



# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## EDITORIAL

### Rompiendo la inercia terapéutica: ¿debe considerarse la cirugía metabólica una opción más en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

Breaking therapeutic inertia: should metabolic surgery be considered one more option for the treatment of type 2 diabetes mellitus?

Albert Lecube\*, Bartolomé Burguera y Miguel Ángel Rubio, en nombre del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GOSEEN)◇

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son problemas sanitarios fuera de control y con un coste económico muy significativo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo: se estima que actualmente existen 285 millones de personas afectadas de DMT2 en todo el planeta, una cifra que puede llegar a los 438 millones en el año 2030 si se cumplen las últimas predicciones<sup>1</sup>. En España, los resultados del estudio *di@bet.es* sitúan la prevalencia de DMT2 en el 13,8%<sup>2</sup>, mientras que la prevalencia de obesidad se asienta en el 22,9%<sup>3</sup>. La cirugía bariátrica, cirugía cuyo objetivo principal es la pérdida ponderal, es el tratamiento más efectivo de la obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] igual o superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, o igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup> cuando existe comorbilidad relacionada con la obesidad), evidenciando las limitaciones del abordaje médico en esta patología<sup>4</sup>. Además, la reducción ponderal conseguida tras la cirugía se acompaña de efectos beneficiosos sobre la presión arterial, el perfil lipídico, el síndrome de apnea del sueño y la DMT2. Una parte de esta mejora metabólica se considera independiente de la pérdida de

peso, estando en relación con su efecto sobre las concentraciones de incretinas y otras hormonas, así como con cambios a nivel neural<sup>5,6</sup>. Así, la cirugía bariátrica consigue la remisión de la DMT2 (glucemia plasmática en ayunas inferior a 126 mg/dl sin necesidad de tratamiento farmacológico) en el 72 y 82% de los pacientes tras 2 años de seguimiento, llega al 62% en los estudios que evalúan el seguimiento más allá de los 2 años tras la cirugía y se mantiene en el 36% a los 10 años<sup>4,7</sup>. Esta remisión se correlaciona inversamente con los años de duración de la DMT2, el grado de reserva pancreática y el tratamiento con insulina, y es mayor con técnicas malabsortivas como la derivación biliopancreática y menor con técnicas restrictivas<sup>8</sup>. Además, la cirugía bariátrica también disminuye la mortalidad específica asociada con la DMT2<sup>9</sup>. Otro dato importante es que, tras 10 años de seguimiento, en el *Swedish Obese Subjects Study* la incidencia de DMT2 fue del 8% en el grupo de pacientes operados (el 95% de ellos con técnicas meramente restrictivas como la banda gástrica y gastroplastia vertical anillada), mientras que ascendió a uno de cada 4 individuos obesos no operados<sup>4</sup>. Sin embargo, a día de hoy sólo hay publicados tres ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que hayan evaluado el papel de la cirugía frente al tratamiento farmacológico 10-12. En el primero de ellos, publicado en 2008, Dixon et al evaluaron el efecto de la banda gástrica ajustable en un grupo de 60 pacientes diabéticos con menos de 2 años de evolución conocida y con un IMC entre 30 y 40 Kg/m<sup>2</sup>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alecube@vhebron.net](mailto:alecube@vhebron.net) (A. Lecube).

◇ Los componentes del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GOSEEN) se incluyen en el anexo 1.

<sup>10</sup>. Tras 2 años de seguimiento, un 73% de pacientes del grupo quirúrgico, frente a un 13% del grupo no quirúrgico, mantenía su diabetes en remisión<sup>10</sup>. En el segundo estudio, aparecido en marzo de 2012, Shauer et al comparan el tratamiento farmacológico (n=50) frente al *bypass* gástrico en Y-de-Roux (n=50) y la gastrectomía tubular (n=50) en 150 pacientes con diabetes, un rango de IMC entre 27 y 43 kg/m<sup>2</sup> (el 34% con un IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>), mal control metabólico crónico (cifras de hemoglobina A1c entre 8,9 y 9,5%), una media de 8 ó más años de evolución de su diabetes, y tratados con una media de 3 fármacos hipoglucemiantes (el 44% con insulina)<sup>11</sup>. A los doce meses de seguimiento, un 12% de los pacientes asignados al tratamiento farmacológico alcanzaron el objetivo primario del estudio (hemoglobina A1c igual o inferior a 6%, con o sin tratamiento farmacológico), frente al 42% en el grupo sometido a un *bypass* gástrico, o el 37% en el grupo sometido a la gastrectomía tubular. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos quirúrgicos en relación a este objetivo, si bien vale la pena destacar que ninguno de los pacientes sometidos a un *bypass* requirió tratamiento farmacológico para alcanzarlo, mientras sí lo precisaron el 28% de los pacientes con gastrectomía tubular. En el tercero de los trabajos, aparecido en el mismo número del *New England Journal of Medicine*, Mingrone et al. evalúan, tras dos años de seguimiento, el porcentaje de remisión (en este caso considerada como glucemia inferior a 100 mg/dl y hemoglobina A1c inferior a 6,5% sin tratamiento farmacológico) en 60 pacientes diabéticos con un perfil intermedio en comparación con los dos estudios previos: IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, hemoglobina A1c superior a 7,0%, y más de 5 años de evolución conocida de su diabetes<sup>12</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento farmacológico (n=20), *bypass* gástrico en-Y-de Roux (n=20) o derivación biliopancreática (n=20). Tras los dos años de seguimiento, ningún paciente del primer grupo alcanzó el criterio de remisión, frente a un 75% en el grupo de *bypass* y un 95% en el de la derivación biliopancreática que sí lo alcanzaron.

En consecuencia, 2 de las preguntas más relevantes en el campo de la Endocrinología hoy en día son: a) si la cirugía bariátrica controla la DMT2 en un porcentaje muy superior al del tratamiento farmacológico, y estos resultados mejoran cuantos menos años de evolución tiene la DMT2, ¿por qué no proponemos la cirugía al paciente obeso con DMT2 mal controlada en una fase temprana del curso de su enfermedad?; y b) ¿por qué limitamos todavía el tratamiento quirúrgico de la diabetes a sujetos con un IMC igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, excluyendo a aquellos con un menor grado de obesidad que quizá también podrían beneficiarse?

La posibilidad de que la cirugía metabólica (cirugía cuyo objetivo principal es conseguir el control de la DMT2 y otras enfermedades metabólicas) sea considerada un tratamiento válido de la DMT2 en pacientes con un IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup> se apoya en diversos trabajos. Vale la pena repasar brevemente los resultados de 3 de los más recientes. El grupo de Scopinaro et al.<sup>13</sup> ha comparado el efecto de la derivación biliopancreática en 30 pacientes con DMT2 de más de 3 años de evolución, con hemoglobina A1c igual o superior a 7,5% y concentraciones de péptido C superiores a 0,5 ng/ml; 15 de ellos con un IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> y 15 con un IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>. Tras 2 años de seguimiento, el efecto beneficioso sobre el control glucémico fue evidente, si bien

menos marcado en el grupo con sobrepeso (el 67% de los pacientes del primer grupo y el 47% del segundo presentaban una hemoglobina A1c inferior a 6,5%), sin causar una pérdida excesiva de peso. Por su parte, de Sa et al.<sup>14</sup>, en un estudio observacional retrospectivo, en el que 27 pacientes diabéticos con un IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> y una hemoglobina A1c de  $8,36 \pm 2,05\%$  fueron sometidos a un *bypass* gástrico en Y-de-Roux, mostraron una remisión completa en el 48% de los pacientes a los 20 meses, con una hemoglobina A1c final de  $5,97 \pm 0,74$ . Finalmente, Serrot et al.<sup>15</sup> han reportado cómo en 17 pacientes diabéticos con un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, a los 12 meses de someterse a un *bypass* gástrico en Y-de-Roux, su hemoglobina A1c pasaba de  $8,2 \pm 2,0$  a  $6,1 \pm 2,7\%$ , mientras su IMC se estabilizaba en  $25,8 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>. En la actualidad están en marcha un mínimo de 11 ensayos clínicos aleatorizados registrados en el *US National Institutes of Health* (clinicaltrials.gov) que comparan varias técnicas quirúrgicas con el tratamiento médico en pacientes con DMT2 e IMC entre 27 y 43 kg/m<sup>2</sup><sup>16</sup>.

Así pues, ¿cuál es el lugar y el momento de la cirugía metabólica en el tratamiento de la DMT2? Por primera vez una sociedad científica se ha posicionado claramente al incluir la opción quirúrgica dentro del algoritmo terapéutico de la DMT2 en pacientes con un IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>, y no precisamente en fases muy tardías de la enfermedad. Así, la *International Diabetes Federation* considera que un individuo con una DMT2 que presente un IMC entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup> debe ser considerado candidato al tratamiento quirúrgico si presentase una hemoglobina A1c superior a 7,5% a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, especialmente si existiese un aumento progresivo de peso, o si presentase otras comorbilidades (hipertensión arterial, hiperlipoproteïnemia o síndrome de apneas del sueño), o si tampoco se alcanzasen los objetivos terapéuticos recomendados con la terapia convencional<sup>17</sup>. Con relación a la técnica quirúrgica, se aconsejan aquellas bien estandarizadas y de las que se dispone de suficiente experiencia como son el *bypass* gástrico en Y-de-Roux, la banda gástrica ajustable y la derivación biliopancreática.

En este sentido, y por todo lo expuesto anteriormente, la posición que adopta el Grupo de trabajo en Obesidad de la SEEN está en concordancia con el algoritmo de tratamiento propuesto por la *International Diabetes Federation*: en el tratamiento de la DMT2 la cirugía metabólica no puede estar relegada a la última opción terapéutica posible, ni reservarse solo para aquellos pacientes con cifras mayores de IMC. De hecho, creemos que el tratamiento mediante cirugía metabólica de la DMT2 no debería guiarse meramente por un valor determinado de IMC, sino por las alteraciones metabólicas que presente un paciente y su grado de control, y estos serían los principales determinantes a la hora de elegir como alternativa preferente la cirugía bariátrica<sup>18</sup>. Sin olvidar que ésta debería realizarse siempre en centros con reconocida experiencia quirúrgica, y con un equipo médico multidisciplinar capaz de proporcionar un correcto seguimiento al paciente diabético al que se haya propuesto la opción quirúrgica, minimizando así los riesgos propios de la cirugía. El impacto médico y económico de esta recomendación puede llegar a ser muy importante, ya que entre el 6 y el 8% de la población española podría ser candidata a cirugía metabólica, por lo que tampoco puede aplicarse de forma indiscriminada a cualquier paciente diabético con exceso de

adiposidad. Así pues, debido precisamente al escaso número de sujetos evaluados y de manera desigual en los artículos disponible, decididamente apostamos por promover la financiación y puesta en marcha de ensayos clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados en nuestro país, que nos permitan no solo establecer la seguridad, efectividad y coste-eficacia de la cirugía metabólica en pacientes diabéticos con IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>, sino que también, y sobre todo, nos ayuden a definir mejor qué paciente diabético, independientemente de su IMC, es el mejor candidato para optar a la cirugía frente al tratamiento farmacológico.

## Anexo 1.

El Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GOSEEN) está formado por José Arrizabalaga, Irene Bretón, Bartolomé Burguera, Assumpta Caixàs, Adolfo Calañas, Fernando Cordido, María Jesús Díaz, Pedro Pablo García-Luna, Albert Goday, Paloma Iglesias, Albert Lecube, Lluís Masmiquel, Susana Monereo, José Moreira, Basilio Moreno, María José Morales, Miguel Ángel Rubio, Josep Vidal y Núria Vilarrasa.

## Bibliografía

- Shawn JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:4-14.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA Study. *Obes Rev.* 2012;4:388-92.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-93.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD003641.
- Rubino F, R'Bibo SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:102-9.
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
- Schauer PR, Ikramuddin S, Gourasch W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515-29.
- AdamsTD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;357:753-61.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2008;299:316-23.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Mar 26. [Epub ahead of print].
- Mingrone G, Panunzi S, DeGaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Mar 26. [Epub ahead of print].
- Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L. et al The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>): a prospective controlled study. *Obes Surg.* 2011;21:880-8.
- de Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, Ramos AC, Araujo Jr JG, Ferraz EM. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m<sup>2</sup>. *Obes Surg.* 2011;21:283-7.
- Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m<sup>2</sup>. *Surgery.* 2011;150:684-91.
- Lautz D, Halperin F, Goebel-Fabbri A, Goldfine AB. The great debate: medicine or surgery: what is best for the patient with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2011;34:763-70.
- Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28: 628-42.
- Livingston EH. Inadequacy of BMI as an indicator for bariatric surgery. *JAMA.* 2012;307:88-9.