

## Cirugía experimental y obesidad mórbida

Fàtima Sabench<sup>a</sup>, Mercè Hernández<sup>b</sup>, Santiago Blanco<sup>b</sup> y Daniel del Castillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. <sup>b</sup>Servicio de Cirugía. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Unidad de Cirugía. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. España.

### Resumen

Se lleva a cabo un estudio de la evolución de la cirugía bariátrica experimental en animales de laboratorio y se determinan las necesidades actuales en este campo para el seguimiento de nuevas líneas de investigación.

Se hace una revisión de los trabajos experimentales sobre cirugía de la obesidad mórbida desde la última mitad del siglo xx, según las diferentes técnicas existentes (malabsortivas, restrictivas, mixtas y experimentales). Las fuentes de información utilizadas han sido las búsquedas en la *National Library of Medicine* (PubMed).

Se observa una clara tendencia a la utilización de animales de gran tamaño (cerdos) para el perfeccionamiento técnico, en especial de la laparoscopia. Una segunda dirección en la experimentación animal se centra en determinar un nexo metabólico quirúrgico, que determinaría una mejoría de las comorbilidades. Por último, una tercera línea de investigación estaría centrada en la manipulación de la ingesta a partir de control central y vagal.

Se necesitan estudios en que se combine la cirugía experimental en animales de laboratorio con los mecanismos que determinan su fisiopatología, su metabolismo y los que regulan su ingesta, tanto en las técnicas que están aplicadas a la práctica clínica como en las que están en fase experimental. Es necesario que los trabajos se realicen con animales obesos para conocer con exactitud los patrones metabólicos y evitar conclusiones erróneas sobre los mecanismos de la pérdida de peso.

**Palabras clave:** Obesidad mórbida. Cirugía bariátrica. Cirugía experimental.

Correspondencia: Dr. D. del Castillo.  
Servicio de Cirugía. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.  
Sant Joan, s/n. 43201 Reus. Tarragona. España.  
Correo electrónico: ddelcastillo@grupsgs.com

Manuscrito recibido el 23-7-2003 y aceptado el 9-10-2003.

### EXPERIMENTAL SURGERY AND MORBID OBESITY

To study the development of experimental bariatric surgery in laboratory animals and to determine present needs in this field so that new lines of research can be opened up.

We reviewed the experimental studies performed in the field of morbid obesity surgery since the second half of the twentieth century. Each of the existing surgical techniques (malabsorptive, restrictive, mixed and experimental) was reviewed. The source of information was the National Library of Medicine (PubMed).

There is a clear tendency to use large animals (pigs) for perfecting technique, particularly in laparoscopy. A second focus in animal experimentation is to determine a metabolic-surgical nexus that would improve comorbidities. Finally, a third research area focuses on manipulating intake by central and vagal control.

Studies should be undertaken that combine experimental surgery on laboratory animals with the mechanisms that determine their physiopathology and metabolism and regulate their intake, using both experimental techniques and techniques that are already being used in clinical practice. These studies should be performed in obese animals so that metabolic patterns are accurately characterized and erroneous conclusions are not drawn about the mechanisms of weight loss.

**Key words:** Morbid obesity. Bariatric surgery. Experimental surgery.

### Introducción

La obesidad es una enfermedad considerada como una epidemia que afecta a un total de 250 millones de personas a escala mundial, y su incidencia ha aumentado un 10% en los últimos 30 años<sup>1,2</sup>. La obesidad mórbida

da se define como un índice de masa corporal mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>, o 35 kg/m<sup>2</sup> si hay comorbilidades o enfermedades asociadas<sup>1</sup>. También cabe mencionar las consecuencias psicológicas, afectivas y sociales, así como el frecuente desempleo que padecen las personas obesas, además de las consecuencias económicas tanto personales como globales<sup>3</sup>.

Dentro de la cirugía bariátrica existen 3 grupos de técnicas, según su componente restrictivo o de malabsorción<sup>4</sup>, y un cuarto grupo en el que se incluyen otras técnicas experimentales:

1. Componente restrictivo: gastroplastia vertical, banda ajustable, balón intragástrico.
2. Componente malabsortivo: bypass yeyunoileal (en desuso).
3. Componente mixto: bypass gastroyeyunal en "Y" de Roux, derivación biliopancreática, derivación biliopancreática con switch duodenal.
4. Otras técnicas: manipulación del nervio vago, transposición ileal, toxina botulínica antral.

En la actualidad, la cirugía bariátrica es un campo en evolución constante y uno de los pilares fundamentales para el tratamiento integral de la obesidad y sus enfermedades asociadas. Para llevarla a cabo deben valorarse los riesgos y los beneficios aplicados a cada tipo de paciente según los criterios de selección<sup>4</sup>; asimismo, se debe conocer el metabolismo particular de cada uno de ellos y adecuar la técnica a cada individuo, desde el punto de vista quirúrgico y metabólico. Todo ello nos induce a seguir en el campo de la experimentación animal para consensuar resultados y poder aplicar posteriormente nuevos criterios en la clínica.

## Metodología

Este trabajo es una revisión de la evolución de la cirugía bariátrica en animales de experimentación en los últimos 50 años. La perspectiva histórica se lleva a cabo según los grupos de técnicas establecidos (restrictivas, malabsortivas, mixtas y experimentales). Dada su extensión, no nos referiremos al bypass yeyunoileal, ya en desuso. La recogida de datos se ha realizado a partir de búsquedas en la National Library of Medicine (PubMed) y mediante búsquedas avanzadas por índice de palabras clave (técnicas y animales).

## Resultados

### Técnicas restrictivas

**Balón intragástrico.** Los primeros ensayos en animales se realizaron para probar un método menos invasivo que la cirugía gástrica directa. Así, en 1986 Gelibeter et al<sup>5</sup> realizaron un estudio en ratas a las que dividieron en 3 grupos: uno con balón intragástrico hinchado; un segundo con balón no hinchado, y un tercero sin balón. Los resultados fueron una disminución de la ingesta y del peso de forma significativa en el primer grupo de animales, aunque la composición corporal no cambió sustancialmente en los 3 grupos. Más tarde<sup>6</sup>, realizaron el mismo trabajo pero en ratas obesas inducidas mediante dieta hipercalórica, y los resultados incluyeron una dismi-

nución de la ingesta y un enlentecimiento del vaciado gástrico de forma significativa.

Yang et al<sup>7</sup> realizaron un estudio experimental en cerdos Yorkshire sometidos a castración. Ningún animal perdió peso y la ingesta disminuyó sólo de forma temporal. También se objetivó una dilatación gástrica de forma significativa, y un 83% desarrolló úlceras gástricas. En este trabajo se desaconseja su uso en humanos, aunque se podrían realizar más estudios experimentales con el fin de analizar la morfología y el funcionalismo real del balón.

**ASGB/LASGB (gastric banding).** Esta técnica fue desarrollada en la década de los ochenta con el propósito de evitar una cirugía directa de la pared de la cámara gástrica, y se diseñó especialmente para conseguir en concreto una disminución de la ingesta. Fue perfeccionada por Kuzmac en 1986<sup>8</sup> gracias a la aplicación de la banda ajustable de silicona<sup>15</sup>. Con respecto al material de la banda, Coelho et al<sup>9</sup> experimentaron en cerdos diferentes materiales para la banda gástrica, como el Gore-tex o el Dacron, y 2 medidas diferentes de estoma para el reservorio (13 y 16 mm); la pérdida de peso fue ligeramente significativa respecto al grupo no intervenido, pero no significativa entre los diferentes materiales y entre el tamaño del estoma. Las complicaciones postoperatorias fueron similares entre todos los grupos (migración distal de la banda y estenosis pilórica).

En otro trabajo, Skarstein y Lekven<sup>10</sup> estudiaron en un grupo de gatos el riesgo de realizar esta técnica si además había un compromiso esplénico añadido. Se objetivó una isquemia intensa de la pared gástrica en el área de la banda, y una disminución del flujo sanguíneo en la curvatura mayor si se realizaba la intervención junto con una esplenectomía.

En la línea de las consecuencias ponderales, Badura et al<sup>11</sup> realizaron esta técnica en un grupo de 19 cerdos en los que la pérdida de peso fue poco evidente, y sólo durante las primeras 3-6 semanas. Además, la banda fue interiorizada por la pared gástrica debido a una excesiva presión del reservorio superior, desapareciendo así la efectividad de la técnica.

En 1989, Szinicz et al<sup>12</sup> describieron el principio de reversibilidad de la técnica, utilizando una banda de silicona, en un trabajo con un grupo de 7 cerdos en los que se describían las ventajas de una obstrucción gástrica reversible respecto a otras técnicas quirúrgicas bariátricas.

En el campo de la laparoscopia, Belachew et al<sup>13</sup> desarrollaron la técnica para el beneficio del paciente con un grado de obesidad mórbida elevado. Estos autores iniciaron sus investigaciones en cerdos, a los que colocaban una banda de silicona ajustable y de nuevo diseño adaptada a la laparoscopia (Lap-Band). Posteriormente realizaron la primera intervención en humanos en 1993<sup>14</sup>, sin demasiadas complicaciones a largo plazo. Esta técnica está pendiente de aprobación por parte de la Food and Drug Administration en Estados Unidos, aunque ya se utiliza de forma generalizada en ensayos clínicos de algunos hospitales norteamericanos y en varios países europeos.

**Gastroplastia (gastric stapling).** Creada a principios de la década de los setenta y con diferentes variaciones

TABLA 1. Distribución de los estudios experimentales en la técnica de la gastroplastia

Autor	Año	Técnica	Animal	Resultados
Brolin et al <sup>17</sup>	1981	Refuerzo de suturas con Marlex o teflón	Perros	Abundantes disrupciones 20% de muertes
Okudaira et al <sup>18</sup>	1984	Eversión de la línea de grapas	Perros	Resistencia equiparable a la división gástrica
Young et al <sup>19</sup>	1984	Gastroplastia más bypass gastroyeyunal en "Y" de Roux	Ratas Zucker	Atrofia gástrica, hepatitis multifocal, fibrosis pancreática atribuible a la gastroplastia
Brolin et al <sup>20</sup>	1985	Refuerzo de suturas con Marlex	Perros	Menor incidencia de disrupciones
Bluett et al <sup>21</sup>	1987	Triple línea de grapas	Perros	Mayor resistencia si son paralelas al tejido fibroconectivo
Marx et al <sup>23</sup>	1998	Gastroplastia anterior con banda y VBG laparoscópicas	Cerdos	Mayor índice de complicaciones post-VBG

VBG: vertical banded gastroplasty.

anatómicas. En 1982 Mason creó la gastroplastia vertical con banda (VBG)<sup>15</sup>. De efectividad variable a largo plazo, en ocasiones requiere conversiones a otro tipo de técnicas. La mayoría de los estudios, tanto en humanos como en animales, se han centrado en la resistencia de esta línea de sutura<sup>16</sup>. Brolin y Ravitch<sup>17</sup> realizaron la intervención en 50 perros, y reforzaron las suturas con Marlex o teflón. Los resultados fueron 19 disrupciones y 9 muertes por fugas peritoneales. La incidencia de las disrupciones no fue más elevada en los perros con refuerzo en la sutura, pero las muertes sí que se relacionaron con el mismo refuerzo. Por ello, estos autores desaconsejaron esta técnica; en ese momento no se conocía una buena alternativa para este tipo de cirugía.

En 1984, Okudaira et al<sup>18</sup> demostraron que la eversión de la línea de grapas sin división de la pared gástrica en 15 perros era igual de resistente que la inversión o división de la pared gástrica.

En otro sentido, Young et al<sup>19</sup> estudiaron los efectos de esta técnica, pero en ratas y en cuanto a los cambios adaptativos encontrados, como atrofia gástrica y disminución de los valores de gastrina, fibrosis gástrica, peritonitis, fibrosis ductal pancreática y hepatitis multifocal.

De nuevo, en 1985, Brolin<sup>20</sup> evaluó 4 tipos de gastroplastias en perros: horizontal no reforzada; horizontal reforzada; vertical con Marlex, y horizontal con Marlex. Los resultados fueron mejores que en el primer estudio, con menos desgarros de la pared gástrica y peritonitis, y se llegó a la conclusión de que puede ser necesario el refuerzo para evitar la disrupción de la línea de sutura.

A partir de aquí, los estudios se centraron en la orientación del tejido y en el número de líneas de sutura como determinantes de la efectividad de la técnica. Cabe destacar el trabajo de Bluett et al<sup>21</sup> con 30 perros, en el que se concluyó que se dan los mejores resultados cuando se utiliza una triple línea de grapas y cuando éstas se colocan en sentido paralelo al tejido fibroconectivo de la pared gástrica. Harris et al<sup>22</sup> determinaron, en perros, que los menores índices de disrupción se daban cuando se aplicaban 4 líneas de sutura (incluso mejor que con 2 líneas dobles).

En el campo de la laparoscopia, la adaptación de la técnica convencional no ha sido tarea fácil debido a las complicaciones posquirúrgicas. En este sentido, Marx y Halverson<sup>23</sup>, en 1998, desarrollaron, en 2 grupos de cerdos, una gastroplastia anterior con banda laparoscópica y una VBG laparoscópica, respectivamente, y no se de-

mostraron fugas en el estudio *post mortem* en el caso de la gastroplastia anterior en comparación con la VBG, en la que se produjo un índice superior de complicaciones postoperatorias.

Otros trabajos han implicado el control metabólico en la disminución de la ingesta y del peso en ratas gastrectomizadas, en especial gracias a un aumento de la serotonina, así como a una activación de los tractos centrales cerebrales<sup>24,25</sup>. En este sentido, la combinación de estudios metabólico quirúrgicos se plantea como una línea que seguir en el campo de la cirugía bariátrica.

#### Técnicas de componente mixto

*Bypass gastroyeyunal en "Y" de Roux.* Combina la restricción gástrica con un componente malabsortivo. Es una técnica con muy buenos resultados a largo plazo en cuanto a pérdida de peso se refiere. La evolución desde su creación por Mason e Ito en 1966<sup>26</sup> ha sido constante y su aplicación a pacientes se ha instaurado de una forma relativamente rápida, quizá por la experiencia previa de la técnica del bypass yeyunoileal. La técnica original de Mason e Ito consistía en una división horizontal del estómago y una gastroyeyunostomía. En 1977 Griffen et al<sup>27</sup> introdujeron la gastroyeyunostomía en "Y" de Roux. A partir de entonces esta técnica ha evolucionado sobre todo en cuanto a las variaciones en el componente restrictivo. Asimismo, desde el abandono del bypass yeyunoileal a principios de los años ochenta, el bypass gástrico ha evolucionado de forma paralela al desarrollo de las gastroplastias, casi compitiendo con ellas, y con el paso del tiempo se han determinado los resultados entre las diferentes técnicas. Por otro lado, los efectos de la cirugía gástrica en las variaciones de la ingesta y la pérdida de peso en animales de experimentación también han sido poco estudiados<sup>28</sup>, debido quizás a una mayor atención a la propia técnica quirúrgica, a su evolución y a los referentes anteriores del bypass yeyunoileal.

En la actualidad, anatómicamente se utiliza el modelo de bypass en "Y" de Roux con gastroyeyunostomía y yeyunoyeyunostomía (con una distancia aproximada entre ellos de unos 50 cm), que puede ser mayor (150 cm), reservada para pacientes con criterios de superobesidad<sup>29</sup>.

En el campo de la laparoscopia, Wittgrove et al, en 1994<sup>30</sup>, realizaron los primeros bypass gástricos en "Y" de Roux en humanos utilizando esta técnica, que se verá

TABLA 2. Distribución de los estudios experimentales en la técnica del bypass gastroyeyunal en "Y" de Roux

Autor	Año	Técnica	Animal	Resultados
Frantzides et al <sup>31</sup>	1995	BGY en "Y" de Roux laparoscópico	Cerdos	Factibilidad técnica demostrada
Potvin et al <sup>32</sup>	1997	BGY en "Y" de Roux laparoscópico	Cerdos	10% de mortalidad por fugas
Cagigas et al <sup>33</sup>	1999	Bypass gástrico distal laparoscópico	Cerdos	Factibilidad técnica demostrada
Scott et al <sup>34</sup>	2001	BGY en "Y" de Roux laparoscópico	Cerdos	Ausencia de fugas anastomóticas
Xu et al <sup>35</sup>	2002	BGY en "Y" de Roux	Ratas Zucker	Abundantes fugas anastomóticas (> 60%) Pérdida de peso Disminución de la ingesta Mejoría metabólica

BGY: bypass gastroyeyunal.

TABLA 3. Distribución de los trabajos experimentales en la técnica de la derivación biliopancreática (DBP)

Autor	Año	Intervención	Animal	Resultados
Scopinaro et al <sup>36</sup>	1979	DBP	Perros	Malabsorción selectiva Pérdida de peso
Evrard et al <sup>37</sup>	1991	DBP	Ratas	Pérdida de peso ↓ Triglicéridos, ↓ colesterol Malabsorción proteínica
Levi et al <sup>38</sup>	1991	DBP	Ratas	Regulación del trofismo de la mucosa ileal
Gasslander et al <sup>40</sup>	1991	DBP	Ratas	↑ Colecistocinina, crecimiento masa pancreática
Evrard et al <sup>39</sup>	1993	DBP	Ratas	Regulación trofismo de la mucosa

perfeccionada en posteriores trabajos. Es precisamente en el campo del bypass gástrico laparoscópico donde la experimentación con animales se ha visto más impulsada, quizás debido a la falta de experiencia técnica previa en el campo de la cirugía bariátrica laparoscópica.

Prácticamente todos estos estudios experimentales laparoscópicos se han realizado con cerdos. Frantzides et al<sup>31</sup>, en 1995, realizaron un bypass gástrico con gastroplastia vertical. En 1997, Potvin et al<sup>32</sup> realizaron 10 intervenciones, y obtuvieron buenos resultados en un 80% de los casos; estos autores definieron que la laparoscopia en este campo es una buena línea abierta a la aplicación en humanos.

En 1999, Cagigas et al<sup>33</sup> realizaron en 5 cerdos un bypass gástrico distal laparoscópico, y demostraron en la evaluación *post mortem* que todas las anastomosis estaban intactas.

Ya en 2001, Scott et al<sup>34</sup> realizaron en 11 cerdos el bypass gástrico en "Y" de Roux laparoscópico, y obtuvieron una tasa de fugas de la gastroyeyunostomía de un 64% y una tasa de fugas de la yeyunoeyeyunostomía de un 73%; estos resultados indican, según el autor, que la friabilidad del tejido determina los resultados, pero que estos animales son una buena opción para el campo de la investigación.

Finalmente, cabe destacar el trabajo de Xu et al<sup>35</sup>, que se centró en el estudio de los mecanismos metabólicos de pérdida de peso en ratas genéticamente obesas y sometidas a un bypass gástrico en "Y" de Roux. Los resultados demostraron una pérdida de peso significativa, acompañada de una mejoría metabólica sustancial (disminución de la glucemia, de la insulina y de los triglicéridos) y una disminución de la ingesta. En ello podrían verse implicadas nuevas sustancias, como la grelina gástrica, de acción orexígena, como correguladora del metabolismo. Este estudio abre una nueva línea de investigación que combinaría la cirugía como arma tera-

péutica para la obesidad mórbida, no sólo desde el punto de vista ponderal sino también desde la óptica del control metabólico, hormonal y de la ingesta.

**Derivación biliopancreática.** Se realizó por primera vez por Scopinaro et al<sup>36</sup> en 1979 de forma experimental en 12 perros. Se desarrolló con el objetivo de evitar los numerosos efectos secundarios del bypass yeyunoileal, y se logró una normalización en la absorción de sales biliares, agua y electrolitos, y la ausencia de un asa ciega.

Posteriormente, los trabajos en animales se han centrado en el estudio de los efectos producidos por esta técnica, básicamente en la mucosa intestinal, las secreciones pancreáticas y en cuanto a pérdida de peso se refiere. Cabe destacar el trabajo en ratas de Evrard et al<sup>37</sup> en 1991, en las que se demostró una pérdida de peso acompañada de una disminución de los valores de colesterol y triglicéridos como indicadores de comorbilidad.

Levi et al<sup>38</sup> en 1991 y Evrard et al<sup>39</sup>, en 1993, en sus respectivos trabajos, también en ratas, estudiaron los mecanismos que ejercen las secreciones biliopancreáticas sobre la mucosa intestinal y cómo estas secreciones parecen ejercer un efecto de mantenimiento del trofismo de esta mucosa, sobre todo en los segmentos inferiores (íleon distal).

Gasslander et al<sup>40</sup>, en 1991, estudiaron en ratas la respuesta proliferativa de las secreciones y de la actividad celular pancreática exocrina, en especial la colecistocinina, después de una derivación biliopancreática. Este estudio puso de manifiesto el interés para futuros estudios de las influencias hormonales en el posible desarrollo de neoplasias pancreáticas.

En la última década, la técnica de Scopinaro se ha adaptado y modificado en humanos en los trabajos de Marceau et al<sup>41</sup>, en 1993, y de Hess y Hess<sup>42</sup>, en 1998, con la creación de una conexión duodenal (*duodenal switch*) y una gastrectomía vertical, que aparece como una técnica de una efectividad equiparable a otras en el

TABLA 4. Distribución de los trabajos experimentales en la técnica de la transposición ileal

Autor	Año	Animal	Resultados
Koopmans et al <sup>44</sup>	1982	Ratas obesas por manipulación del hipotálamo ventromedial (VHM)	↓ Ingesta, ↑ masa pancreática ↓ Glucemia Pérdida de peso
Atkinson et al <sup>45</sup>	1982	Ratas	Pérdida de peso Disminución de la ingesta
Ferri et al <sup>46</sup>	1983	Ratas	↑ Entero glucagón
Koopmans et al <sup>47</sup>	1984	Ratas	Disminución de la ingesta Pérdida de peso, ↓ glucemia ↑ Entero glucagón, ↓ insulina
Kotler et al <sup>48</sup>	1984	Ratas	Pérdida de peso Disminución de la ingesta Preservación estructural intestinal
Smithy et al <sup>49</sup>	1986	Perros	Pérdida de peso variable Yeyunización de la mucosa ileal
Toda et al <sup>50</sup>	1990	Perros	↑ Entero glucagón, β Glucemia
Boozer et al <sup>51</sup>	1990	Ratas	Disminución del aumento de peso debido a dietas hipercalóricas
Chen et al <sup>52</sup>	1990	Ratas Zucker	Pérdida de peso
Tsuchiya et al <sup>53</sup>	1996	Ratas	Baja apetencia para dietas hipercalóricas Absorción de colesterol disminuida

tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. Debido a ello, los estudios actuales en cirugía experimental se centran en determinar la eficacia de esta técnica aplicada en el campo de la laparoscopia. Cabe destacar a De Csepel et al<sup>43</sup> con su trabajo en cerdos a los que practicaron una derivación biliopancreática con *switch* duodenal y restricción gástrica, en los que no se determinaron fugas anastomóticas ni torsiones mesentéricas.

#### Otras técnicas experimentales

**Transposición ileal.** Su desarrollo se inició en la década de los ochenta y con carácter experimental, con el objetivo de establecer la causa que determinaba la reducción de la ingesta después de un bypass yeyunoileal. En el proceso de pérdida de peso después de un bypass yeyunoileal hay una disminución clara de la ingesta, determinada por la sensación de incomodidad después de las comidas (diarrea, náuseas) y también por una sobreestimulación ileal de nutrientes, que harían disparar unas señales internas que inhibirían el apetito y la ganancia de peso. Esta hipótesis fue desarrollada por Koopmans et al<sup>44</sup> en 1982, sometiendo a ratas obesas a una transposición del ileón distal en el duodeno, por debajo del ligamento de Treitz. Los resultados fueron una sustancial disminución de la ingesta y pérdida de peso, además de un aumento de la masa pancreática y una disminución de la glucemia, que abrían una línea de investigación de los mecanismos hormonales implicados en estos hallazgos. Asimismo, Atkinson et al<sup>45</sup>, en 1982, en su trabajo en ratas expusieron los mismos resultados. Posteriormente, Ferri et al<sup>46</sup>, en 1983, observaron un aumento marcado del enteroglucagón (GPL 1) plasmático y de las células ileales que lo producen en ratas sometidas a una transposición ileal.

En otro estudio llevado a cabo para establecer una explicación metabólica a los efectos de la cirugía, Koopmans et al<sup>47</sup>, en 1984, expusieron que en ratas sometidas a una transposición ileal se evidenciaba una

disminución de la glucosa y de la insulina plasmáticas de forma significativa, así como un aumento del GPL 1.

También Kotler et al<sup>48</sup>, en 1984, señalaron las ventajas y los pocos efectos adversos de la transposición ileal en la estructura intestinal y su funcionalismo respecto a otras técnicas.

En 1986, Smithy et al<sup>49</sup> publicaron su trabajo en animales de mayor tamaño (14 perros), a los que realizaron una transposición ileal en el yeyuno. Los resultados fueron una yeyunalización completa de la mucosa ileal transpuesta y una pérdida de peso de variabilidad alta, que requiere estudios posteriores.

Ya en la década de los noventa, Toda et al<sup>50</sup> describieron una hiperenteroglucagonemia en perros sometidos a esta técnica, y Boozer et al<sup>51</sup> explicaron una disminución del peso en ratas sometidas a dietas hipercalóricas y posteriormente intervenidas.

También en 1990, Chen et al<sup>52</sup> utilizaron ratas obesas tipo Zucker, en las que se evidenció una baja apetencia por las dietas ricas en grasas tras la intervención, además de una disminución del peso. Dicho estudio plantea la necesidad de conocer el mecanismo energético mediante el que se produce esta pérdida de peso.

Estudios posteriores<sup>53</sup> han determinado que la transposición ileal en ratas atenúa la absorción del colesterol y su transporte, posiblemente debido a una prematura absorción de las sales biliares. La transposición ileal es una técnica que conlleva unos cambios metabólicos y bioquímicos, en especial el aumento del GLP 1. Entre sus acciones se encuentra una inhibición del glucagón pancreático, una disminución de la resistencia a la insulina, un aumento de la síntesis de insulina pancreática y una disminución de la motilidad intestinal. Todo ello lleva a una disminución de la glucosa plasmática<sup>54</sup> y a un mejor control de la diabetes mellitus, de lo que podrían beneficiarse pacientes con obesidad mórbida y un pobre control metabólico. Una transposición ileal podría plantearse como un tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 en este tipo de pacientes y, por tanto, son necesarios posteriores estudios<sup>55</sup> para poder aplicar esta técnica en hu-

**TABLA 5. Distribución de los trabajos de estudio de la manipulación vagal y de la peristalsis gástrica en animales de experimentación**

Autor	Año	Técnica	Animal	Resultados
Berthoud et al <sup>56</sup>	1979	Vagotomía	Ratas obesas (VMH)	↓ Insulina
Sclafani et al <sup>57</sup>	1981	Vagotomía	Ratas obesas (VMH)	Disminución de la ganancia de peso
Berstein et al <sup>58</sup>	1983	Vagotomía	Ratas	Disminución del apetito a nuevos alimentos
Cigaina et al <sup>59</sup>	1996	Estimulación antral por electrodos	Cerdos	Pérdida de peso
Balbo et al <sup>61</sup>	2000	Vagotomía	Ratas obesas	Pérdida de peso y de tejido graso Disminución de la ingesta
Reddy et al <sup>62</sup>	2000	Estimulación vagal	Perros	Disminución del apetito Pérdida de peso
Gui et al <sup>66</sup>	2000	Toxina botulínica antral	Ratas	Pérdida de peso
Sobocki et al <sup>64</sup>	2001	Microchip vagal	Conejos	Disminución de la ingesta Disminución del IMC
Krolczyk et al <sup>63</sup>	2001	Microchip vagal	Ratas	Disminución de la ingesta Pérdida de peso, ↓ glucemia, disminución de la ingesta
Sobocki et al <sup>65</sup>	2002	Microchip vagal	Ratas y conejos	Disminución de la masa corporal

manos, determinar su eficacia y poder definir unos criterios de selección adecuados.

**Manipulación del sistema vagal y la peristalsis gástrica.** Estos procesos experimentales se iniciaron en la década de los setenta, cuando se expuso que en ratas a las que se realizaba una lesión en el hipotálamo ventromedial, se producía una hiperfagia y obesidad, a la vez que una hiperglucemiasa<sup>56</sup>; todo ello era revertido mediante una vagotomía bilateral en la región subdiafragmática, lo que hacía necesarios más estudios en esta dirección.

Ya en 1981, Sclafani et al<sup>57</sup> mostraron que una vagotomía subdiafragmática en ratas reducía la obesidad inducida mediante dieta, y en 1983 Bernstein y Goechler<sup>58</sup> plantearon el condicionamiento negativo a la comida que padecen las ratas posvagotomizadas y que éstas presentan aversión a la comida debido a un mecanismo aprendido. No fue hasta 1996, cuando Cigaina et al<sup>59</sup> llevaron a cabo estudios con cerdos en los que realizaron un implante de un electrodo bipolar en la pared antral del estómago, en la capa subserosa. Este implante produce una estimulación y al cabo de 3 meses tiene como resultado una disminución de la ingesta con los estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y un aumento de la ingesta con los de baja frecuencia. Esto corroboró su estudio preliminar<sup>60</sup> donde habían comprobado que las variaciones de la estimulación eléctrica producían patrones variables en la peristalsis de la cámara gástrica. Cigaina et al plantearon como posible aplicación en humanos la utilización de esta técnica para el tratamiento de la anorexia nerviosa y la bulimia.

Balbo et al<sup>61</sup>, en 2000, practicaron una vagotomía a un grupo de ratas obesas inducidas con MSG (glutamato monosódico) y en las que se observó una pérdida de peso y una disminución de la acumulación grasa retroperitoneal y epididimal.

También en 2000, Reddy et al<sup>62</sup>, en su trabajo con perros, demostraron que una estimulación vagal crónica podía disminuir el apetito de los animales y, en consecuencia, producirse una pérdida de peso.

En 2001, Krolczyk et al<sup>63</sup> investigaron en ratas los efectos a largo plazo de la neuromodulación vagal inducida mediante un microchip implantado en el nervio vago izquierdo en la zona subdiafragmática. Los resultados fue-

ron una disminución del peso, de la ingesta, de los valores de glucemia, así como un aumento de la velocidad del vaciado gástrico.

También en 2001, Sobocki et al<sup>64</sup> realizaron este estudio en conejos, en los que se objetivó una disminución del índice de masa corporal de forma significativa, y también una disminución de la ingesta diaria tanto de líquidos como de sólidos.

De nuevo, Sobocki et al<sup>65</sup>, en 2002, implantaron el neuromodulador en conejos y ratones, y concluyeron que estímulos continuados y permanentes producían una disminución de la ingesta y del índice de masa corporal.

Todos estos estudios apuntan la necesidad de realizar más investigaciones en esta dirección para poder plantear una aplicación en el campo de la obesidad mórbida. En este sentido, cabe destacar el trabajo de Gui et al<sup>66</sup> en ratas a las que se les injectó toxina botulínica en la pared del antró, y en las que la pérdida de peso posterior fue significativamente elevada.

## Discusión

Desde sus orígenes, en la década de los cincuenta, el bypass yeyunoileal ha sido la técnica quirúrgica bariátrica sobre la que se ha realizado un mayor número de estudios experimentales. Además, es la técnica quirúrgica en la que se utilizaron por primera vez ratas obesas tipo Zucker determinadas genéticamente, con las ventajas que comporta en la interpretación de los resultados de los parámetros estudiados en ellas. Estos trabajos han abarcado numerosos ámbitos de estudio y han sentado un precedente en cuanto al desarrollo técnico y el perfeccionamiento quirúrgico.

Desde el punto de vista de las técnicas restrictivas y mixtas, anatómicamente y por cuestiones de tamaño se han utilizado sobre todo perros y cerdos. Esto cobra mayor importancia cuando el estudio va dirigido al perfeccionamiento de estas técnicas en el campo de la laparoscopia. Por otra parte, ya en este último año, otros estudios han relacionado la cirugía restrictiva en ratas con los cambios metabólicos que controlan la ingesta. A partir de aquí, se hacen necesarios más estudios, ya

no sólo en la cirugía restrictiva en sí, sino también aplicados a las otras técnicas. En este sentido, ya hay trabajos cuyo objetivo es cuantificar esta relación metabólicoquirúrgica, en concreto del bypass gastroyeyunal, en ratas obesas tipo Zucker. Estas nuevas vías de investigación apuntan al estudio de nuevas hormonas peptídicas, como la grelina, como correguladora de la ingesta y, por tanto, de la pérdida de peso, y también de su relación directa con la cirugía bariátrica, ya que se sintetiza en su mayor parte en el *fundus* gástrico.

En otro sentido, a raíz de los trabajos que han querido estudiar los posibles efectos neoplásicos debidos a la cirugía bariátrica, se abren otras vías de investigación de los posibles mecanismos hormonales implicados y con resultados a más largo plazo.

En la actualidad se puede afirmar que los estudios experimentales sobre técnicas quirúrgicas útiles para la obesidad mórbida tienen 3 direcciones bien definidas: por un lado, el perfeccionamiento de la técnica laparoscópica mediante la utilización de animales de un tamaño adecuado y compatible (cerdos o perros); por otro, determinar el nexo metabólico quirúrgico como denominador común de todas y cada una de las técnicas quirúrgicas, se encuentren o no en fase experimental, con el objetivo de conseguir un tratamiento integral de la obesidad mórbida y de sus comorbilidades, y por último, definir el papel de las técnicas experimentales como la transposición ileal y la manipulación vagal, básicamente para la mejoría de determinadas comorbilidades como la diabetes mellitus y para el control de la ingesta, respectivamente. Por último, es importante señalar la necesidad de la utilización de animales obesos para no llegar a conclusiones poco contrastadas con la verdadera base fisiopatológica de la obesidad mórbida y sus complicaciones.

## Bibliografía

- Greenway S, Klein S. Effects of obesity surgery on non insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Surg* 2002;137:1109-17.
- Flegal KM, Carroll MD, Odgen CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-27.
- Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 1998;6:97-106.
- Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002;288:2793-6.
- Gelieber A, Westreich S, Gage D, Hashim SA. Intragastric balloon reduces food intake and body weight in rats. *Am J Physiol* 1986; 251(4):R794-7.
- Gelieber A, Westreich S, Hashim SA, Gage D. Gastric balloon reduces food intake and body weight in obese rats. *Physiol Behav* 1987;39:399-402.
- Yang Y, Kuwano H, Okudaira Y, Kholoussy AM, Matsumoto T. Use of intragastric balloons for weight reduction. An experimental study. *Am J Surg* 1987;153:265-9.
- Kuzmac LI. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986;28:13-8.
- Coelho JC, Solhaug JH, Moody FG, Li YF. Experimental evaluation of gastric banding for treatment of morbid obesity in pigs. *Am J Surg* 1985;149:228-31.
- Skarstein A, Lekven J. Influence of gastric banding on stomach blood supply with or without concurrent splenectomy. *Am J Surg* 1985; 149:351-6.
- Badura R, Buczek A, Bieniek J, Kaszubkiewicz C, Oleszkiewicz L, Wiercinski W. The effect of gastric banding on body weight in experimental animals. *Pol Arch Weter* 1987;27:5-14.
- Szinicz G, Muller L, Erhart W, Roth FX, Pointner R, Glaser K. "Reversible gastric banding" in surgical treatment of morbid obesity - results of animal experiments. *Res Exp Med (Berl)* 1989;189:55-60.
- Belachew M, Legrand MJ, Vincent V. History of Lap-Band: from dream to reality. *Obes Surg* 2001;11:297-302.
- Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg* 1998;22:955-63.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty. *Arch Surg* 1982;117:701-6.
- Ellison EC, Martin EW Jr, Laschinger J, Mojzisik C, Hughes K, Carey LC, Pace WG. Prevention of early failure of stapled gastric partitions in treatment of morbid obesity. *Arch Surg* 1980;115:528-33.
- Brolin RE, Ravitch MM. Experimental evaluation of techniques of gastric partitioning for morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153:877-82.
- Okudaira Y, Yang Y, Kholoussy AM, Matsumoto T. The healing and tensile strength of the gastroplasty staple line. An experimental study. *Am Surg* 1984;50:564-8.
- Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984;40:293-302.
- Brolin RE. Laboratory evaluation of four techniques of stapled gastroplasty. *Surgery* 1985;97:66-71.
- Bluett MK, Healy DA, Kalemeris GC, O'Leary JP. Experimental evaluation of staple lines in gastric surgery. *Arch Surg* 1987;122:772-6.
- Harris PL, Freedman BE, Bland KI, Miller GJ, Seeger JM, Woodward ER. Collagen content, histology, and tensile strength: determinants of wound repair in various gastric stapling devices in a canine gastric partition model. *J Surg Res* 1987;42:411-7.
- Marx WH, Halverson JD. Laparoscopic anterior gastroplasty. A preliminary report of a new technique. *Surg Endosc* 1998;12:1442-4.
- Zittel TT, Glatzle J, Weimar T, Kreis ME, Raybould HE, Becker HD, Jehle EC. Serotonin receptor blockade increases food intake and body weight after total gastrectomy in rats. *J Surg Res* 2002;106: 273-81.
- Zittel TT, Glatzle J, Muller M, Kreis ME, Becker HD, Jehle EC. Total gastrectomy severely alters the central regulation of food intake in rats. *Ann Surg* 2002;236:166-76.
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967;47:1345-51.
- Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass operation for morbid obesity. *Ann Surg* 1977;186:500-7.
- Sclafani A. Effects of gastrointestinal surgery on ingestive behavior in animals. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:461-77.
- Brolin RE, Gorman JH, Cody RP. Long limb gastric bypass in the superobese: a prospective randomized study. *Ann Surg* 1992;215: 387-95.
- Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: Preliminary report of five cases. *Obes Surg* 1994; 4:353-7.
- Frantzides CT, Carlson MA, Schulte WJ. Laparoscopic gastric bypass in a porcine model. *J Laparoendosc Surg* 1995;5:97-100.
- Potvin M, Gagner M, Pomp A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a feasibility study in pigs. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:294-7.
- Cagigas JC, Martino E, Escalante CF, Ingelmo A, Estefania R, Gutierrez JM, et al. Technical alternatives in laparoscopic distal gastric bypass for morbid obesity in a porcine model. *Obes Surg* 1999;9: 166-70.
- Scott DJ, Provost DA, Tesfay ST, Jones DB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass using the porcine model. *Obes Surg* 2001;11:46-53.
- Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, et al. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Res* 2002;107:56-63.
- Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachini V. Biliopancreatic bypass for obesity: An experimental study in dogs. *Br J Surg* 1979;66:613-7.
- Evraud S, Aprahamian M, Loza E, Guerrico M, Marescaux J, Damge C. Malnutrition and body weight loss after biliopancreatic bypass in the rat. *Int J Obes* 1991;15:51-8.
- Levi AC, Borghi F, Petrino R, Bargoni A, Fronticelli CM, Gentilli S. Modifications of the trophism of intestinal mucosa after intestinal and bpd in the rat. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:202-7.
- Evraud S, Aprahamian M, Hoeltzel A, Vasilescu M, Marescaux J,

- Damge C. Trophic and enzymatic adaptation of the intestine to biliopancreatic bypass in the rat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:541-7.
40. Gasslander T, Chu M, Smeds S, Ihse I. Proliferative response of different exocrine pancreatic cells after surgical pancreaticobiliary diversion in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:399-404.
  41. Marceau P, Biron S, Bourque RA. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg* 1993;3:29-35.
  42. Hess DW, Hess DS. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8:267-82.
  43. De Csepel J, Burpee S, Jossart G, Andrei V, Murakami Y, Benavides S, et al. Laparoscopic biliopancreatic diversion with a duodenal switch for morbid obesity: a feasibility study in pigs. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001;11:79-83.
  44. Koopmans HS, Scalfani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH obese rats. *Am J Clin Nutr* 1982;35:284-93.
  45. Atkinson RL, Whipple JH, Atkinson SH, Stewart CC. Role of the small bowel in regulating food intake in rats. *Am J Physiol* 1982; 242:R429-33.
  46. Ferri GL, Koopmans HS, Ghatei MA, Vezzadini P, Labo G, Bloom SR, Polak JM. Ileal enteroglucagon cells after ileal-duodenal transposition in the rat. *Digestion* 1983;26:10-6.
  47. Koopmans H, Ferri GL, Sarson DL, Polack JM, Bloom SR. The effects of ileal transposition and jeunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav* 1984;33:601-9.
  48. Kotler DP, Koopmans H. Preservation of intestinal structure and function despite weight loss produced by ileal transposition in rats. *Physiol Behav* 1984;32:423-7.
  49. Smith WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. Effects of ileal transposition on body weight and intestinal morphology in dogs. *Int J Obes* 1986;10:453-60.
  50. Toda M, Sasaki I, Naito H, Funayama Y. Effect of ileo-jejunal transposition on intestinal structure, plasma enteroglucagon level and evoked potential difference in dogs. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;91:360-72.
  51. Boozer CN, Choban PS, Atkinson RL. Ileal transposition surgery attenuates the increased efficiency of weight gain on a fat high diet. *Int J Obes* 1990;14:869-78.
  52. Chen DC, Stern JS, Atkinson RL. Effects of ileal transposition on food intake, dietary preference, and weight gain in zucker obese rats. *Am J Physiol* 1990;258:R269-73.
  53. Tsuchiya T, Kalogeris T, Tso P. Ileal transposition into the upper jejunum affects lipid and bile salt absorption in rats. *Am Physiol Soc* 1996;6:681-90.
  54. Nauck MA, Kleine N. Normalisation of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-4.
  55. Mason E. Ileal transposition and enteroglucagon in obesity (and diabetic) surgery. *Obes Surg* 1999;9:223-8.
  56. Berthoud HR, Jeanrenaud B. Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. *Endocrinology* 1979;105:146-51.
  57. Sclafani A, Aravich PF, Landman M. Vagotomy blocks hypothalamic hyperphagia in rats on a chow diet and sucrose solution, but not on a palatable mixed diet. *J Comp Physiol Psychol* 1981;95:720-34.
  58. Bernstein IL, Goehler LE. Vagotomy produces learned food aversions in the rat. *Behav Neurosci* 1983;97:585-94.
  59. Cigaina VV, Saggioro A, Rigo VV, Pinato G, Ischais S. Long-term effects of gastric pacing to reduce feed intake in swine. *Obes Surg* 1996;6:250-3.
  60. Cigaina VV, Pinato G, Rigo VV, Bevilacqua M, Ferraro F, Ischia S, et al. Gastric peristalsis control by mono situ electrical stimulation: a preliminary study. *Obes Surg* 1996;6:247-9.
  61. Balbo SL, Mathias PC, Bonfleur ML, Alves HF, Siroti FJ, Monteiro OG, et al. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000;108:291-6.
  62. Reddy R, Horowitz J, Roslin M. Chronic bilateral vagus nerve stimulation VNS changes eating behavior resulting in weight loss in a canine model. *Surg Forum* 2000;51:24-6.
  63. Krolczyk G, Zurowski D, Sobocki J, Slowiaczek MP, Laskiewicz J, Matyja A. Effects of continuous microchip (MC) vagal neuromodulation on gastrointestinal function in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52:705-15.
  64. Sobocki J, Thor PJ, Uson J, Diaz-Guemes I, Lipinski M, Calles C, Pascual S. Microchip vagal pacing reduces food intake and body mass. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1783-7.
  65. Sobocki J, Thor P, Krolczyk G, Uson J, Diaz-Guemes I, Lipinski M. The cybergut. An experimental study on permanent microchip neuromodulation for control of gut function. *Acta Chir Belg* 2002; 102:68-70.
  66. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:829-34.