador predictivo para los resultados de la cirugía bariátrica, la aplicabilidad clínica de estos hallazgos aún es limitada. La complejidad de la microbiota y su interacción con el huésped hacen que sea difícil desarrollar un biomarcador robusto que pueda aplicarse universalmente. Además, la implementación clínica de un biomarcador basado en la microbiota requeriría técnicas estandarizadas y validación en estudios más amplios y diversos.

Finalmente, la generalización de los resultados a otras poblaciones o tipos de cirugía bariátrica puede ser limitada. Los hallazgos de esta tesis se basan en una población específica sometida a un tipo particular de cirugía bariátrica, y es posible que los resultados no se apliquen a otros grupos de pacientes o a diferentes procedimientos quirúrgicos. Los estudios futuros deberían considerar la inclusión de poblaciones más diversas y comparaciones entre diferentes tipos de intervenciones bariátricas.

En resumen, aunque esta tesis proporciona una valiosa comprensión de la relación entre la microbiota intestinal y los resultados de la cirugía bariátrica, las limitaciones mencionadas deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de continuar la investigación en este campo, utilizando diseños de estudio más robustos, muestras más grandes y enfoques metodológicos complementarios para superar las barreras identificadas y avanzar hacia una comprensión más clara y aplicable clínicamente.

# CONCLUSIONES

1. Pacientes con una mayor diversidad alfa preoperatoria y con una composición microbiana más favorable, caracterizada por la presencia de especies beneficiosas como *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia inulinivorans*, mostraron una mejor respuesta a la cirugía en términos de pérdida de peso significativa y resolución de comorbilidades.
2. Pacientes que lograron un PTP superior al 34.2% presentaron un perfil microbiano diferente al de aquellos que no alcanzaron este umbral, destacándose un aumento en la abundancia de especies como *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia inulinivorans*. En contraste, especies como *Ruminococcus gnavus* y *Dialister invisus* estuvieron más presentes en pacientes que no lograron una pérdida de peso efectiva. Estos cambios sugieren que la cirugía no solo actúa como una intervención mecánica para la pérdida de peso, sino también como un modulador del ecosistema microbiano intestinal.
3. Especies específicas que fueron más abundantes en pacientes con mejores resultados de pérdida de peso también se asociaron con una mayor tasa de resolución de comorbilidades como la diabetes tipo 2 y la hipertensión. Esto refuerza la idea de que la microbiota intestinal no solo influye en la pérdida de peso en sí, sino también en la mejora general de la salud metabólica, lo que podría tener un impacto profundo en la calidad de vida a largo plazo de los pacientes.

### **Consideración Final:**

Los resultados de esta tesis doctoral confirman que la microbiota intestinal juega un papel crucial en los resultados de la cirugía bariátrica.

Las diferencias interindividuales en la composición y diversidad de la microbiota antes y después de la cirugía están asociadas con la variabilidad en la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la microbiota intestinal puede ser un factor clave para predecir la eficacia de la cirugía bariátrica y sugieren que la manipulación de la microbiota podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con obesidad severa.

Se recomienda que futuros estudios exploren más a fondo los mecanismos específicos a través de los cuales la microbiota intestinal influye en los resultados de la cirugía bariátrica y que consideren la integración de intervenciones personalizadas basadas en el perfil microbiano de cada paciente.

# BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* **390**, 2627–2642 (2017).
2. Geserick, M. et al. BMI acceleration in early childhood and risk of sustained obesity. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1303–1312 (2018).
3. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
4. Larsson SC, Burgess S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med.* 2021 Dec 15;19(1):320. doi: 10.1186/s12916-021-02188-x. PMID: 34906131; PMCID: PMC8672504.
5. S.M. Wright, L.J. Aronne. Causes of obesity. *Abdom Imaging*, 37 (5) (2012), pp. 730-732, 10.1007/s00261-012-9862-x
6. S.H. Mohammed, T.D. Habtewold, M.M. Birhanu, et al. Neighbourhood socioeconomic status and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies *BMJ Open*, 9 (11) (2019), Article e028238, 10.1136/bmjopen-2018-028238
7. N. Parasin, T. Amnuaylojaroen, S. Saokaew Effect of air pollution on obesity in children: A systematic review and meta-analysis *Children (Basel)* (2021), 10.3390/children8050327
8. C. Bouchard Genetics of obesity: what we have learned over decades of research *Obesity (Silver Spring)*, 29 (5) (2021), pp. 802-820, 10.1002/oby.23116
9. R. Kumar, K. Mal, M.K. Razaq, et al. Association of leptin with obesity and insulin resistance *Cureus*, 12 (12) (2020), Article e12178, 10.7759/cureus.12178
10. B.O. Asvold, T. Bjoro, L.J. Vatten Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (12) (2009), pp. 5023-5027, 10.1210/jc.2009-1180
11. S.B. Abraham, D. Rubino, N. Sinaii, S. Ramsey, L.K. Nieman Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature *Obesity (Silver Spring)*, 21 (1) (2013), pp. E105-E117, 10.1002/oby.20083
12. F.S. Luppino, L.M. de Wit, P.F. Bouvy, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (3) (2010), pp. 220-229, 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
13. A. Afshin, M.B. Reitsma, C.J.L. Murray. Health effects of overweight and Obesity in 195 countries. *The New England Journal of Medicine*, 377 (2017), pp. 1496-1497
14. M. Abdelaal, C.W. le Roux, N.G. Docherty. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*, 5 (2017), p. 161
15. Ebbeling, C. B., Pawlak, D. B. & Ludwig, D. S. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* **360**, 473–482 (2002).
16. E.K. Oikonomou, C. Antoniades. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 16 (2019), pp. 83-99
17. C.G. Marques, M.V.L. Dos Santos Quaresma, F.P. Nakamoto, A.C.O. Magalhaes, G.A. Lucin, R.V. Thomatieli-Santos. Does modern lifestyle favor Neuroimmunometabolic changes? A path to obesity. *Frontiers in Nutrition*, 8 (2021), Article 705545
18. F. Zhang, G. Hao, M. Shao, K. Nham, Y. An, Q. Wang, ..., O.K. Oz An adipose tissue atlas: An image-guided identification of human-like BAT and Beige depots in rodents. *Cell Metabolism*, 27 (252–262) (2018), Article e253
19. Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372 (1994), pp. 425-432
20. J.H. Stern, J.M. Rutkowski, P.E. Scherer. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metabolism*, 23 (2016), pp. 770-784
21. H. Hsueh, Y. He, A.J. Kastin, H. Tu, E.N. Markadakis, R.C. Rogers, ..., W. Pan Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus *Brain*, 132 (2009), pp. 889-902
22. A. Tsuchida, T. Yamauchi, Y. Ito, Y. Hada, T. Maki, S. Takekawa, ..., T. Kadowaki Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity *The Journal of Biological Chemistry*, 279 (2004), pp. 30817-30822
23. S. Padhi, A.K. Nayak, A. Behera .Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed. Pharm.*, 131 (2020), Article 110708

24. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* (2020) 34:27–42. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014
25. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New Engl J Med* (2014) 371(23):2237–8. doi: 10.1056/NEJMc1412427
26. Franssen R., Monajemi H., Stroes E.S., Kastelein J.J. Obesity and dyslipidemia. *Med. Clin. North. Am.* 2011;95:893–902. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.003
27. Capell W.H., Zambon A., Austin M.A., Brunzell J.D., Hokanson J.E. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:1040–1046. doi: 10.1161/01.ATV.16.8.1040.
28. Clemente-Postigo M., Queipo-Ortuno M.I., Fernandez-Garcia D., Gomez-Huelgas R., Tinahones F.J., Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One.* 2011;6:e24783. doi: 10.1371/journal.pone.0024783
29. Peterson J., Bihain B.E., Bengtsson-Olivecrona G., Deckelbaum R.J., Carpentier Y.A., Olivecrona T. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:909–913. doi: 10.1073/pnas.87.3.909.
30. Karpe F., Olivecrona T., Walldius G., Hamsten A. Lipoprotein lipase in plasma after an oral fat load: Relation to free fatty acids. *J. Lipid Res.* 1992;33:975–984
31. Z.M. Younossi, P. Golabi, J.M. Paik, A. Henry, C. Van Dongen, L. Henry The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review *Hepatology*, 77 (2023), pp. 1335-1347
32. X. Lin, Y. Xu, X. Pan, J. Xu, Y. Ding, X. Sun, ..., P.F. Shan Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025 *Scientific Reports*, 10 (2020), p. 14790
33. S.A. Polyzos, J. Kountouras, C.S. Mantzoros Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics *Metabolism*, 92 (2019), pp. 82-97
34. M.G. Tinajero, V.S. Malik An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50 (2021), pp. 337-355
35. P. Golabi, J.M. Paik, S. AlQahtani, Y. Younossi, G. Tuncer, Z.M. Younossi Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: Data from global burden of disease 2009-2019 *Journal of Hepatology*, 75 (2021), pp. 795-809
36. J.M. Paik, P. Golabi, Y. Younossi, M. Srishord, A. Mishra, Z.M. Younossi The growing burden of disability related to non-alcoholic fatty liver disease: Data from the global burden of disease 2007-2017 *Hepatology Communications*, 4 (2020), pp. 1769-1780
37. C.E. Geisler, B.J. Renquist Hepatic lipid accumulation: Cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones *The Journal of Endocrinology*, 234 (2017), pp. R1-R21
38. G.I. Smith, M. Shankaran, M. Yoshino, G.G. Schweitzer, M. Chondronikola, J.W. Beals, ..., S. Klein Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease *The Journal of Clinical Investigation*, 130 (2020), pp. 1453-1460
39. Y. Geng, K.N. Faber, V.E. de Meijer, H. Blokzijl, H. Moshage How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? *Hepatology International*, 15 (2021), pp. 21-35
40. N. Mendez-Sanchez, V.C. Cruz-Ramon, O.L. Ramirez-Perez, J.P. Hwang, B. Barranco-Fragoso, J. Cordova-Gallardo New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (2018)
41. A. Berrington de Gonzalez, P. Hartge, J.R. Cerhan, A.J. Flint, L. Hannan, R.J. MacInnis, ..., M.J. Thun Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults *The New England Journal of Medicine*, 363 (2010), pp. 2211-2219
42. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):679-89. doi: 10.1002/hep.23280.
43. Z. Younossi, F. Tacke, M. Arrese, B. Chander Sharma, I. Mostafa, E. Bugianesi, ..., M.B. Vos Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis *Hepatology*, 69 (2019), pp. 2672-2682
44. H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara, W.P. Castelli Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study *Circulation*, 67 (1983), pp. 968-977
45. A. Perez Perez, J. Ybarra Munoz, V. Blay Cortes, P. de Pablos Velasco Obesity and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition*, 10 (2007), pp. 1156-1163

46. P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan, H. Parise, W.B. Kannel. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience *Archives of Internal Medicine*, 162 (2002), pp. 1867-1872
47. R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee, P.C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, ..., P.P. Liu Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study *The New England Journal of Medicine*, 355 (2006), pp. 260-269
48. D.W. Kitzman, C.S.P. Lam Obese heart failure with preserved ejection fraction phenotype: From pariah to central player *Circulation*, 136 (2017), pp. 20-23
49. S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Bohm, ..., E.M.-P.T. Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 385 (2021), pp. 1451-1461
50. M.E. Nassif, S.L. Windsor, B.A. Borlaug, D.W. Kitzman, S.J. Shah, F. Tang, ..., M.N. Kosiborod The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: A multicenter randomized trial *Nature Medicine*, 27 (2021), pp. 1954-1960
51. S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, B. Claggett, R.A. de Boer, D. DeMets, A.F. Hernandez, ..., Investigators Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction *The New England Journal of Medicine*, 387 (2022), pp. 1089-1098
52. M.N. Kosiborod, S.Z. Abildstrom, B.A. Borlaug, J. Butler, S. Rasmussen, M. Davies Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and Obesity *The New England Journal of Medicine*, 389 (2023), pp. 1069-1084
53. S.S. Khan, H. Ning, J.T. Wilkins, N. Allen, M. Carnethon, J.D. Berry, ..., D.M. Lloyd-Jones Association of Body Mass Index with Lifetime Risk of cardiovascular disease and compression of morbidity *JAMA Cardiology*, 3 (2018), pp. 280-287
54. Steele, C. B., et al. (2017). Vital signs: Trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity — United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66, 1052–1058.
55. Schauer, D. P., et al. (2019). Bariatric surgery and the risk of cancer in a large multisite cohort. *Annals of Surgery*, 269, 95–101.
56. Pearson-Stuttard, J., et al. (2018). Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: A comparative risk assessment. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6, e6–e15.
57. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144, 646–674.
58. Harris, B.H.L., Macaulay, V.M., Harris, D.A. et al. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 41, 491–515 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10046-2>
59. B. Muktabant, T.A. Lawrie, P. Lumbiganon, M. Laopaiboon Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (2015), Article CD007145
60. G.A. Bray, W.E. Heisel, A. Afshin, M.D. Jensen, W.H. Dietz, M. Long, ..., T.H. Inge The science of Obesity management: An Endocrine Society scientific statement *Endocrine Reviews*, 39 (2018), pp. 79-132
61. A. Lamerz, J. Kuepper-Nybelen, C. Wehle, N. Bruning, G. Trost-Brinkhues, H. Brenner, ..., B. Herpertz-Dahlmann. Social class, parental education, and obesity prevalence in a study of six-year-old children in Germany *International Journal of Obesity*, 29 (2005), pp. 373-380
62. M.E. Lean, W.S. Leslie, A.C. Barnes, N. Brosnahan, G. Thom, L. McCombie, ..., R. Taylor Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial *Lancet*, 391 (2018), pp. 541-551
63. A.R.G. Look, R.R. Wing, P. Bolin, F.L. Brancati, G.A. Bray, J.M. Clark, ..., S.Z. Yanovski Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes *The New England Journal of Medicine*, 369 (2013), pp. 145-154
64. A.R.G. Look, E.W. Gregg, J.M. Jakicic, G. Blackburn, P. Bloomquist, G.A. Bray, ..., S.Z. Yanovski Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 4 (2016), pp. 913-921

65. A.P. Simopoulos The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 233 (2008), pp. 674-688
66. M. Khalil, H. Shanmugam, H. Abdallah, J.S. John Britto, I. Galerati, J. Gomez-Ambrosi, ..., P. Portincasa The potential of the Mediterranean diet to improve mitochondrial function in experimental models of Obesity and metabolic syndrome *Nutrients*, 14 (2022)
67. D. Liu, Y. Huang, C. Huang, S. Yang, X. Wei, P. Zhang, ..., H. Zhang Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss *The New England Journal of Medicine*, 386 (2022), pp. 1495-1504
68. C.D. Gardner, A. Kiazand, S. Alhassan, S. Kim, R.S. Stafford, R.R. Balise, A.C. King Comparison of the Atkins, zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: The a TO Z weight loss study: A randomized trial. *JAMA*, 297 (2007), pp. 969-977
69. C.A. Slentz, B.D. Duscha, J.L. Johnson, K. Ketchum, L.B. Aiken, G.P. Samsa, ..., W.E. Kraus Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: the STRRIDE--a randomized controlled study *Archives of Internal Medicine*, 164 (2004), pp. 31-39
70. W.T. Garvey, J.P. Frias, A.M. Jastreboff, C.W. le Roux, N. Sattar, D. Aizenberg. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet*, 402 (10402) (2023), pp. 613-626
71. A.M. Jastreboff, L.J. Aronne, N.N. Ahmad, S. Wharton, L. Connery, B. Alves, ..., Investigator s, S.-. Tirzepatide once weekly for the treatment of Obesity *The New England Journal of Medicine*, 387 (2022), pp. 205-216
72. M. Davies, L. Faerch, O.K. Jeppesen, A. Pakseresht, S.D. Pedersen, L. Perreault, ..., S.S. Group Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet*, 397 (2021), pp. 971-984
73. E. Grunvald, R. Shah, R. Hernaez, A.K. Chandar, O. Pickett-Blakely, L.M. Teigen, ..., A.G.A.C.G. Committee AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with Obesity *Gastroenterology*, 163 (2022), pp. 1198-1225
74. P.M. O'Neil, A.L. Birkenfeld, B. McGowan, O. Mosenzon, S.D. Pedersen, S. Wharton, ..., J. P.H. Wilding Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: A randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial *Lancet*, 392 (2018), pp. 637-649
75. D.M. Rubino, F.L. Greenway, U. Khalid, P.M. O'Neil, J. Rosenstock, R. Sorrig, ..., S. Investigators Effect of weekly subcutaneous Semaglutide vs daily Liraglutide on body weight in adults with overweight or Obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical Trial *JAMA*, 327 (2022), pp. 138-150
76. F.K. Knop, V.R. Aroda, R.D. Do Vale, T. Holst-Hansen, P.N. Laursen, J. Rosenstock, ..., Investigators, O Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): A randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial *Lancet*, 402 (2023), pp. 705-719
77. E. Bonora, J.P. Frias, F.J. Tinahones, J. Van, R.E. Malik, Z. Yu, ..., D.A. Cox Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes: Exploratory analyses of AWARD-11 *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23 (2021), pp. 2242-2250
78. W.T. Garvey, A.L. Birkenfeld, D. Dicker, G. Mingrone, S.D. Pedersen, A. Satyrganova, ..., O. Mosenzon Efficacy and safety of Liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or Obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE insulin randomized controlled Trial *Diabetes Care*, 43 (2020), pp. 1085-1093
79. J. Bolinder, O. Ljunggren, J. Kullberg, L. Johansson, J. Wilding, A.M. Langkilde, ..., S. Parikh Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97 (2012), pp. 1020-1031
80. I.J. Neeland, D.K. McGuire, R. Chilton, S. Crowe, S.S. Lund, H.J. Woerle, ..., O.E. Johansen Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes & Vascular Disease Research*, 13 (2016), pp. 119-126
81. S.S. Jain, S.J. Ramanand, J.B. Ramanand, P.B. Akat, M.H. Patwardhan, S.R. Joshi Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15 (2011), pp. 99-104

82. N.M. Maruthur, E. Tseng, S. Hutfless, L.M. Wilson, C. Suarez-Cuervo, Z. Berger, ..., S. Bolen Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis *Annals of Internal Medicine*, 164 (2016), pp. 740-751
83. R. Masarwa, V.C. Brunetti, S. Aloe, M. Henderson, R.W. Platt, K.B. Filion Efficacy and safety of metformin for Obesity: A systematic review *Pediatrics*, 147 (2021)
84. B.L. Neuen, R.A. Fletcher, H.J.L. Heerspink Empagliflozin in patients with chronic kidney disease *The New England Journal of Medicine*, 388 (2023), p. 2300
85. J.F. Rehfeld The origin and understanding of the incretin concept *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 9 (2018), p. 387
86. M.A. Nauck, J.J. Meier Incretin hormones: Their role in health and disease *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20 (Suppl. 1) (2018), pp. 5-21
87. K. Tatemoto, V. Mutt. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature*, 285 (1980), pp. 417-418
88. S.P. Rajeev, J. Wilding GLP-1 as a target for therapeutic intervention. *Current Opinion in Pharmacology*, 31 (2016), pp. 44-49
89. S.E. Kanoski, M.R. Hayes, K.P. Skibicka. GLP-1 and weight loss: Unraveling the diverse neural circuitry *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310 (2016), pp. R885-R895
90. T. Salvatore, R. Nevola, P.C. Pafundi, L. Monaco, C. Rizzoli, S. Imbriani, ..., F.C. Sasso Incretin hormones: The link between Glycemic index and Cardiometabolic diseases *Nutrients*, 11 (2019)
91. L.A. Nikolaidis, S. Mankad, G.G. Sokos, G. Miske, A. Shah, D. Elahi, R.P. Shannon Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion *Circulation*, 109 (2004), pp. 962-965
92. Q. Zhang, C.T. Delessa, R. Augustin, M. Bakhti, G. Collden, D.J. Drucker, ..., T.D. Muller The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signalling *Cell Metabolism*, 33 (833–844) (2021), Article e835
93. K. El, J.E. Campbell. The role of GIP in alpha-cells and glucagon secretion *Peptides*, 125 (2020), Article 170213
94. S.C. Woods, D.A. D'Alessio. Central control of body weight and appetite. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93 (2008), pp. S37-S50
95. J.A. Lovshin, D.J. Drucker. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5 (2009), pp. 262-269
96. N. Sattar, M.M.Y. Lee, S.L. Kristensen, K.R.H. Branch, S. Del Prato, N.S. Khurmi, ..., H.C. Gerstein. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 9 (2021), pp. 653-662
97. C.H. Lin, L. Shao, Y.M. Zhang, Y.J. Tu, Y. Zhang, B. Tomlinson, ..., Z. Liu An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21 (2020), pp. 275-285
98. J.H. Park, J.Y. Kim, J.H. Choi, H.S. Park, H.Y. Shin, J.M. Lee, ..., S. Lim Effectiveness of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in a real-world setting without intensive lifestyle intervention *International Journal of Obesity*, 45 (2021), pp. 776-786
99. D. Nikolic, A.M. Patti, R.V. Giglio, R. Chianetta, G. Castellino, A. Magan-Fernandez, ..., M. Rizzo. Liraglutide improved Cardiometabolic parameters more in obese than in non-obese patients with type 2 diabetes: A real-world 18-month prospective study. *Diabetes Therapy*, 13 (2022), pp. 453-464
100. S.A. Polyzos, D.G. Goulis, O. Giouleme, G.S. Germanidis, A. Goulas Anti-obesity medications for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Obesity Reports*, 11 (2022), pp. 166-179
101. J.P.H. Wilding, R.L. Batterham, S. Calanna, M. Davies, L.F. Van Gaal, I. Lingvay, ..., S.S. Group Once-weekly Semaglutide in adults with overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 384 (2021), pp. 989-1002
102. S.P. Marso, S.C. Bain, A. Consoli, F.G. Eliaschewitz, E. Jodar, L.A. Leiter, ..., Investigators, S.-. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 375 (2016), pp. 1834-1844
103. B. Aviles Bueno, M.J. Soler, L. Perez-Belmonte, A. Jimenez Millan, F. Rivas Ruiz, M.D. Garcia de Lucas Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at

- high risk progression-real-world clinical practice *Clinical Kidney Journal*, 15 (2022), pp. 1593-1600
104. P.N. Newsome, K. Buchholtz, K. Cusi, M. Linder, T. Okanoue, V. Ratziu, ..., N.N. In vestigators. A placebo-controlled Trial of subcutaneous Semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 384 (2021), pp. 1113-1124
  105. J.P. Frias, M.J. Davies, J. Rosenstock, F.C. Perez Manghi, L. Fernandez Lando, B.K. Bergman, ..., Investigators, S.-. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 385 (2021), pp. 503-515
  106. C.W. le roux, S. Zhang, L.J. Aronne, R.F. Kushner, A.M. Chao, S. Machineni, ..., M.C. Bunck Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program *Obesity (Silver Spring)*, 31 (2023), pp. 96-110
  107. Papavramidou NS, Papavramidis ST, Christopoulou-Aletra H. Galen on obesity: etiology, effects, and treatment. *World J Surg*. 2004; 28 (6): 631-635.
  108. Bevegni C, Adami GF. Obesity and obesity surgery in ancient Greece. *Obes Surg*. 2003; 13 (5): 808-809
  109. Baltasar A. More than 1,000 years ago, Sancho the Fat lost his Kingdom. *Obes Surg*. 2004; 14: 1138
  110. González-González JJ, Sanz-Álvarez L, García Bernardo C. La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp*. 2008; 84 (4): 188-195.
  111. Zollinger R. Significance of preoperative weight in the choice of operation for duodenal ulcer. *Surg Gynecol Obstet*. 1954; 98 (3): 373-374.
  112. Price WE, Grizzle JE, Postlethwait RW, Johnson WD, Grabicki P. Results of operation for duodenal ulcer. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 131 (12): 233-244
  113. Pardela M, Wiewióra M, Sitkiewicz T, Wylezol M. The progress in bariatric surgery. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56 (6): 35-44.
  114. Mahawar K. Bariatric surgery: the past, the present, and the future. *WebmedCentral. Bariatric and Metabolic Surgery*. 2012; 3 (7): WMC003610.
  115. H. Buchwald, R.D. Rucker Jr. The rise and fall of jejunoileal bypass. R.L. Nelson, L.M. Nyhus (Eds.), *Surgery of the small intestine*, Appleton-Century-Crofts, Inc., Norwalk, CT (1987), pp. 529-541
  116. A.J. Kremen, J.H. Linner, C.H. Nelson An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine *Ann Surg*, 140 (3) (1954), pp. 439-448
  117. J.H. Payne, L.T. DeWind, R.R. Commons Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts *Am J Surg*, 106 (2) (1963), pp. 273-289
  118. J.A. Lowell, S. Shenoy, R. Ghalib, C. Caldwell, F.V. White, M. Peters, *et al.* Liver transplantation after jejunoileal bypass for morbid obesity *J Am Coll Surg*, 185 (2) (1997), pp. 123-127
  119. N. Scopinaro, E. Gianetta, D. Civalleri, U. Bonalumi, V. Bachi Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man *Br J Surg*, 66 (9) (1979), pp. 618-620
  120. P. Marceau, S. Biron, R.A. Bourque, M. Potvin, F.S. Hould, S. Simard Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy *Obes Surg*, 3 (1) (1993), pp. 29-35
  121. D.S. Hess, D.W. Hess Biliopancreatic diversion with a duodenal switch *Obes Surg*, 8 (3) (1998), pp. 267-282
  122. S.S. Jaunoo, P.J. Southall Bariatric surgery. *Int J Surg*, 8 (2) (2010), pp. 86-89
  123. E. Mason, C. Ito Gastric bypass in obesity *Surg Clin North Am*, 47 (6) (1967), pp. 1345-1351
  124. W.O. Griffen Jr., V.L. Young, C.C. Stevenson A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity *Ann Surg*, 186 (4) (1977), pp. 500-509
  125. W.J. Pories, M.S. Swanson, K.G. MacDonald, S.B. Long, P.G. Morris, B.M. Brown, *et al.* who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222 (3) (1995), pp. 339-352
  126. K.J. Printen, E.E. Mason Gastric surgery for relief of morbid obesity *Arch Surg*, 106 (4) (1973), pp. 428-431
  127. E.E. Mason. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg*, 117 (5) (1982), pp. 701-706
  128. L.H. Wilkinson, O.A. Peloso Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity. *Arch Surg*, 116 (5) (1981), pp. 602-605
  129. L.I. Kuzmak. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg*, 28 (1986), pp. 13-18

130. S.N. Karamanakos, K. Vagenas, F. Kalfarentzos, T.K. Alexandrides 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*, 247 (3) (2008), pp. 401-407
131. A.C. Wittgrove, G.W. Clark. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y - 500 patients: technique and results, with 3–60 month follow-up. *Obes Surg*, 10 (3) (2000), pp. 233-239
132. J. Reoch, S. Mottillo, A. Shimony, K.B. Filion, N.V. Christou, L. Joseph, et al. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis *Arch Surg*, 146 (11) (2011), pp. 1314-1322
133. Kuzmak L, Yap et al. Surgery for morbid obesity using an inflatable gastric band. *Aorn J* 1990;51(5):1307-24
134. A.F. Dixon, J.B. Dixon, P.E. O'Brien. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: A randomized blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (2005), pp. 813-819
135. T.T. Tran, E. Pauli, J.R. Lyn-Sue, et al. Revisional weight loss surgery after failed laparoscopic gastric banding: An institutional experience. *Surg Endosc*, 27 (2013), pp. 4087-4093
136. peterG.K. Dimitriadis, M.S. Randeve, A.D. Miras. Potential hormone mechanisms of bariatric surgery. *Curr Obes Rep*, 6 (2017), pp. 253-265
137. R. Peterli, B.K. Wolnerhanssen, D. Vetter, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity - 3-year outcomes of the prospective randomized Swiss multicenter bypass or sleeve study (SM-BOSS). *Ann Surg*, 265 (2017), pp. 466-473
138. F. Stenard, A. Iannelli. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol*, 21 (2015), pp. 10348-10357
139. L. Sebastianelli, M. Benois, G. Vanbiervliet, et al. Systematic endoscopy 5 years after sleeve gastrectomy results in a high rate of Barrett's esophagus: Results of a multicenter study. *Obes Surg*, 29 (2019), pp. 1462-1469
140. Rutledge, R., The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg*, 2001. 11(3): p. 276-80.
141. Georgiadou, D., et al., Efficacy and safety of laparoscopic mini gastric bypass. A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*, 2014. 10(5): p. 984-991.
142. Robert M et al :YOMEGA:Prospective multicentric randomized trial of efficiency and safety of OAGB vs RYGB ( France) *Lancet* 2019;393:1299-309
143. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8: 267-82.
144. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care* 2005 2406–2411.
145. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2009 248.e5–256.e5.
146. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2012 1577–1585.
147. Bolckmans R, Himpens J. Long-term (>10 yrs) outcome of the laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Annals of Surgery* 2016 1029–1037.
148. Sanchez-Pernaute A, Rubio Herrera MA, Perez- Aguirre E, Garcia Perez JC, Cabrerizo L, Diez Valladares L. Proximal duodenal-ileal end-to-side bypass with sleeve gastrectomy: proposed technique. *Obes Surg*. 2007;17(12):1614–8. Doi: 10.1007/s11695-007-9287-8.
149. Sanchez-Pernaute A., et al. Single Anastomosis Duodeno–Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S). One to Three-Year Follow-up. *Obes Surg*. 2010; 20:1720-26. Doi: 10.1007/s11695-010-0247-3.
150. Surve A, Cottam D, Medlin W, Richards C, Belnap L, Horsley B, Cottam S, Cottam A, Long-Term Outcomes of Primary Single-Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADIS), *Surgery for Obesity and Related Diseases* (2020)

151. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Pérez N, Marcuello C, Torres A, Pérez- Aguirre E, Single-anastomosis duodeno-ileal bypass as a revisional or second-step operation after sleeve gastrectomy, *Surgery for Obesity and Related Diseases* (2020)
152. Dijkhorst PJ, Boerboom AB, Janssen IMC, et al. Failed sleeve gastrectomy: single anastomosis duodenoileal bypass or Roux-en-Y gastric bypass? A multicenter cohort study. *Obes Surg.* 2018;28:3834–42.
153. G. Mingrone, L. Castagneto-Gissey. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery *Diabetes Metab*, 35 (2009), pp. 518-523
154. J.J. Holst. Incretin hormones and the satiation signal *Int J Obes (Lond)*, 37 (2013), pp. 1161-1168
155. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). 8th IFSO Global Registry Report [monograph on the Internet]. Naples, Italy: IFSO; 2023 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.ifso.com/pdf/8th-ifso-registry-report-2023.pdf>
156. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 15;115(12):956-61. PMID: 1952493
157. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *SOARD* 18 (2022) 1345-1356
158. Sabench Pereferrer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A, Socas Macias M, Valentí Azcárate V, García Ruiz de Gordejuela A, García-Moreno Nisa F, González Fernández J, Vilallonga Puy R, Vilarrasa García N, Sánchez Santos R; Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO). Quality criteria in bariatric surgery: Consensus review and recommendations of the Spanish Association of Surgeons and the Spanish Society of Bariatric Surgery. *Cir Esp.* 2017 Jan;95(1):4-16. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2016.09.007. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27979315.
159. G.W. Lechner, D.W. Elliot. Comparison of weight loss after gastric exclusion and partitioning. *Arch Surg.*, 118 (1983), pp. 685-692
160. A. Baltasar, R. Bou, J. del Río, M. Bengochea, C. Escrivá, J. Miró, et al. Cirugía bariátrica: Resultados a largo plazo de la gastroplastia vertical anillada. ¿Una esperanza frustrada?. *Cir Esp.*, 62 (1997), pp. 175-179
161. A. Larrad, C. Sanchez–Cabezudo. Indicadores de calidad en cirugía bariátrica y criterios de éxito a largo plazo. *Cir Esp.*, 75 (2004), pp. 301-304
162. A.P. Courcoulas, N.J. Christian, S.H. Belle, P.D. Berk, D.R. Flum, L. Garcia, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.*, (2013)
163. D.W. Nelson, K.S. Blair, M.J. Martin. Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs. gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg.*, 147 (2012), pp. 847-854
164. A. Van de Laar. Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD) suggests excess weight loss and excess BMI loss to be inappropriate outcome measures, demonstrating better alternatives. *Obes Surg.*, 22 (2012), pp. 1843-1847
165. A. Baltasar, C. Serra, R. Bou, M. Bengochea, N. Perez, F. Borrás, et al. Índice de masa corporal esperable tras cirugía bariátrica. *Cir Esp.*, 85 (2009), pp. 308-312
166. J.L. Colquitt, J. Picot, E. Loveman, A.J. Clegg. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2 (2009)
167. N.J. Switzer, S. Prasad, E. Debru, N. Church, P. Mitchell, R.S. Gill. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of long-term outcomes. *Obes Surg.*, 26 (2016), pp. 1616-1621.
168. S. Ikramuddin, C.J. Billington, W.J. Lee, J.P. Bantle, A.J. Thomas, J.E. Connett, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 3 (2015), pp. 413-422
169. A. Torquati, K. Wright, W. Melvin, W. Richards. Effect of gastric bypass operation on Framingham and actual risk of cardiovascular events in class II to III obesity. *J Am Coll Surg.*, 204 (2007), pp. 776-782
170. J. Lynch, A. Belgaumkar. Bariatric surgery is effective and safe in patients over 55: A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.*, 22 (2012), pp. 1507-1516

171. L. Sjöström, A.K. Lindroos, M. Peltonen, J. Torgerson, C. Bouchard, B. Carlsson, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.*, 351 (2004), pp. 2683-2693
172. V.G. Athyros, K. Tziomalos, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev.*, 12 (2011), pp. 515-524
173. J.B. Segal, J.M. Clark, A.D. Shore, F. Dominici, T. Magnuson, T.M. Richards, et al. Prompt reduction in use of medications for comorbid conditions after bariatric surgery. *Obes Surg.*, 19 (2009), pp. 1646-1656
174. M.A. Rubio, S. Monereo, A. Lecube, J. Resa, C. Masdevall, F. de la Cruz Vigo, et al. Joint Position Statement of the SEEN-SECO-SEEDO-SED Societies on metabolic surgery for type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.*, 60 (2013), pp. 547-548
175. G. Del Genio, P. Limongelli, F. Del Genio, G. Motta, L. Docimo, D. Testa. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis.*, 12 (2016), pp. 70-74
176. D.L. Greenburg, C.J. Lettieri, A.H. Eliasson. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Am J Med.*, 122 (2009), pp. 535-542
177. N.T. Nguyen, J. Root, K. Zainabadi, A. Sabio, S. Chalifoux, C.M. Stevens, et al. Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery. *Arch Surg*, 140 (2005), pp. 1198-1202
178. A. Lazzati, E. Audureau, F. Hemery, A.S. Schneck, J. Gugenheim, D. Azoulay, et al. Reduction in early mortality outcomes after bariatric surgery in France between 2007 and 2012: A nationwide study of 133,000 obese patients. *Surgery*, 159 (2016), pp. 467-474
179. M.D. Smith, E. Patterson, A.S. Wahed, S.H. Belle, P.D. Berk, A.P. Courcoulas, et al. Thirty-day mortality after bariatric surgery: Independently adjudicated causes of death in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *Obes Surg.*, 21 (2011), pp. 1687-1692
180. E.J. DeMaria, M. Murr, T.K. Byrne, R. Blackstone, J.P. Grant, A. Budak, et al. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.*, 246 (2007), pp. 578-582
181. The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.*, 361 (2009), pp. 445-454
182. J. Dimick, L. Nicholas, A. Ryan, J. Thumma, J. Birkmeyer. Bariatric surgery complications before vs. after implementation of a national policy restricting coverage to centers of excellence. *JAMA.*, 309 (2013), pp. 792-799
183. H.M. Heneghan, S. Meron-Eldar, P. Yenumula, T. Rogula, S.A. Brethauer, P.R. Schauer. Incidence and management of bleeding complications after gastric bypass surgery in the morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis.*, 8 (2012), pp. 729-735
184. H.E. Oria. How to use the bariatric analysis and reporting outcome system. *Surg Obes Relat Dis.*, 8 (2012), pp. 130-131
185. H.E. Oria, M.K. Moorehead. Updated Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Surg Obes Relat Dis.*, 5 (2009), pp. 60-66
186. E.H. Livingston, A.S. Fink. Quality of life: Cost and future of bariatric surgery. *Arch Surg.*, 138 (2003), pp. 383-388
187. Bariatric surgery makes dramatic difference to health-related quality of life. McLeod B, Beban G, Sanderson J, McKillop A, Jull A. *N Z Med J.* 2012;125:46-52.
188. M. D'Hondt, S. Vanneste, H. Pottel, D. Devriendt, F. van Rooy, F. Vansteenkiste. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage procedure for the treatment of morbid obesity and the resulting quality of life, resolution of comorbidities, food tolerance, and 6-year weight loss. *Surg Endosc.*, 25 (2011), pp. 2498-2504
189. P. Kaly, S. Orellana, T. Torrella, C. Takagishi, L. Saff-Koche, M.M. Murr. Unrealistic weight loss expectations in candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.*, 4 (2008), pp. 6-10
190. J. Odom, K.C. Zalesin, T.L. Washington, W.W. Miller, B. Hakmeh, D.L. Zaremba. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg.*, 20 (2010), pp. 349-356
191. M.D. Kofman, M.R. Lent, C. Swencionis. Maladaptive eating patterns, quality of life, and weight outcomes following gastric bypass: Results of an Internet survey. *Obesity.*, 18 (2010), pp. 1938-1943
192. C. Spyropoulos, I. Kehagias, S. Panagiotopoulos. Revisional bariatric surgery: 13-year experience from a tertiary institution. *Arch Surg.*, 145 (2010), pp. 173-177

193. K.K. Mahawar, Y. Graham, W.R. Carr, N. Jennings, N. Schroeder, S. Balupuri, et al. Revisional Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A systematic review of comparative outcomes with respective primary procedures. *Obes Surg.*, 25 (2015), pp. 1271-1280
194. U. Zingg, A. McQuinn, D. DiValentino. Revisional vs. primary Roux-en-Y gastric bypass—a case-matched analysis: Less weight loss in revisions. *Obes Surg.*, 20 (2010), pp. 1627-1632
195. K.B. Jones. Revisional bariatric surgery-potentially safe and effective. *Surg Obes Rel Dis.*, 1 (2005), pp. 599-603
196. C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metab Clin Exp*, 92 (March) (2019), pp. 98-107, 10.1016/j.metabol.2018.10.011
197. B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis, Y. Grosse, F. Bianchini, K. Straif Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group *N Engl J Med*, 375 (August (8)) (2016), pp. 794-798, 10.1056/NEJMSr1606602
198. B.D. Hopkins, M.D. Goncalves, L.C. Cantley Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism *J Clin Oncol*, 34 (December (35)) (2016), pp. 4277-4283, 10.1200/jco.2016.67.9712
199. K. Bhaskaran, I. Dos-Santos-silva, D.A. Leon, I.J. Douglas, L. Smeeth Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6 (December (12)) (2018), pp. 944-953, 10.1016/s2213-8587(18)30288-2
200. A.P. Courcoulas, W.C. King, S.H. Belle, P. Berk, D.R. Flum, L. Garcia, et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS) study *JAMA Surg*, 153 (May (5)) (2018), pp. 427-434, 10.1001/jamasurg.2017.5025
201. Y. Lee, A.G. Doumouras, J. Yu, I. Aditya, S. Gmora, M. Anvari, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of weight loss, comorbidities, and biochemical outcomes from randomized controlled trials. *Ann Surg*, 273 (January (1)) (2021), pp. 66-74, 10.1097/sla.0000000000003671
202. D.E. Arterburn, D.A. Telem, R.F. Kushner, A.P. Courcoulas Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*, 324 (September (9)) (2020), pp. 879-887, 10.1001/jama.2020.12567
203. L. Ding, Y. Fan, H. Li, Y. Zhang, D. Qi, S. Tang, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgeries in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 21 (August (8)) (2020), p. e13030, 10.1111/obr.13030
204. B. Sheng, K. Truong, H. Spitler, L. Zhang, X. Tong, L. Chen The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis *Obes Surg*, 27 (October (10)) (2017), pp. 2724-2732, 10.1007/s11695-017-2866-4
205. C. Hayoz, T. Hermann, D.A. Raptis, A. Brönnimann, R. Peterli, M. Zuber Comparison of metabolic outcomes in patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy — a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Swiss Med Wkly*, 148 (2018), Article w14633, 10.4414/smw.2018.14633
206. P.R. Schauer, D.L. Bhatt, J.P. Kirwan, K. Wolski, A. Aminian, S.A. Brethauer, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. *N Engl J Med*, 376 (February (7)) (2017), pp. 641-651, 10.1056/NEJMoa1600869
207. P. Salminen, M. Helmiö, J. Ovaska, A. Juuti, M. Leivonen, P. Peromaa-Haavisto, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA*, 319 (January (3)) (2018), pp. 241-254, 10.1001/jama.2017.20313
208. A. Aminian, S.A. Brethauer, A. Andalib, A.S. Nowacki, A. Jimenez, R. Corcelles, et al. Individualized metabolic surgery score: procedure selection based on diabetes severity. *Ann Surg*, 266 (October (4)) (2017), pp. 650-657, 10.1097/sla.0000000000002407
209. C. Ricci, M. Gaeta, E. Rausa, E. Asti, F. Bandera, L. Bonavina. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg*, 25 (March (3)) (2015), pp. 397-405, 10.1007/s11695-014-1442-4

210. H. Buchwald, Y. Avidor, E. Braunwald, M.D. Jensen, W. Pories, K. Fahrbach, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 292 (October (14)) (2004), pp. 1724-1737, 10.1001/jama.292.14.1724
211. M.E. Piché, I. Tardif, A. Auclair, P. Poirier. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metab Clin Exp*, 115 (February) (2021), Article 154441, 10.1016/j.metabol.2020.154441
212. A.R. Vest, H.M. Heneghan, S. Agarwal, P.R. Schauer, J.B. Young. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*, 98 (December (24)) (2012), pp. 1763-1777, 10.1136/heartjnl-2012-301778
213. C.A. Schiavon, A.C. Bersch-Ferreira, E.V. Santucci, J.D. Oliveira, C.R. Torreglosa, P.T. Bueno, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). *Circulation*, 137 (March (11)) (2018), pp. 1132-1142, 10.1161/circulationaha.117.032130
214. E. Climent, A. Goday, J. Pedro-Botet, I. Solà, A. Oliveras, J.M. Ramón, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for 5-year hypertension remission in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 38 (February (2)) (2020), pp. 185-195, 10.1097/hjh.0000000000002255
215. J.F. Li, D.D. Lai, Z.H. Lin, T.Y. Jiang, A.M. Zhang, J.F. Dai. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 24 (February (1)) (2014), pp. 1-11, 10.1097/sle.0000000000000041
216. S. Shoar, A.A. Saber. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis*, 13 (February (2)) (2017), pp. 170-180, 10.1016/j.soard.2016.08.011
217. K.Y. Kreitinger, M.M.S. Lui, R.L. Owens, C.N. Schmickl, E. Grunvald, S. Horgan, et al. Screening for obstructive sleep apnea in a diverse bariatric surgery population. *Obesity*, 28 (November (11)) (2020), pp. 2028-2034, 10.1002/oby.23021
218. K. Sarkhosh, N.J. Switzer, M. El-Hadi, D.W. Birch, X. Shi, S. Karmali. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg*, 23 (March (3)) (2013), pp. 414-423, 10.1007/s11695-012-0862-2
219. A.M. Wong, H.N. Barnes, S.A. Joosten, S.A. Landry, E. Dabscheck, D.R. Mansfield, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 42 (December) (2018), pp. 85-99, 10.1016/j.smr.2018.06.001
220. G. Höskuldsdóttir, N. Sattar, M. Miftaraj, I. Näslund, J. Ottosson, S. Franzén, et al. Potential effects of bariatric surgery on the incidence of heart failure and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity and on mortality in patients with preexisting heart failure: a nationwide, matched, observational cohort study. *J Am Heart Assoc*, 10 (April (7)) (2021), 10.1161/jaha.120.019323
221. G.V. Ramani, C. McCloskey, R.C. Ramanathan, M.A. Mathier. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol*, 31 (November (11)) (2008), pp. 516-520, 10.1002/clc.20315
222. L. Sjöström. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*, 273 (March (3)) (2013), pp. 219-234, 10.1111/joim.12012
223. E. Näslund, E. Stenberg, R. Hofmann, J. Ottosson, M. Sundbom, R. Marsk, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction and severe obesity: a nationwide cohort study. *Circulation*, 143 (April (15)) (2021), pp. 1458-1467, 10.1161/circulationaha.120.048585
224. H. Yuan, J.R. Medina-Inojosa, F. Lopez-Jimenez, W.R. Miranda, M.L. Collazo-Clavell, M.G. Sarr, et al. The long-term impact of bariatric surgery on development of atrial fibrillation and cardiovascular events in obese patients: an historical cohort study. *Front Cardiovasc Med*, 8 (2021), Article 647118, 10.3389/fcvm.2021.647118
225. O. Moussa, M. Ardissino, T. Heaton, A. Tang, O. Khan, P. Ziprin, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*, 41 (July (28)) (2020), pp. 2660-2667, 10.1093/eurheartj/ehaa069

226. S.T. Tsui, J. Yang, X. Zhang, S. Docimo Jr., K. Spaniolas, M.A. Talamini, et al. Development of cancer after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 16 (October (10)) (2020), pp. 1586-1595, 10.1016/j.soard.2020.06.026
227. K. Zhang, Y. Luo, H. Dai, Z. Deng. Effects of bariatric surgery on cancer risk: evidence from meta-analysis. *Obes Surg*, 30 (April (4)) (2020), pp. 1265-1272, 10.1007/s11695-019-04368-4
228. M.C. Tee, Y. Cao, G.L. Warnock, F.B. Hu, J.E. Chavarro. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*, 27 (December (12)) (2013), pp. 4449-4456, 10.1007/s00464-013-3127-9
229. M.P. Ostlund, Y. Lu, J. Lagergren. Risk of obesity-related cancer after obesity surgery in a population-based cohort study. *Ann Surg*, 252 (December (6)) (2010), pp. 972-976, 10.1097/SLA.0b013e3181e33778
230. A. Genco, E. Soricelli, G. Casella, R. Maselli, L. Castagneto-Gissey, N. Di Lorenzo, et al. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis*, 13 (April (4)) (2017), pp. 568-574, 10.1016/j.soard.2016.11.029
231. S. Tornese, A. Aiolfi, G. Bonitta, E. Rausa, G. Guerrazzi, P.G. Bruni, et al. Remnant gastric cancer after Roux-en-Y gastric bypass: narrative review of the literature. *Obes Surg*, 29 (August (8)) (2019), pp. 2609-2613, 10.1007/s11695-019-03892-7
232. O.M. Fisher, D.L. Chan, M.L. Talbot, A. Ramos, A. Bashir, M.F. Herrera, et al. Barrett's oesophagus and bariatric/metabolic surgery-IFSO 2020 position statement. *Obes Surg*, 31 (March (3)) (2021), pp. 915-934, 10.1007/s11695-020-05143-6
233. A.G. Doumouras, D. Hong, Y. Lee, J.E. Tarride, J.M. Paterson, M. Anvari. Association between bariatric surgery and all-cause mortality: a population-based matched cohort study in a universal health care system. *Ann Intern Med*, 173 (November (9)) (2020), pp. 694-703, 10.7326/m19-3925
234. A.G. Doumouras, Y. Lee, J.M. Paterson, H.C. Gerstein, B.R. Shah, B. Sivapathasundaram, et al. Association between bariatric surgery and major adverse diabetes outcomes in patients with diabetes and obesity. *JAMA Netw Open*, 4 (April (4)) (2021), p. e216820, 10.1001/jamanetworkopen.2021.6820
235. M. Ardissino, F. Watson, R. Amin, P. Collins, O. Moussa, S. Purkayastha. Atherosclerotic disease burden after bariatric surgery in patients with obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes* (December) (2020), 10.1111/1753-0407.1315
236. L.M.S. Carlsson, K. Sjöholm, P. Jacobson, J.C. Andersson-Assarsson, P.A. Svensson, M. Taube, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med*, 383 (October (16)) (2020), pp. 1535-1543, 10.1056/NEJMoa2002449
237. G. Mingrone, S.R. Bornstein. Gain in survival after metabolic-bariatric surgery. *Lancet*, 397 (May (10287)) (2021), pp. 1785-1787, 10.1016/s0140-6736(21)00952-1
238. N.L. Syn, D.E. Cummings, L.Z. Wang, D.J. Lin, J.J. Zhao, M. Loh, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174,772 participants. *Lancet*, 397 (May (10287)) (2021), pp. 1830-1841, 10.1016/s0140-6736(21)00591-2
239. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab*. 2015 Feb;17(2):198-201. doi: 10.1111/dom.12405. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25352176.
240. J.H. Kim, B. Wolfe. Bariatric/metabolic surgery: short- and long-term safety. *Curr Atheroscler Rep*, 14 (December (6)) (2012), pp. 597-605, 10.1007/s11883-012-0287-3
241. E. Montastier, M. Chalret du Rieu, G. Tuyeras, P. Ritz. Long-term nutritional follow-up post bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21 (September (5)) (2018), pp. 388-393, 10.1097/mco.0000000000000490
242. G. Cerón-Solano, R.C. Zepeda, J.G. Romero Lozano, G. Roldán-Roldán, J.P. Morin. Bariatric surgery and alcohol and substance abuse disorder: a systematic review. *Cir Esp* (April) (2021), 10.1016/j.ciresp.2021.03.006
243. S. Jumbe, C. Hamlet, J. Meyrick. Psychological aspects of bariatric surgery as a treatment for obesity. *Curr Obes Rep*, 6 (March (1)) (2017), pp. 71-78, 10.1007/s13679-017-0242-2
244. Morris B. Robotic surgery: applications, limitations, and impact on surgical education. *MedGenMed*. 2005 Sep 27;7(3):72. PMID: 16369298; PMCID: PMC1681689.

245. Acevedo E Jr, Mazzei M, Zhao H, Lu X, Soans R, Edwards MA. Outcomes in conventional laparoscopic versus robotic-assisted primary bariatric surgery: a retrospective, case-controlled study of the MBSAQIP database. *Surg Endosc.* 2019 Jun;17
246. Artificial intelligence and robotic surgery: current perspective and future directions. Bhandari M, Zeffiro T, Reddiboina M. *Curr Opin Urol.* 2020;30:48–54.
247. Robotic technology in surgery: past, present, and future. Camarillo DB, Krummel TM, Salisbury JK Jr. *Am J Surg.* 2004;188:2–15.
248. A systematic review on artificial intelligence in robot-assisted surgery. Moglia A, Georgiou K, Georgiou E, Satava RM, Cuschieri A. *Int J Surg.* 2021;95:106151.
249. Autonomous robotic laparoscopic surgery for intestinal anastomosis. Saeidi H, Opfermann JD, Kam M, et al. *Sci Robot.* 2022;7:2908.
250. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell.* 2011 Sep 30;147(1):44-56. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.009. PMID: 21962506; PMCID: PMC4618802.
251. de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1080-1089. doi: 10.3945/an.116.012914. PMID: 28140325; PMCID: PMC5105041.
252. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;2(10):747-756. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844808.
253. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium; Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013 Aug 29;500(7464):585-8. doi: 10.1038/nature12480. Erratum in: *Nature.* 2013 Oct 24;502(7472):580. PMID: 23985875.
254. Lozupone CA, Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol Rev.* 2008 Jul;32(4):557-78. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00111.x. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18435746; PMCID: PMC2443784.
255. Kim MH, Yun KE, Kim J, Park E, Chang Y, Ryu S, Kim HL, Kim HN. Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Sci Rep.* 2020 Nov 10;10(1):19417. doi: 10.1038/s41598-020-76474-8. PMID: 33173145; PMCID: PMC7655835.
256. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, Gibbons SM, Magis AT. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020 Oct 15;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1. PMID: 33060586; PMCID: PMC7562722
257. Dhakal S, McCormack L, Dey M. Association of the Gut Microbiota with Weight-Loss Response within a Retail Weight-Management Program. *Microorganisms.* 2020 Aug 16;8(8):1246. doi: 10.3390/microorganisms8081246. PMID: 32824364; PMCID: PMC7463616.
258. Farin W, Oñate FP, Plassais J, Bonny C, Beglinger C, Woelnerhanssen B, Nocca D, Magoules F, Le Chatelier E, Pons N, Cervino ACL, Ehrlich SD. Impact of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on gut microbiota: a metagenomic comparative analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2020 Jul;16(7):852-862. doi: 10.1016/j.soard.2020.03.014. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32360114.
259. Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez AM, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Nov;15(11):1888-1895. doi: 10.1016/j.soard.2019.08.551. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31648978.
260. Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Luperto P, De Nitto E, Topi S. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel).* 2020 Oct 1;9(10):318. doi: 10.3390/biology9100318. PMID: 33019595; PMCID: PMC7599718.
261. Duranti S, Longhi G, Ventura M, van Sinderen D, Turrone F. Exploring the Ecology of Bifidobacteria and Their Genetic Adaptation to the Mammalian Gut. *Microorganisms.* 2020 Dec 22;9(1):8. doi: 10.3390/microorganisms9010008. PMID: 33375064; PMCID: PMC7822027.
262. Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of Akkermansia muciniphila in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut

- Systems. *Front Microbiol.* 2020 Feb 21;11:219. doi: 10.3389/fmicb.2020.00219. PMID: 32153527; PMCID: PMC7046546.
263. Heimann E., Nyman M., Palbrink A.K., Lindkvist-Petersson K., Degerman E.: Branched short-chain fatty acids modulate glucose and lipid metabolism in primary adipocytes. *Adipocyte* 2016; 5: pp. 359-368
  264. Morrison D.J., Preston T.: Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016; 7: pp. 189-200
  265. Farup P.G., Valeur J.: Changes in faecal short-chain fatty acids after weight-loss interventions in subjects with morbid obesity. *Nutrients* 2020; 12: pp. 802.
  266. Ahlin S., Cefalo C., Bondia-Pons I., et. al.: Bile acid changes after metabolic surgery are linked to improvement in insulin sensitivity. *Br J Surg* 2019; 106: pp. 1178-1186
  267. Muller M., Hernandez M.A.G., Goossens G.H., et. al.: Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep* 2019; 9.
  268. Wang M., Li L., Chen Y., et. al.: Role of gut microbiome and microbial metabolites in alleviating insulin resistance after bariatric surgery. *Obes Surg* 2021; 31: pp. 327-336.
  269. Shi Q., Wang Q., Zhong H., et. al.: Roux-en-Y gastric bypass improved insulin resistance via alteration of the human gut microbiome and alleviation of endotoxemia. *Biomed Res Int* 2021.
  270. Barati-Boldaji R, Esmaeilinezhad Z, Babajafari S, Kazemi A, Clark CCT, Mazidi M, Ofori-Asenso R, Haghighat N, Shafiee M, Mazloomi SM. Bariatric surgery reduces branched-chain amino acids' levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2021 Mar;87:80-90. doi: 10.1016/j.nutres.2020.10.008. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33607391.
  271. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006 Feb;47(2):241-59. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200. Epub 2005 Nov 18. PMID: 16299351.
  272. Song Z, Cai Y, Lao X, Wang X, Lin X, Cui Y, Kalavagunta PK, Liao J, Jin L, Shang J, Li J. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome.* 2019 Jan 23;7(1):9. doi: 10.1186/s40168-019-0628-3. PMID: 30674356; PMCID: PMC6345003.
  273. Bustos AY, Font de Valdez G, Fadda S, Taranto MP. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: the role of bile salt hydrolase and its impact on human health. *Food Res Int.* 2018 Oct;112:250-262. doi: 10.1016/j.foodres.2018.06.035. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30131136.
  274. Nemati R, Lu J, Dokpuang D, Booth M, Plank LD, Murphy R. Increased Bile Acids and FGF19 After Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Correlate with Improvement in Type 2 Diabetes in a Randomized Trial. *Obes Surg.* 2018 Sep;28(9):2672-2686. doi: 10.1007/s11695-018-3216-x. PMID: 29987678.
  275. Jie Z, Yu X, Liu Y, Sun L, Chen P, Ding Q, Gao Y, Zhang X, Yu M, Liu Y, Zhang Y, Kristiansen K, Jia H, Brix S, Cai K. The Baseline Gut Microbiota Directs Dieting-Induced Weight Loss Trajectories. *Gastroenterology.* 2021 May;160(6):2029-2042.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.029. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33482223.
  276. Stefura T, Zapala B, Gosiewski T, Krzysztofik M, Skomarowska O, Major P. Relationship between bariatric surgery outcomes and the preoperative gastrointestinal microbiota: a cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 May;17(5):889-899. doi: 10.1016/j.soard.2021.01.011. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33619006.
  277. Fouladi F, Brooks AE, Fodor AA, Carroll IM, Bulik-Sullivan EC, Tsilimigras MCB, Sioda M, Steffen KJ. The Role of the Gut Microbiota in Sustained Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2019 Apr;29(4):1259-1267. doi: 10.1007/s11695-018-03653-y. PMID: 30604078.
  278. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao MC, Doré J, Levenez F, Taddei CR, Fonseca DC, Rocha IM, Balmant BD, Thomas AM, Santo MA, Dias-Neto E, Setubal JC, Zucker JD, Belarmino G, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients.* 2020 Jan 21;12(2):278. doi: 10.3390/nu12020278. PMID: 31973130; PMCID: PMC7071117.

279. Davies N, O'Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Gut Microbial Predictors of Type 2 Diabetes Remission Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020 Sep;30(9):3536-3548. doi: 10.1007/s11695-020-04684-0. PMID: 32447634.
280. Kwee LC, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Bihlmeyer N, Wolfe B, Purnell JQ, Xavier Pi-Sunyer F, Chen H, Bahnson J, Newgard CB, Shah SH, Laferrère B. Metabolites and diabetes remission after weight loss. *Nutr Diabetes*. 2021 Feb 24;11(1):10. doi: 10.1038/s41387-021-00151-6. PMID: 33627633; PMCID: PMC7904757.
281. Sabench Pereferrer F, Molina López A, Acín Gándara D, Arroyo Martín JJ, Baltar Boileve J, Barranco Moreno A, Cassinello Fernández N, Del Castillo Déjardin D, Fernández Alsina E, Ferrer-Márquez M, Mans Muntwyler E, Martín García-Almenta E, García Ruiz de Gordejuela A. Analysis of mid-term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Proposed percentile charts for total weight loss percentages to be used in daily clinical practice. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2020 Feb;98(2):72-78. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.09.008. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31757409.
282. Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, Ferreira MJ, Oliveira SC, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, Varela A, Belo S, Freitas P, Carvalho D; AMTCO Group. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique - A 4-Year Follow-Up Study. *Obes Facts*. 2019;12(6):639-652. doi: 10.1159/000503753. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747662; PMCID: PMC6940448.
283. Haskins IN, Amdur R, Vaziri K. The effect of smoking on bariatric surgical outcomes. *Surg Endosc*. 2014 Nov;28(11):3074-80. doi: 10.1007/s00464-014-3581-z. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24902816.
284. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, Ren-Fielding C, Schwartzbard A, Nicholson J, Bangalore S. Changes in Lipid Profile of Obese Patients Following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016 Sep;129(9):952-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.004. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26899751; PMCID: PMC4988934.
285. Coimbra VOR, Crovesy L, Ribeiro-Alves M, Faller ALK, Mattos F, Rosado EL. Gut Microbiota Profile in Adults Undergoing Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Nov 23;14(23):4979. doi: 10.3390/nu14234979. PMID: 36501007; PMCID: PMC9738914.
286. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3049-57. doi: 10.2337/db10-0253. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20876719; PMCID: PMC2992765.
287. Aron-Wisniewsky, J., Doré, J. & Clement, K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9, 590–598 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.161>
288. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *Obes Surg*. 2017 Apr;27(4):917-925. doi: 10.1007/s11695-016-2399-2. PMID: 27738970.
289. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. doi: 10.1038/4441022a. PMID: 17183309.
290. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23023125.
291. Shin, N. R., Whon, T. W., & Bae, J. W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, 33(9), 496-503.

292. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28;110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.1219451110. Epub 2013 May 13. PMID: 23671105; PMCID: PMC3670398.
293. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumays A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017 Jan;23(1):107-113. doi: 10.1038/nm.4236. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27892954.
294. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium; Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541-6. doi: 10.1038/nature12506. PMID: 23985870.
295. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016 Feb 17;7:185. doi: 10.3389/fmicb.2016.00185. PMID: 26925050; PMCID: PMC4756104.
296. Alauzet C, Aujoulat F, Lozniewski A, Ben Brahim S, Domenjod C, Enault C, Lavigne JP, Marchandin H. A New Look at the Genus *Solobacterium*: A Retrospective Analysis of Twenty-Seven Cases of Infection Involving *S. moorei* and a Review of Sequence Databases and the Literature. *Microorganisms*. 2021 Jun 5;9(6):1229. doi: 10.3390/microorganisms9061229. PMID: 34198943; PMCID: PMC8229177.
297. Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Oct;70(10):5810-7. doi: 10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004. PMID: 15466518; PMCID: PMC522113.
298. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *mBio*. 2014 Apr 22;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14. PMID: 24757212; PMCID: PMC3994512.
299. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The Genus *Alistipes*: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol*. 2020 Jun 9;11:906. doi: 10.3389/fimmu.2020.00906. PMID: 32582143; PMCID: PMC7296073.
300. Liang JQ, Li T, Nakatsu G, Chen YX, Yau TO, Chu E, Wong S, Szeto CH, Ng SC, Chan FKL, Fang JY, Sung JJY, Yu J. A novel faecal *Lachnospirillum* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut*. 2020 Jul;69(7):1248-1257. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318532. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31776231; PMCID: PMC7306980.
301. Million, M., Maraninchi, M., Henry, M. et al. RETRACTED ARTICLE: Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 36, 817–825 (2012). <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.153>
302. Debédat J, Le Roy T, Voland L, Belda E, Alili R, Adriouch S, Bel Lassen P, Kasahara K, Hutchison E, Genser L, Torres L, Gamblin C, Rouault C, Zucker JD, Kapel N, Poitou C, Marcelin G, Rey FE, Aron-Wisniewsky J, Clément K. The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2050635. doi: 10.1080/19490976.2022.2050635. PMID: 35435140; PMCID: PMC9037437.
303. Vals-Delgado C, Alcalá-Díaz JF, Molina-Abril H, Roncero-Ramos I, Caspers MPM, Schuren FHJ, Van den Broek TJ, Luque R, Perez-Martinez P, Katsiki N, Delgado-Lista J,

Ordovas JM, van Ommen B, Camargo A, Lopez-Miranda J. An altered microbiota pattern precedes Type 2 diabetes mellitus development: From the CORDIOPREV study. *J Adv Res.* 2021 May 13;35:99-108. doi: 10.1016/j.jare.2021.05.001. PMID: 35024196; PMCID: PMC8721255.

304. Crost EH, Coletto E, Bell A, Juge N. *Ruminococcus gnavus*: friend or foe for human health. *FEMS Microbiol Rev.* 2023 Mar 10;47(2):fuad014. doi: 10.1093/femsre/fuad014. PMID: 37015876; PMCID: PMC10112845.

# ANEXO

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DE LA OBESIDAD

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellidos del paciente: ....., n° historia:  
.....

Nombre y apellidos del representante (si procede):  
.....

### SOLICITUD DE INFORMACIÓN

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y la intervención que se me va a realizar: **Sí**  **No**

Deseo que la información de mi enfermedad e intervención le sea proporcionada a:  
.....

### DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha explicado que, en la cirugía de la obesidad hay varias técnicas que, en resumen, consisten en reducir la capacidad del estómago, o en desviar el alimento en el intestino de forma que no va a pasar por todas sus partes, o ambas cosas. Con esto se intenta disminuir el volumen de alimento que necesito para encontrarme satisfecho y/o disminuir la absorción de nutrientes. En ocasiones la intervención se asocia con la extirpación de la vesícula biliar, por el riesgo de formación de cálculos, y de parte del estómago excluido.

En mi caso, después de valorar mi grado de obesidad y mi patología asociada, la técnica que se me va a realizar es.....  
.....

La laparoscopia consiste en el abordaje del abdomen mediante la introducción de trócares a través de pequeñas incisiones creando un espacio tras la introducción de gas y operando con instrumental especial. La técnica quirúrgica no difiere de la habitual. En casos en que técnicamente o por hallazgos intraoperatorios no sea posible concluir la cirugía por esta vía se procederá a la conversión hacia a cirugía abierta (laparotomía).

Cabe la posibilidad de que, durante la cirugía, haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios, para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

El procedimiento requiere anestesia, de cuyos riesgos seré informado por el anestesiólogo, y es posible que durante o después de la intervención sea necesario la utilización de sangre y/o hemoderivados.

Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con carácter científico, en ningún caso comercial, salvo que yo manifieste lo contrario.

### BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha informado que, mediante este procedimiento, se pretende conseguir la pérdida del exceso de peso que no se ha podido tratar por otros métodos y que me producen las complicaciones hemodinámicas, vasculares, pulmonares, endocrinas u osteoarticulares. Al operarse por laparoscopia se pretende evitar una incisión mayor. Al realizarse incisiones más pequeñas se disminuye el riesgo de hernias postoperatorias. El dolor postoperatorio generalmente es más leve, la recuperación del tránsito intestinal suele ser más rápida, y el periodo de convalecencia postoperatorio suele ser más corto y confortable.....  
.....

### ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

En mi caso particular, se ha considerado que en la actualidad y dado que han fallado los métodos convencionales para perder peso, este es el tratamiento más adecuado, no existiendo una alternativa eficaz, aunque la

intervención puede realizarse por cirugía  
abierta.....

### **RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO**

Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

Riesgos poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de la herida quirúrgica. Flebitis. Retención urinaria. Alteraciones digestivas transitorias. Dolor prolongado en la zona de la operación. Derrame pleural. Por la cirugía laparoscópica puede aparecer extensión del gas al tejido subcutáneo u otras zonas y dolores referidos, habitualmente al hombro.

Riesgos poco frecuentes y graves: Embolias y tromboembolismo pulmonar. Fístulas intestinales por alteración en la cicatrización de las suturas. Estrechez de las anastomosis. Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Alteraciones digestivas definitivas como diarreas o vómitos. Déficit nutricionales. Excesiva pérdida de peso o, por el contrario, fallo del procedimiento con escasa pérdida de peso. Por la cirugía laparoscópica puede haber lesiones vasculares, lesiones de órganos vecinos, embolia gaseosa y neumotórax.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y excepcionalmente puede producirse la muerte.

### **RIESGOS PERSONALIZADOS Y OTRAS CIRCUNSTANCIAS:**

.....  
.....

### **CONSECUENCIAS DE LA CIRUGÍA**

Como consecuencia del éxito de la intervención y de la pérdida de peso, pueden aparecer pliegues o colgajos cutáneos que en algunas ocasiones desaparecen con el tiempo, pero que en la mayoría de los casos requieren intervenciones para su resolución.

Se que la técnica elegida conlleva una serie de consecuencias que conozco y acepto, y que implicarán cambios, a veces definitivos, en mi estilo de vida, como son:

- Modificaciones permanentes en mis hábitos alimentarios, como por ejemplo, comer pocas cantidades, no "picar" continuamente, o no beber líquidos hipercalóricos entre otras.
- Control periódico de mi situación nutricional por parte del endocrinólogo, recibiendo los aportes vitamínicos o minerales que se me prescriban, así como la medicación que necesite.
- Acudir a las consultas de seguimiento periódico que se me indiquen.
- En el caso de ser mujer en edad fértil, es aconsejable no quedarse embarazada en los dos años siguientes a la intervención, debido a que la situación de malnutrición que se produce podría ser perjudicial para el desarrollo del feto.

Además, y en relación con el tipo especial de técnica que se me va a realizar, puedo tener las siguientes consecuencias relevantes:

.....  
.....

### **¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTERVENCIÓN?:**

.....  
.....

### Declaraciones y firmas:

D./D<sup>a</sup>: ..... con DNI:  
.....

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del procedimiento (**CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DE LA OBESIDAD**) que se me va a realizar así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto quirúrgico propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.
- Autorizo cumulativamente (MARCAR CASILLA ) que:

- la realización de mi procedimiento quirúrgico pueda ser filmado para ser utilizado con fines docentes o de investigación, lo cual no comporta riesgo adicional para mi salud, y que
- mi información clínica y los resultados obtenidos puedan ser utilizados con fines de investigación científica y docentes y para publicaciones científicas, de forma seudonimizada, (es decir sin nombre ni apellidos), todo ello en aras de la mejora de la efectividad clínica y la seguridad de los pacientes
- autorizo formar parte de estudios o ensayos derivados de la propia intervención, siendo debidamente informado

- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a: .....  
.....

D./D<sup>a</sup>:

Colegiado nº .....

Fecha: .....

D./D<sup>a</sup>: ....., con DNI:  
.....

en calidad de ..... a causa de ..... doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

representante

Firma del

Fecha: .....

**Revocación del consentimiento:**

D./D<sup>a</sup>: ....., con DNI:  
.....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha .....

# PUBLICACIONES

## Article

# Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio for the Identification of MASLD in Obesity: A Liver Biopsy-Based Case-Control Study

José Ignacio Martínez-Montoro <sup>1</sup>, María Antonia Martínez-Sánchez <sup>2</sup>, Andrés Balaguer-Román <sup>2,3</sup>, Virginia Esperanza Fernández-Ruiz <sup>2,4</sup>, José Emilio Hernández-Barceló <sup>5</sup>, Mercedes Ferrer-Gómez <sup>2,4</sup>, María Dolores Frutos <sup>3</sup>, María Ángeles Núñez-Sánchez <sup>2</sup>, José Carlos Fernández-García <sup>6,\*</sup> and Bruno Ramos-Molina <sup>2,\*</sup>

- <sup>1</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Faculty of Medicine, University of Malaga, 29010 Malaga, Spain; josemartinezmontoro@gmail.com
  - <sup>2</sup> Obesity, Diabetes and Metabolism Laboratory, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB), 30120 Murcia, Spain; mariaantonia.martinez1@um.es (M.A.M.-S.); a.balaguerroman@gmail.com (A.B.-R.); virginiaesperanza.fernandez@um.es (V.E.F.-R.); mercedesferrer@um.es (M.F.-G.)
  - <sup>3</sup> Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, 30120 Murcia, Spain; mfb25@gmail.com
  - <sup>4</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Arrixaca University Hospital, 30120 Murcia, Spain
  - <sup>5</sup> Department of Pathology, Virgen de la Arrixaca University Hospital, 30120 Murcia, Spain; joseemilio99@yahoo.es
  - <sup>6</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Malaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Faculty of Medicine, University of Malaga, 29010 Malaga, Spain
- \* Correspondence: jcfernandez@uma.es (J.C.F.-G.); bruno.ramos@imib.es (B.R.-M.)  
† These authors have contributed equally to this work and share last authorship.



**Citation:** Martínez-Montoro, J.I.; Martínez-Sánchez, M.A.; Balaguer-Román, A.; Fernández-Ruiz, V.E.; Hernández-Barceló, J.E.; Ferrer-Gómez, M.; Frutos, M.D.; Núñez-Sánchez, M.Á.; Fernández-García, J.C.; Ramos-Molina, B. Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio for the Identification of MASLD in Obesity: A Liver Biopsy-Based Case-Control Study. *Nutrients* **2024**, *16*, 1310. <https://doi.org/10.3390/nu16091310>

Academic Editor: Clara Balsano

Received: 24 March 2024

Revised: 21 April 2024

Accepted: 24 April 2024

**Abstract:** Associations between dyslipidemia and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) have been reported. Previous studies have shown that the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio may be a surrogate marker of MASLD, assessed by liver ultrasound. However, no studies have evaluated the utility of this ratio according to biopsy-proven MASLD and its stages. Therefore, our aim was to evaluate if the TG/HDL-C ratio allows for the identification of biopsy-proven MASLD in patients with obesity. We conducted a case-control study in 153 patients with obesity who underwent metabolic surgery and had a concomitant liver biopsy. Fifty-three patients were classified as no MASLD, 45 patients as metabolic dysfunction-associated steatotic liver—MASL, and 55 patients as metabolic dysfunction-associated steatohepatitis—MASH. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to assess the accuracy of the TG/HDL-C ratio to detect MASLD. We also compared the area under the curve (AUC) of the TG/HDL-C ratio, serum TG, and HDL-C. A higher TG/HDL-C ratio was observed among patients with MASLD, compared with patients without MASLD. No differences in the TG/HDL-C ratio were found between participants with MASL and MASH. The greatest AUC was observed for the TG/HDL-C ratio (AUC 0.747,  $p < 0.001$ ) with a cut-off point of 3.7 for detecting MASLD (sensitivity = 70%; specificity = 74.5%). However, no statistically significant differences

# Hepatic and serum branched-chain fatty acid profile in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A case-control study

José Ignacio Martínez-Montoro<sup>1</sup>  | María Ángeles Núñez-Sánchez<sup>2</sup>  |  
María Antonia Martínez-Sánchez<sup>2</sup> | Andrés Balaguer-Román<sup>2,3</sup> |  
Virginia E. Fernández-Ruiz<sup>2,4</sup> | Mercedes Ferrer-Gómez<sup>2,4</sup> | Tomasz Sledzinski<sup>5</sup> |  
María Dolores Frutos<sup>3</sup> | José Carlos Fernández-García<sup>6,7</sup>  | Adriana Mika<sup>5,8</sup> |  
Bruno Ramos-Molina<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain

<sup>2</sup>Obesity and Metabolism Research Laboratory, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB), Murcia, Spain

<sup>3</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>5</sup>Department of Pharmaceutical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

<sup>6</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain

<sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>8</sup>Department of Environmental Analysis, Faculty of Chemistry, University of Gdansk, Gdansk, Poland

## Correspondence

José Carlos Fernández-García, Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain.  
Email: [jcfernandez@uma.es](mailto:jcfernandez@uma.es)

Adriana Mika, Department of Pharmaceutical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland.  
Email: [adriana.mika@gumed.edu.pl](mailto:adriana.mika@gumed.edu.pl)

## Funding information

## Abstract

**Objective:** Alterations in the hepatic lipidome are a crucial factor involved in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of this study was to evaluate the serum and hepatic profile of branched-chain fatty acids (BCFAs) in patients with different stages of NAFLD.

**Methods:** This was a case-control study performed in 27 patients without NAFLD, 49 patients with nonalcoholic fatty liver, and 17 patients with nonalcoholic steatohepatitis, defined by liver biopsies. Serum and hepatic levels of BCFAs were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry. The hepatic expression of genes involved in the endogenous synthesis of BCFAs was analyzed by real-time quantitative

# Gut microbiota and related metabolites in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and its resolution after bariatric surgery

José Ignacio Martínez-Montoro<sup>1</sup> | Mohammad Shafi Kuchay<sup>2</sup> |  
Andrés Balaguer-Román<sup>3,4</sup> | María Antonia Martínez-Sánchez<sup>4</sup> |  
María Dolores Frutos<sup>3</sup> | José Carlos Fernández-García<sup>5</sup> | Bruno Ramos-Molina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, Institute of Biomedical Research in Malaga (IBIMA), Faculty of Medicine, University of Malaga, Malaga, Spain

<sup>2</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Medanta - The Medicity Hospital, Gurugram, Haryana, India

<sup>3</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>4</sup>Obesity and Metabolism Laboratory, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain

<sup>5</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Malaga, Institute of Biomedical Research in Malaga (IBIMA), Faculty of Medicine, University of Malaga, Malaga, Spain

## Correspondence

José C. Fernández-García, MD, PhD,  
Department of Endocrinology and Nutrition,  
Regional University Hospital of Malaga,  
Institute of Biomedical Research in Malaga  
(IBIMA), University of Malaga, Malaga 29009,  
Spain.

Email: jcfernandez@uma.es

Bruno Ramos-Molina, PhD, Obesity and  
Metabolism Laboratory, Biomedical Research  
Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia  
30120, Spain.

Email: brunoramosmolina@gmail.com

## Funding information

"Miguel Servet Tyne II" program. Grant/Award

## Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing in parallel with the rising prevalence of obesity, leading to major health and socioeconomic consequences. To date, the most effective therapeutic approach for NAFLD is weight loss. Accordingly, bariatric surgery (BS), which produces marked reductions in body weight, is associated with significant histopathological improvements in advanced stages of NAFLD, such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis. BS is also associated with substantial taxonomical and functional alterations in gut microbiota, which are believed to play a significant role in metabolic improvement after BS. Interestingly, gut microbiota and related metabolites may be implicated in the pathogenesis of

Original article

## Plasma short-chain fatty acid changes after bariatric surgery in patients with severe obesity

María A. Martínez-Sánchez, M.Sc.<sup>a</sup>, Andrés Balaguer-Román, M.Sc.<sup>a,b</sup>,  
Virginia E. Fernández-Ruiz, Ph.D.<sup>a,c</sup>, Sonia Almansa-Saura, Ph.D.<sup>b</sup>,  
Victoria García-Zafra, Ph.D.<sup>a,c</sup>, Mercedes Ferrer-Gómez, Ph.D.<sup>a,c</sup>, María D. Frutos, Ph.D.<sup>b</sup>,  
María I. Queipo-Ortuño, Ph.D.<sup>d,e</sup>, Antonio J. Ruiz-Alcaraz, Ph.D.<sup>f</sup>,  
María Á. Núñez-Sánchez, Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Bruno Ramos-Molina, Ph.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Obesity and Metabolism Research Laboratory, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB), Murcia, Spain

<sup>b</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>c</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>d</sup>Department of Medical Oncology, Virgen de la Victoria and Regional University Hospitals-IBIMA, UMA-CIMES, Málaga, Spain

<sup>e</sup>Department of Surgical Specialties, Biochemistry and Immunology, Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain

<sup>f</sup>Department of Biochemistry, Molecular Biology B and Immunology, Faculty of Medicine, University of Murcia, Murcia, Spain

Received 1 September 2022; accepted 1 December 2022

### Abstract

**Background:** Obesity has reached epidemic dimensions in recent decades. Bariatric surgery (BS) is one of the most effective interventions for weight loss and metabolic improvement in patients with obesity. Short-chain fatty acids (SCFA) are gut microbiota-derived metabolites with a key role in body weight control and insulin sensitivity. Although BS is known to induce significant changes in the gut microbiota composition, its impact on the circulating levels of certain metabolites produced by the gut microbiota such as SCFA remains poorly understood.

**Objective:** To determine the impact of BS on the circulating SCFA levels in patients with severe obesity.

**Setting:** University hospital.

**Methods:** An observational, prospective study was performed on 51 patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. Plasma samples were collected at baseline (1 day before surgery) and at 6 and 12 months after BS. Plasma SCFA levels were determined by liquid chromatography–mass spectrometry.

**Results:** The results revealed significant changes in the circulating levels of SCFA after BS. A marked increase in propionate, butyrate, isobutyrate, and isovalerate levels and a decrease in acetate, valerate, hexanoate, and heptanoate levels were observed 12 months after BS. Furthermore, the changes in the levels of propionate, butyrate, and isobutyrate negatively correlated with changes in body mass index, while those of isobutyrate correlated negatively with changes in the homeostatic model assessment for insulin resistance index.

**Conclusion:** These results suggest that propionate, butyrate, and isobutyrate levels could be related to weight loss and improved insulin sensitivity in patients with severe obesity after BS. (Surg Obes Relat Dis 2023; ■:1–8.) © 2023 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

### Keywords:

Obesity; Bariatric surgery; Weight loss; Insulin resistance; Short-chain fatty acids

Original article

## The role of PCSK9 in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and its impact on bariatric surgery outcomes

Daniel Castellano-Castillo, Ph.D.<sup>a,\*</sup>, María Ángeles Núñez-Sánchez, M.D.<sup>b</sup>,  
Andrés Balaguer-Román, M.S.<sup>b,c</sup>, María Antonia Martínez-Sánchez, M.D.<sup>b</sup>,  
Virginia Esperanza Fernández-Ruiz, M.D.<sup>b,d</sup>, Mercedes Ferrer-Gómez, Ph.D.<sup>b,d</sup>,  
Carlos Manuel Martínez, M.D.<sup>c</sup>, María Dolores Frutos, Ph.D.<sup>c</sup>,  
María Isabel Queipo-Ortuño, Ph.D.<sup>a</sup>, Fernando Cardona, Ph.D.<sup>f,\*</sup>,  
Bruno Ramos-Molina, Ph.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Intercenter Medical Oncology Clinical Management Unit, Regional and Virgen de la Victoria University Hospitals, Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA)-CIMES/University of Malaga (UMA), Malaga, Spain

<sup>b</sup>Obesity, Diabetes, and Metabolism Laboratory, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB), Murcia, Spain

<sup>c</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>d</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

<sup>e</sup>Experimental Pathology Platform, Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB), Murcia, Spain

<sup>f</sup>Department of Surgical Specialties, Biochemistry, and Immunology, School of Medicine, University of Malaga (UMA), Malaga, Spain

Received 22 September 2023; accepted 28 January 2024

---

### Abstract

**Background:** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is closely tied to obesity. The degree ranges from steatosis (MASL) and steatohepatitis (MASH) to liver cirrhosis. PCSK9 controls cholesterol and lipid particle transport to the liver. PCSK9 might interfere with the pathophysiology of MASLD and bariatric surgery (BS) outcomes of patients with MASLD.

**Objectives:** Evaluate the relationship between serum and hepatic PCSK9 levels with the degree of MASLD and the metabolic outcome of BS.

**Setting:** University Hospital, Spain.

**Methods:** A total of 110 patients with obesity undergoing BS were classified according to liver histology as controls, MAS, and MASH. PCSK9 levels in serum were measured before and 6 months after BS using enzyme-linked immunosorbent assay. PCSK9 protein and mRNA levels in liver tissue were analyzed by immunohistochemistry and reverse transcriptase-polymerase chain reaction, respectively.

**Results:** Hepatic PCSK9 protein levels were diminished in MASL and MASH compared with patients without MASLD and showed a strong negative association with MASLD severity scores. Liver PCSK9 mRNA was higher in MASH compared with controls and MASL and showed positive associations with MASLD severity scores. There were no differences in serum PCSK9 pre or postBS