

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias**

**Médicas y Quirúrgicas**



**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GRELINA  
PLASMÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
NEUROESTIMULACIÓN PERCUTÁNEA DEL  
DERMATOMA T6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA  
OBESIDAD MÓRBIDA.**

**TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:**

**DÑA. LORENA GINER BERNAL**

**DIRECTOR:** Prof. Dr. Antonio Arroyo Sebastián

**CO- DIRECTOR:** Prof. Dr. Jaime Ruiz-Tovar Polo.

San Juan de Alicante, 2021.





La tesis “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GRELINA PLASMÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROESTIMULACIÓN PERCUTÁNEA DEL DERMATOMA T6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA” realizada por D.<sup>a</sup> Lorena Giner Bernal se presenta en formato convencional y como indicio de calidad se presenta con un trabajo previamente publicado :

*Giner-Bernal L, Ruiz-Tovar J, Violeta J, Mercader M, Miralles J, Calpena R, Arroyo A.*

***Evaluación de la grelina plasmática tras aplicación de neuroestimulación percutánea del dermatoma T6 en el tratamiento de la obesidad.*** *Endocrinol Diabetes Nutr.* 202; 67:179-85.

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.04.009>





D. Antonio Arroyo Sebastián, director, D. Jaime Ruiz-Tovar Polo, co-director, de la tesis doctoral titulada “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GRELINA PLASMÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROESTIMULACIÓN PERCUTÁNEA DEL DERMATOMA T6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA”

CERTIFICAN:

Que D.<sup>a</sup> Lorena Giner Bernal ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GRELINA PLASMÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROESTIMULACIÓN PERCUTÁNEA DEL DERMATOMA T6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a 26 de Marzo de dos mil veintiuno.

Fdo. Prof. Dr. D Antonio Arroyo Sebastián

Director de tesis

Fdo. Prof. Dr. D. Jaime Ruiz-Tovar Polo

Co-director de tesis





D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE GRELINA PLASMÁTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROESTIMULACIÓN PERCUTÁNEA DEL DERMATOMA T6 PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA” realizado por D<sup>a</sup> Lorena Giner Bernal, bajo la dirección del Dr. D. Antonio Arroyo Sebastián y la co-dirección del Dr. D. Jaime Ruiz-Tovar Polo.

De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d'Alacant, a 26 de Marzo de dos mil veintiuno.

Firmado: Prof. Vicente Francisco Gil Guillén.

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



# ÍNDICE



	<u>Página</u>
• AGRADecIMIENTOS	1-2
• ÍNDICE DE FIGURAS	3-4
• ÍNDICE DE TABLAS	5-6
• ABREVIATURAS	7-8
• RESUMEN	9-11
<b><u>A. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b><u>13-46</u></b>
<b>1. OBESIDAD</b>	<b>13-16</b>
1.1. CONCEPTO	13-14
1.2. CLASIFICACIÓN Y VALORACIÓN de los diferentes grados de obesidad.	14-16
1.2.1. IMC.	
1.2.2. Perímetro abdominal.	
1.2.3. Factores de riesgo asociados del paciente obeso.	
1.2.3.1. Comorbilidades establecidas	
1.2.3.2. Factores de riesgo cardiovascular.	
1.2.3.3. Motivación del paciente.	
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	16-17
1.4 FISIOPATOLOGÍA	17-19
1.4.1. Ingesta de energía.	
1.4.2. Metabolismo de los principios básicos de la dieta.	
1.4.3. Gasto energético.	
<b>2. COMORBILIDADES DE LA OBESIDAD.</b>	<b>20-27</b>
2.1. ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.	21-22
2.1.1. Dislipemias.	
2.1.2. Cardiopatía isquémica.	
2.1.3. Hipertensión arterial (HTA).	
2.1.4. Estasis venosa con hipercoagulabilidad.	

2.2. ALTERACIONES ENDOCRINAS.	22-23
2.2.1. Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).	
2.2.2. Otras alteraciones endocrinas.	
2.3. SÍNDROME METABÓLICO.	23-24
2.4 ALTERACIONES RESPIRATORIAS.	24-25
2.4.1. Síndrome de hipoventilación de la obesidad (SHO).	
2.4.2. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS).	
2.5. ALTERACIONES DIGESTIVAS.	25-26
2.5.1. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y cirrosis hepática.	
2.5.2. Colelitiasis y colecistitis aguda.	
2.5.3. Reflujo gastro-esofágico (RGE).	
2.6. ALTERACIONES DE LA CALIDAD DE VIDA.	26-27
2.7. PATOLOGÍA TUMORAL.	27
<b>3. TRATAMIENTO INICIAL DE LA OBESIDAD.</b>	<b>28-30</b>
3.1. TRATAMIENTO DIETÉTICO Y EJERCICIO FÍSICO.	28-29
3.2. PLAN DE ALIMENTACIÓN.	29-30
<b>4. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL APETITO.</b>	<b>31-38</b>
4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	31
4.2. TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS.	32-34
4.3. CIRUGÍA BARIÁTRICA.	34-36
4.4. MARCAPASOS GÁSTRICO.	37-38
<b>5. TERAPIA PENS (Terapia de Neuroestimulación Percutánea)</b>	<b>38-45</b>
5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	38-39
5.2. MECANISMO DE ACCIÓN	39-40

5.3. DISPOSITIVOS DE ELECTROESTIMULACIÓN	40
5.4. FUNDAMENTOS PARA LA NEUROESTIMULACIÓN DEL DERMATOMA T6 EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.	41-42
5.5 ACCIONES DE LA GRELINA SOBRE LA REGULACIÓN DE LA INGESTA.	42-45
<b><u>B. HIPÓTESIS DE TRABAJO</u></b>	<b><u>47</u></b>
<b><u>C. OBJETIVOS</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b><u>D. MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>51-55</u></b>
<b>1. DISEÑO</b>	<b>51</b>
<b>2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL</b>	<b>51</b>
<b>3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>51</b>
<b>4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>51</b>
<b>5. PACIENTES</b>	<b>52</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>52-59</b>
6.1. PROTOCOLO PREOPERATORIO PARA PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE.	52-53
6.2. METODOLOGÍA DE PENS DEL DERMATOMA T6.	53-54
6.3 EXTRACCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS.	55
<b>7. VARIABLES</b>	<b>56-58</b>
<b>8. ESTADÍSTICA</b>	<b>59</b>
<b><u>E. RESULTADOS</u></b>	<b><u>61-80</u></b>
<b><u>F. DISCUSIÓN</u></b>	<b><u>81-94</u></b>
<b>1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA PENS DEL DERMATOMA T6</b>	<b>81-82</b>
<b>2. RESULTADOS DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE LA OBESIDAD</b>	<b>82-86</b>

<b>3. EFECTO DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE LA SECRECIÓN DE GRELINA</b>	<b>86-89</b>
<b>4. EFECTO DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE LOS VALORES ANALÍTICOS</b>	<b>90-93</b>
<b>4.1 PERFIL GLUCÉMICO</b>	90-91
<b>4.2 PERFIL LIPÍDICO</b>	92-94
<b>5. UTILIDAD DE PENS T6 COMO ALTERNATIVA A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA</b>	<b>94-96</b>
<b><u>G. CONCLUSIONES</u></b>	<b><u>97</u></b>
<b><u>H. ANEXOS</u></b>	<b><u>99-132</u></b>
<b>ANEXO 1: DIETA DE 1200 kcal</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO 2: DIARIO DE COMIDAS</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>103-105</b>
<b>ANEXO 4: FORMULARIO DE CONSULTAS</b>	<b>107-108</b>
<b>ANEXO 5: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO</b>	<b>109</b>
<b>ANEXO 6: ARTÍCULO PUBLICADO: Giner-Bernal L, et al. Evaluación de la grelina plasmática tras aplicación de neuroestimulación percutánea del dermatoma T6 en el tratamiento de la obesidad.</b>	<b>111-124</b>
<b><u>I. BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b><u>125-132</u></b>

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar este trabajo a mi FAMILIA, responsables de lo que soy a día de hoy. Papá, Mamá y Vero, GRACIAS por enseñarme el valor de las cosas y a perseguir mis metas y mis sueños, porque sin vuestra educación, cariño y valores no sería quien soy.

Gracias a Luis, mi pareja, mi amigo, mi apoyo... por empujarme hacia adelante siempre sin dejarme mirar hacia atrás ni para tomar impulso, por hacerme creer en mí más de lo que yo misma podía imaginar.

Gracias a las personas de las que me he rodeado durante todos estos años, porque todas, de alguna manera especial han influido en mí y han aportado su granito de arena para completarme.

Gracias al servicio de Cirugía General del Hospital de Elche, mi casa, mi hogar, dónde puede obtener una formación inmejorable y que siempre me acompañará en la vida. Todos y cada uno de vosotros sois parte de mi historia, una historia que siempre llevaré en el corazón y que, por mucho tiempo que pase y muchos hospitales que pise, será incomparable.

Y como no... GRACIAS INFINITAS a mis directores, por el tiempo invertido, por motivarme y ayudarme tanto para que este maravilloso proyecto pueda, por fin, ver la luz. Jaime y Antonio, sabéis que pese a vuestros títulos de doctores, para mí sois muchísimo más.



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figuras 1a y 1b.</b> Síndrome metabólico	23
<b>Figura 2.</b> Balón intragástrico colocado mediante endoscopia	32
<b>Figura 3.</b> Gastroplastia según la técnica TOGA	33
<b>Figura 4.</b> Técnica POSE	33
<b>Figura 5.</b> Modificación del estómago tras la técnica de POSE	34
<b>Figura 6.</b> Banda Gástrica Ajustable	35
<b>Figura 7.</b> Gastrectomía vertical	36
<b>Figura 8.</b> Plicatura gástrica laparoscópica	36
<b>Figura 9.</b> Marcapasos gástrico	37
<b>Figura 10.</b> Mecanismo de acción del marcapasos gástrico	38
<b>Figura 11.</b> Mecanismo de acción de la neuroestimulación del tibial posterior	40
<b>Figura 12.</b> Hipótesis de mecanismo de actuación de la neuroestimulación del dermatoma T6	42
<b>Figura 13.</b> Producción de grelina en estómago y liberación a la circulación	45
<b>Figura 14.</b> Paciente durante una sesión de estimulación percutánea del tibial posterior	54
<b>Figura 15.</b> Paciente durante una sesión de neuroestimulación del dermatoma T6	54
<b>Figura 16.</b> Cuantificación del apetito y dolor mediante EVA	58
<b>Figura 17.</b> Variación de los niveles de grelina en las diferentes determinaciones	65

<b>Figura 18.</b> Variación de los niveles de glucosa en las diferentes determinaciones	67
<b>Figura 19.</b> Variación de los niveles de triglicéridos en las diferentes determinaciones	68
<b>Figura 20.</b> Variación de los niveles de colesterol total en las diferentes determinaciones	69
<b>Figura 21.</b> Variación de los niveles de HDL-colesterol en las diferentes determinaciones	70
<b>Figura 22.</b> Variación de los niveles de PCR en las diferentes determinaciones	71
<b>Figura 23.</b> Variación de los niveles de prealbúmina en las diferentes determinaciones	72
<b>Figura 24.</b> Variación de los niveles de ADH en las diferentes determinaciones	73
<b>Figura 25.</b> Variación de los niveles de PRL en las diferentes determinaciones	74
<b>Figura 26.</b> Variación de los niveles de GH en las diferentes determinaciones	75
<b>Figura 27.</b> Variación de los niveles de insulina en las diferentes determinaciones	77
<b>Figura 28.</b> Variación de los niveles del HOMA en las diferentes determinaciones	79

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Comparación entre grupos de los valores antropométricos y apetito, antes del tratamiento	61
<b>Tabla 2.</b> Distribución entre grupos de comorbilidades asociadas a la obesidad, antes de iniciar el tratamiento	61
<b>Tabla 3.</b> Comparación entre grupos de los valores antropométricos y apetito, después de finalizar el tratamiento	62
<b>Tabla 4.</b> Comparación de los valores antropométricos y cuantificación del apetito, antes y después del tratamiento, en el grupo 1	63
<b>Tabla 5.</b> Comparación de los valores antropométricos y cuantificación del apetito, antes y después del tratamiento, en el grupo 2	63
<b>Tabla 6.</b> Valores de GRH en las distintas muestras de ambos grupos	65
<b>Tabla 7.</b> Valores de glucosa en las distintas muestras de ambos grupos	67
<b>Tabla 8.</b> Valores de triglicéridos en las distintas muestras de ambos grupos	68
<b>Tabla 9.</b> Valores de colesterol total en las distintas muestras de ambos grupos	69
<b>Tabla 10.</b> Valores de HDL-colesterol en las distintas muestras de ambos grupos	70
<b>Tabla 11.</b> Valores de PCR en las distintas muestras de ambos grupos	71
<b>Tabla 12.</b> Valores de prealbúmina en las distintas muestras de ambos grupos	72
<b>Tabla 13.</b> Valores de ADH en las distintas muestras de ambos grupos	73
<b>Tabla 14.</b> Valores de PRL en las distintas muestras de ambos grupos	74
<b>Tabla 15.</b> Valores de GH en las distintas muestras de ambos grupos	75

<b>Tabla 16.</b> Valores de insulina en las distintas muestras de ambos grupos	77
<b>Tabla 17.</b> Valores del HOMA en las distintas muestras de ambos grupos	79

## ABREVIATURAS

**BGA:** Banda gástrica ajustable

**CCK:** Colecistoquinina

**cm:** centímetros

**CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*)

**dL:** decilitro

**DM 2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**EVA:** Escala visual analógica

**g:** gramo

**GH:** hormona del crecimiento (*Growth Hormone*)

**GHR:** Grelina

**GH-r:** receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento

**GLP1 y GLP2:** Péptido similar al glucagón (*Glucagon-like peptide*) 1 y 2

**GRP:** Péptido liberador de gastrina (*Gastrin Release Peptide*)

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad (*High-density lipoprotein*)

**HTA:** Hipertensión arterial

**Hz:** Hertzio

**IMC:** Índice de masa corporal

**kcal:** kilocaloría

**Kg:** kilogramo

**LDL:** Lipoproteína de baja densidad (*Low-density lipoprotein*)

**m:** metro

**mA:** miliamperios

**mg:** miligramos

**mm de Hg:** milímetros de mercurio

**MPG:** Marcapasos gástrico

**OM:** Obesidad mórbida

**Pa:** Peso actual

**PENS:** Neuroestimulación eléctrica percutánea (*Percutaneous electro-neuro-stimulation*)

**PEPP:** Porcentaje de pérdida de exceso de peso

**Pi:** Peso inicial

**POMC:** proopiomelanocortina

**POSE:** Cirugía Primaria Endoluminal de la Obesidad (*Primary Obesity Surgery Endoluminal*)

**PR:** peso relativo

**PYY:** Péptido YY

**RGE:** Reflujo gastroesofágico

**SAHS:** Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

**SAOS:** Síndrome de apnea obstructiva del sueño

**TENS:** Neuroestimulación transcutánea (*Transcutaneous electro-neuro-stimulation*)

**TEP:** Tromboembolismo pulmonar

**TOGA:** Gastroplastia transoral (*Transoral Gastroplasty*)

**PENS:** neuroestimulación percutánea

**PEP:** porcentaje de exceso de peso

**TÍTULO:** “Evaluación de los niveles de grelina plasmática en pacientes sometidos a neuroestimulación del dermatoma T6 como tratamiento de la obesidad mórbida.”

**Antecedentes:** La obesidad mórbida es una patología que condiciona una alteración calidad y la expectativa de vida de los pacientes a los que afecta, cuya prevalencia que evoluciona de forma creciente a lo largo de los años, en especial, los últimos. Como primer escalón terapéutico, para combatir la obesidad, se promueve el ejercicio físico y los hábitos de alimentarios saludables, junto con una disminución en la ingesta calórica. No obstante, uno de los principales problemas hallados para el éxito del tratamiento dietético, es la sensación continua de hambre como causa más frecuente. Hay diferentes terapias (farmacológicas, endoscópicas y quirúrgicas) que favorecen la disminución de la ingesta mediante la disminución del apetito, pero o bien suponen un alto riesgo para el paciente o bien sus resultados son insuficientes.

**Introducción:** Los pacientes con obesidad, con frecuencia, tienen dificultad para adherirse a una dieta baja en calorías durante largos períodos de tiempo. Una de las causas del fracaso dietético es la sensación continua de hambre. La grelina es un péptido orexígeno, secretado por células enterocromafines del fundus gástrico, con función orexígena, por lo que al disminuir sus niveles plasmáticos se obtiene una disminución en la sensación de hambre.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue analizar las variaciones de los valores plasmáticos de grelina tras neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS) del dermatoma T6 asociado a dieta hipocalórica, así como la modificación del apetito y la pérdida de peso, comparándolo con un grupo control en el que solo se pautó una dieta hipocalórica.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo no aleatorizado en 40 pacientes que, posteriormente fueron sometidos a cirugía bariátrica. Previa a la cirugía los pacientes necesitaron reducir el peso como requisito preoperatorio. Un primer grupo ( grupo 1) de 20 pacientes se sometió a PENS del dermatoma T6, asociado a dieta hipocalórica, y un segundo grupo (grupo 2) de 20 pacientes, se sometió únicamente a hipocalórica. En el grupo 1 se analizaron los niveles de grelina plasmática en 5 momentos diferentes del procedimiento: antes de realizar la primera sesión de PENS (muestra 1a), al finalizar la primera sesión de PENS (muestra 1b), antes de realizar la última sesión de PENS (muestra 2a), al finalizar la última sesión de PENS (muestra 2b) y un mes después de haber finalizado el tratamiento (muestra 3). En el grupo 2 se obtuvieron sólo 2 muestras, antes de comenzar la dieta (muestra 1) y tras 12 semanas de dieta (muestra 2).

**Resultados:** Tras 12 semanas de tratamiento se observó una pérdida de IMC del 8,42  $\pm$  2,6% en el grupo 1 y del 1,32  $\pm$  0,98% en el grupo 2 ( $p = 0,007$ ). En el grupo 1 se

apreció un descenso significativo de los valores de grelina entre las muestras 1a y 2a, y entre las muestras 1a y 3. En el grupo 2 se observó un aumento no significativo de los niveles de grelina entre las muestras 1 y 2.

**Conclusión:** El PENS del dermatoma T6 se asoció con una disminución en los valores de grelina plasmática. Esta terapia, asociada a una dieta hipocalórica, consigue una pérdida de IMC superior al 8% en 12 semanas de tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** grelina; neuroestimulación eléctrica percutánea; dermatoma t6; apetito.



### **A. INTRODUCCIÓN**

#### **1. OBESIDAD:**

##### **1.1. CONCEPTO.**

La obesidad es una patología que afecta a un tercio de la población occidental, en alguno de sus grados, que cuando sobrepasa ciertos límites puede tener consecuencias devastadoras en los indicadores de salud, constituyendo en sí, un factor de riesgo para la salud e influyendo en el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades como veremos en otro apartado, empeorando así la calidad de vida de los pacientes y limitando sus actividades, causando problemas psicosociales.

Existen estudios con alta evidencia que sugieren que la cirugía bariátrica puede ofrecer una pérdida de peso sustancial y mantenida, mejorando los índices de calidad de vida, así como de pronóstico vital en estos pacientes. Es sabido que con la implementación de técnicas quirúrgicas laparoscópicas y/o mínimamente invasivas, el número de intervenciones de este tipo ha aumentado notoriamente en los últimos años, dado que disminuye la morbilidad de los procedimientos y aumenta la demanda por parte de los pacientes en nuestra sociedad(1). No obstante, el primer escalón terapéutico de esta patología, sigue siendo el ejercicio físico asociado a hábitos higiénico-dietéticos. Pero para lograr una mayor eficacia, es esencial la motivación del paciente, que habitualmente suele ser una causa del fallo en este tratamiento, condicionando una falta de adhesión al mismo.

La cuantificación del grado de obesidad, la cuantificación se realiza mediante la medición del índice de masa corporal (IMC), dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla expresado en metros.

$$\text{IMC} = \text{Peso en Kg} / (\text{Talla en metros})^2$$

La obesidad se define como la presencia de un IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>. El sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup> (1,2).

## **1.2. CLASIFICACIÓN Y VALORACIÓN de los diferentes grados de obesidad.**

### **1.2.1. IMC**

Para clasificar a la población con sobrepeso en categorías se utiliza el IMC, y en función de ésta se dividen las posibles pautas terapéuticas, considerando a todo aquel con sobrepeso o IMC superior a 25 Kg/m<sup>2</sup> como paciente de riesgo para el desarrollo de patologías concomitantes, como hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardíacas o vasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipercolesterolemia, problemas respiratorios como el asma bronquial o el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), patología ósea o articular, cáncer, patologías orgánicas y trastornos psiquiátricos como por ejemplo la depresión (1,2).

El primer escalón terapéutico para el sobrepeso y la obesidad, como hemos dicho, es el tratamiento dietético y el ejercicio físico. El objetivo debe ser alterar los patrones de comportamiento, integrándolo como hábito de vida saludable, para alcanzar no solo una pérdida de peso sustancial sino además mantenerla a lo largo del tiempo. No obstante, para conseguir buenos resultados es indispensable una buena motivación por parte del paciente que, a menudo, refiere estar cansado de seguir una dieta estricta hipocalórica durante un tiempo prolongado. En cuanto a la indicación quirúrgica, ésta se plantea cuando pese a seguir un tratamiento conservador durante el período de tiempo establecido, persiste un IMC entre 35-40 Kg/m<sup>2</sup>, con comorbilidades asociadas referidas previamente, o >40 Kg/m<sup>2</sup>, independientemente de la existencia de comorbilidades (2).

### **1.2.2. Perímetro abdominal.**

La acumulación desproporcionada y persistente de grasa excesiva en la zona abdominal determina el perímetro abdominal que está descrito como un factor de riesgo cardiovascular. Valores de circunferencia abdominal mayor de 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres con IMC entre 25 y 35 Kg/m<sup>2</sup>, son considerados un factor de riesgo independiente para desarrollar otras comorbilidades. Por este motivo, la medida del perímetro abdominal se considera un parámetro que nos permite matizar la información aportada por el IMC, ya que se correlaciona de forma directamente proporcional con el contenido de grasa visceral, tanto previa como posteriormente a la pérdida de peso. Con IMC mayores de 35 Kg/m<sup>2</sup>, el valor predictivo se pierde (1).

### **1.2.3 Factores de riesgo asociados del paciente obeso.**

#### 1.2.3.1 Comorbilidades establecidas.

Existe una relación directa entre el IMC y la morbi-mortalidad en el paciente obeso, que condiciona la aparición de diversas enfermedades, como la HTA, DM2, dislipidemias, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica grave y SAHOS, lo que merma la calidad de vida de los pacientes y consecuentemente alterando aspectos psicosociales de su vida (3–5). Dichas enfermedades condicionan una situación de muy alto riesgo de morbimortalidad.

Existen otras patologías asociadas con la obesidad que son de menor riesgo, como problemas ginecológicos, osteoartropatías, etc. que se desarrollarán más (1,2,6,7).

#### 1.2.3.2 Factores de riesgo cardiovascular.

El tabaquismo, la HTA (sistólica mayor de 140 mm Hg o diastólica mayor de 90 mm Hg), colesterol-LDL elevado (> 160 mg/dL), colesterol-HDL bajo (< 35 mg/dL),

trigliceridemia elevada (> 200 mg/dl) o glucemia elevada en ayuno (110-125 mg/dL) (1,2) son factores de riesgo cardiovascular.

La historia familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular, como puede ser la coronariopatía prematura (varones < 55 años y mujeres <65) también es considerada un factor predictor de riesgo cardiovascular.

#### 1.2.3.3 Motivación del paciente.

Un factor importante a tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para adherirse al tratamiento es conocer sus antecedentes higiénico-dietéticos, es decir, saber si el paciente ha experimentado intentos previo de perder peso y sus resultados, un buen soporte social, hábitos deportivos y actividades en su vida diaria, factores estresantes, y conocer si dispone de un buen entorno psicológico con el objetivo de mejorar la motivación (1,2,6,7). La motivación es esencial y los pacientes con obesidad con frecuencia se cansan de seguir una dieta baja en calorías durante largos períodos de tiempo. Este agotamiento es una de las principales causas de fracaso del tratamiento dietético debido a la sensación continua de hambre (3–5,7).

### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de la obesidad en los países europeos es muy variable tanto entre países como dentro de los mismos, estimando que un 50% aproximadamente de las personas comprendidas entre los 35 y 65 años la padecen en alguno de sus grados, siendo más frecuente el sobrepeso en varones, y la obesidad en mujeres, ambientes urbanitas y niveles socioeconómicos más bajos(6).

Estudios realizados en EEUU., indican que un 5% de la población adulta supera el IMC de 40Kg/m<sup>2</sup>. Estos valores han aumentado de manera progresiva durante las últimas dos

décadas, suponiendo que en el año 2020 dos tercios de su población padecían sobrepeso u obesidad, lo cual perjudica seriamente la salud y condicionan la aparición de la comorbilidad asociada a la obesidad mórbida (OM), con su consecuente repercusión en los sistemas sanitarios (6,7). En la actualidad, existen nueve millones de personas en tratamiento por comorbilidades asociadas a la obesidad, lo que aumenta la tasa de mortalidad, que ronda las 300.000 muertes anuales, de manera que si se mantiene esta tendencia, pronto la obesidad sustituirá al tabaco como principal causa de muerte en la población general(6):

En cuanto a la situación en nuestro país, no difiere mucho respecto a la de EEUU. Según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad ( SEEDO) en el año 2000, el 38% de la población adulta sufría de sobrepeso y el 14,5% de obesidad ( con tasas similares en hombres y mujeres, aunque algo superiores en estas últimas). Estos números son un espejo de cómo este problema afectará a la sociedad en el futuro ya que en la población infantil de España el 26,3% tiene sobrepeso y el 13,9% sufre de obesidad (7) .

#### **1.4. FISIOPATOLOGÍA**

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se ve afectada por causas tanto genéticas (70%) como ambientales (30%), como resultado de un acúmulo de grasa corporal por un desequilibrio energético entre el consumo y el desgaste energético. Pero si observamos la progresión de la incidencia en los últimos años, en los que la genética es mantenía entre generacionalmente, vemos que tanto los factores ambientales como el estilo de vida sedentario, la mala alimentación y el aumento calórico en la ingesta, aumentan el grado de responsabilidad en el impacto de esta patología, que llega a tener niveles pandémicos (1,2).

#### **1.4.1 Ingesta de energía.**

La importancia de la ingesta calórica, como responsable del desarrollo de la obesidad, radica en el desbalance con el gasto energético, ya que, según estudios epidemiológicos, al menos la mitad de la población con obesidad tiende a infraestimar el aporte calórico en su dieta. Por tanto, no solamente se considera el aumento de las calorías ingeridas en la alimentación, sino el desequilibrio con la disminución del gasto calórico diario (1,2).

#### **1.4.2 Metabolismo de los principios básicos de la dieta.**

Los nutrientes ingeridos se metabolizan mediante la vía oxidativa para convertirse en energía, y el excedente de ellos se almacena en forma de grasa. En cuanto al orden en el que se oxidan; el alcohol es el primero de ellos, que no se almacena; seguido de los hidratos de carbono (los de mayor índice glucémico como el arroz, féculas, pastas... asociados a una mayor tasa de resistencia insulínica y predisposición a la DM2), seguidos de las proteínas y las grasas en última instancia, ya que requieren de un gasto energético mayor para oxidarse que el resto de nutrientes. Es por ello que una ingesta alta en hidratos de carbono, junto con un elevado consumo de grasa, provocará que el organismo extraiga la energía de los carbohidratos, pasando a almacenar las grasas añadidas, aumentando la acumulación de ésta en los tejidos. Es decir, que el principal responsable del aumento del peso es mayormente el incremento del cociente grasas/carbohidratos, más que el aumento del aporte energético, ya que los carbohidratos de menor índice glucémico (verduras, cereales integrales, frutas), en contraposición a los de alto índice, proporcionan un aumento en la sensación de saciedad con menos calorías aportadas y que además facilitan la oxidación de las grasas.

Merecen una mención especial las bebidas carbonatadas y azucaradas, las cuales se hallan frecuentemente dentro de los hábitos nutricionales infantiles, que juegan un papel importante en la aparición de la obesidad infantil (1,2,7).

### **1.4.3 Gasto energético**

En primer lugar, debemos considerar el gasto energético en reposo, que es poco modificable y representa el 60% del total. En segundo término, la termogénesis resultante del metabolismo de los alimentos, que constituye el 10% del total. En último lugar, la actividad física (voluntaria e involuntaria), que representa el 30% del total y es la más susceptible de ser modificada. Del total de la actividad física, un 10% corresponde a la actividad no ligada al ejercicio (cambios de postura, movimiento, hablar, etc.) y tampoco es modificable (1,7).

## 2. COMORBILIDADES DE LA OBESIDAD

La obesidad es considerada en sí una patología, con una relación directamente proporcional entre el IMC y la morbimortalidad; y un factor de riesgo para el desarrollo y empeoramiento de diversas patologías, que condiciona la calidad de vida tanto a nivel físico como socio-afectivo, así como en el ámbito laboral o sexual, llegando disminuir su esperanza de vida de 5 a 7 años con IMC 30Kg/m<sup>2</sup> y hasta 10 años cuando el IMC es superior a 40 Kg/m<sup>2</sup>, que aumenta la tasa de muerte súbita ( 12 veces superior en pacientes de 25-35años) y global frente a personas de sus misma edad con un peso normal(1,7,8). De ahí que se haya definido el término de “Obesidad Mórbida” (8,9).

La mortalidad prematura aumenta de manera directamente proporcional al peso aumentado, en los pacientes con obesidad, siendo un indicador de mortalidad prematura el peso relativo (PR), que se entiende como el cociente entre el peso actual (Pa) y el peso ideal (Pi):

$$PR = Pa / Pi$$

Existen diversos factores que influyen directamente en este proceso, de los cuales, hay 3 especialmente relevantes que son: el grado, el tiempo de evolución y la edad de los pacientes obesos. A mayor edad, años de evolución y grado de obesidad, mayor es el riesgo de desarrollar comorbilidades y sus complicaciones(8).

Un PR de 1,3 se asocia a un incremento de mortalidad del 35%, un PR de 1,5 con un incremento del 50% y el riesgo de muerte precoz es extremo cuando el PR es de 2 o el sobrepeso (Pa – Pi) es igual o superior a 50 Kg (9–11).

## **2.1. ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.**

Dentro de las comorbilidades asociadas a la obesidad encontramos las alteraciones cardiovasculares tales como:

### **2.1.1. Dislipemias.**

Debido a los malos hábitos alimentarios, sobre todo relacionados con la ingesta de grasas saturadas, se produce el desarrollo de la obesidad a expensas de un aumento en la grasa parda abdominal, que aumenta la producción de colesterol endógeno y triglicéridos de cadena larga lo que provoca alteraciones del metabolismo lipídico como son la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia a expensas del LDL-colesterol, que favorecen los depósitos intravasculares (ateromas) y la aparición de cardiopatías e HTA.(7,9–11).

En los pacientes obesos, además, encontramos el inconveniente añadido de que asocian hábitos poco saludables, como el sedentarismo, que dificulta el manejo farmacológico de las dislipemias, respondiendo de forma parcial. No obstante, se ha visto que al perder peso mejoran los perfiles lípidos y hasta en un 80% se corrige cuando el IMC desciende por debajo de 30Kg/m<sup>2</sup> (9).

### **2.1.2. Cardiopatía isquémica.**

La cardiopatía isquémica es la segunda causa de muerte prematura en pacientes con obesidad mórbida, favorecida por las dislipemias de larga evolución y por su asociación con la diabetes de tipo 2 y el síndrome de hipercoagulabilidad, que a su vez generan enfermedad de pequeños vasos que derivan en obstrucciones coronarias manifestadas en forma de angor, infartos de miocardio, incluso muerte súbita (7–11).

Una vez instaurado el daño vascular, es prácticamente irreversible, lo que hace muy difícil el tratamiento de las cardiopatías. Con la reducción de peso se logra revertir o

prevenir la aparición de patologías como la diabetes y el síndrome de hipercoagulabilidad. Así mismo, se evita que las coronariopatías progresen. No obstante, cuando el daño es severo en ocasiones es probable que se requieran acciones médicas más agresivas o incluso intervencionismos vasculares ( como el uso de stents o by-pass coronario). Sólo aquel paciente que haya logrado reducir su peso de forma consistente, logra disminuir también el riesgo a la hora de realizar este tipo de procedimientos (10,11).

### **2.1.3. Hipertensión arterial (HTA).**

La HTA que aparece en los pacientes con OM se relaciona con la alteración del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona, así como con la resistencia periférica aumentada asociada al daño vascular producido por la diabetes o ateromatosis, siendo una HTA muy difícil de tratar. La HTA del paciente con obesidad es una de las comorbilidades que menor índice de regresión presentan, siendo en el mejor de los casos del 60%(7, 10,12,13).

### **2.1.4. Estasis venosa con hipercoagulabilidad.**

Se trata de una de las patologías asociadas con mejor respuesta a la bajada de peso (>90%), aunque tardía. Estos pacientes presentan aumento en el fibrinógeno y enlentecimiento de la circulación venosa sobre todo a nivel de miembros inferiores, lo que favorece la aparición de trombosis venosas y accidentes tromboembólicos, como el tromboembolismo pulmonar (TEP) siendo la causa más frecuente de mortalidad en el postoperatorio inmediato, de ahí la importancia de la profilaxis preoperatoria con heparinas de bajo peso molecular y las medias de compresión neumática(1, 7,10–13).

## **2.2. ALTERACIONES ENDOCRINAS.**

### **2.2.1. Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).**

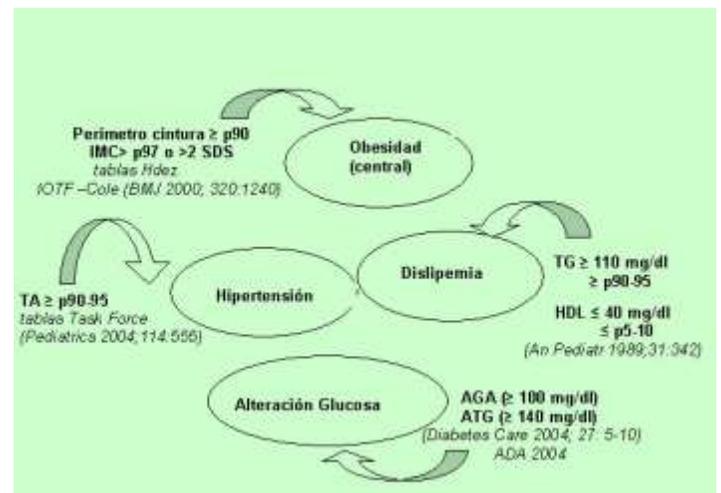
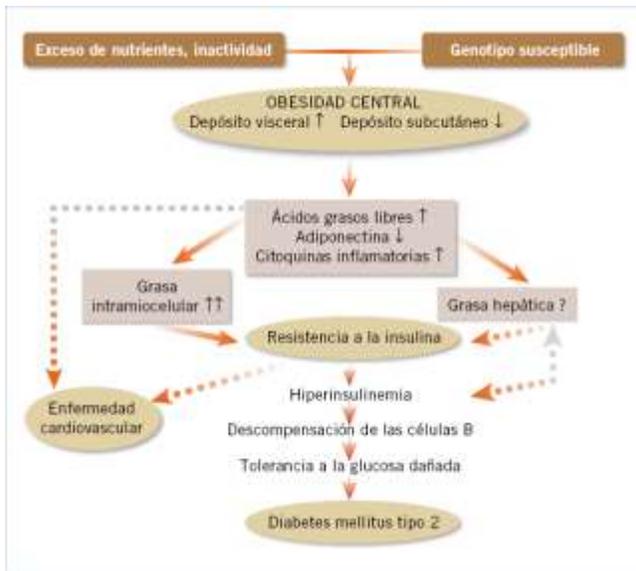
Es una de las patologías asociadas más frecuentes, sobre todo en casos de obesidad de larga evolución, pero también de las que mejor reversibilidad presenta y de forma

más precoz tras ser sometidos a cirugía bariátrica, especialmente con técnicas malabsortivas o mixtas (78,1% resolución completa) (12–15). Dado que la mejoría de la diabetes comienza a verse a los pocos días de la intervención, se cree que no está relacionado con la pérdida de peso, sino que el paso del bolo alimenticio por el duodeno estimula la secreción de hormonas gastrointestinales (GLP1 y 2, grelina, PYY...) y de esta forma interviene en el desarrollo de la resistencia insulínica endógena y exógena(14,15).

### 2.2.2. Otras alteraciones endocrinas.

Existen otras alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, como el hipotiroidismo subclínico (20%) y derivadas de la alteración hormonal tales como hirsutismo, acné, pérdida de pelo, derivadas de la hiperproducción de andrógenos, y alteraciones de la menstruación, infertilidad y poliquistosis ováricas, en mujeres. En cuanto a los pacientes varones se ha descrito descenso en los niveles de andrógenos y, menos frecuente hipogonadismo (14,15).

### 2.3. SÍNDROME METABÓLICO.



**Figuras 1a y 1b. Síndrome metabólico: obesidad central, dislipemia, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (asociada a resistencia insulínica).(16)**

Todas las alteraciones metabólicas, cardiovasculares, etc., conforman un trastorno descrito como síndrome metabólico del obeso o síndrome X, que añaden un riesgo vital aumentado en los pacientes con obesidad (7,17).

El síndrome metabólico según la *International Diabetes Federation* (IDF) se describe por la presencia de adiposidad central abdominal, con un perímetro abdominal > 94 cm en el varón y de 80 cm en la mujer y la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones:

- Dislipemia aterogénica (trigliceridemia >150mg/dl, colesterolemia HDL < 40 mg/dl en varón o < 50 mg/dl en mujer, o ambas).
- Hipertensión arterial (>130/85).
- Diabetes Mellitus 2 (glucemia > 100 mg/dl). Considerando que los obesos presentan una resistencia insulínica característica.

## **2.4. ALTERACIONES RESPIRATORIAS.**

### **2.4.1. Síndrome de hipoventilación de la obesidad (SHO).**

Derivado del aumento de su perímetro abdominal por aumento de la grasa a este nivel, estos pacientes presentan mayor dificultad para el descenso del diafragma durante los movimientos respiratorios y una hiperpresión abdominal que provoca hipoventilación pulmonar secundaria, lo que conlleva a una mayor incidencia de infecciones respiratorias por dificultad para evacuar secreciones respiratorias que se acumulan en sus vías aéreas, por lo que la fisioterapia respiratoria juega un papel fundamental en su tratamiento(18).

### **2.4.2. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS).**

Al igual que presentan SHO, las alteraciones respiratorias condicionadas por la obesidad, desarrollan un cuadro clínico conocido como SAHS (40%), que conlleva

alteraciones neuropsiquiátricas ( como somnolencia diurna, depresión...) y cardiovasculares, por alteración de las vías aéreas superiores que se obstruyen parcialmente(18).

Cuando el proceso obstructivo respiratorio se encuentra muy avanzado, aparece el Síndrome de Apnea Obstructiva (SAOS). En este síndrome, los pacientes presentan apneas prolongadas durante el sueño por falta de estímulo respiratorio, con microdespertares súbitos frecuentes, que conllevan una somnolencia diurna crónica, precisando de dispositivos que eviten el cierre de las vías aéreas mediante la administración de presión positiva, conocido como CPAP( presión aérea positiva continua) (18,19).

## **2.5. ALTERACIONES DIGESTIVAS.**

### **2.5.1. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y cirrosis hepática.**

Es habitual que en estos pacientes, debido a la gran cantidad de tejido adiposo, así como las dislipidemias asociadas, resulten infiltrados diferentes órganos por tejido graso, como es el caso del hígado, desarrollando esteatosis hepática que puede evolucionar a dos estados patológicos como son la esteatohepatitis y la fibrosis. Ambos estados son fases aún reversibles, pero si se perpetúan pueden conducir a la cirrosis hepática, o incluso al desarrollo de hepatocarcinomas(18–20).

### **2.5.2. Colelitiasis y colecistitis aguda.**

Aunque se desconoce el motivo del aumento de la incidencia de las litiasis biliares en pacientes con obesidad, sobre todo obesidad mórbida, se cree que está relacionada con el incremento de las concentraciones de colesterol en la bilis, así como las alteraciones de la motilidad vesicular, entre otros, llegando a tener una incidencia del 20% en mujeres. Tanto es así, que incluso se llegaron a recomendar las colecistectomías electivas (60%) conjuntamente con las intervenciones de cirugía bariátrica abierta,

aunque tras la instauración de la laparoscopia se ha reducido su indicación, sin claros motivos, reservándose dicha indicación para casos en los que las litiasis biliares sean sintomáticas preoperatoriamente(7,14,15).

En cuanto a las colecistitis en pacientes obesos revisten mayor gravedad, sobretodo si son diabéticos, o se trata de vesículas alitiásicas, ya que suelen enmascarar los síntomas y llegar a estadios más graves y con mayores complicaciones, por su difícil diagnóstico (14,15).

### **2.5.3. Reflujo gastro-esofágico (RGE).**

Debido a la hiperpresión abdominal, es frecuente la aparición de RGE en estos pacientes, y es importante conocer el diagnóstico antes de someterlos a cirugía bariátrica, ya que condicionará la técnica en función de si presentan hernia de hiato por deslizamiento asociada, en cuyo caso se contraindican relativamente las técnicas restrictivas por provocar un empeoramiento de la patología , siendo la mejor opción el Bypass gástrico en Y de Roux (BPG) (19).

## **2.6. ALTERACIONES DE LA CALIDAD DE VIDA**

Además de todas las patologías con riesgo vital, la obesidad condicional la calidad de vida de los pacientes que, sin influir en la mortalidad, les limitan en aspectos de su vida social, laboral, afectiva o incluso sexual tales como:

- Artrosis o desgaste osteoarticular que altera su movilidad y autonomía.
- Gota por aumento del ácido úrico.
- Incontinencia de orina, por hiperpresión abdominal e hipotonía del suelo de la pelvis.
- Úlceras varicosas e insuficiencia vascular en EEII.

- Paniculitis necrotizante.
- Síndrome de hipertensión endocraneal idiopática.
- Alteraciones psicológicas como depresión (20).

## **2.7. PATOLOGÍA TUMORAL.**

Los pacientes con obesidad tienen un riesgo aumentado, aunque sin causas claramente establecidas, con una incidencia del 16%, de padecer patología tumoral, sobre todo de tumores hormono-dependientes, debido a la gran alteración metabólica que su estado conlleva. En mujeres aparece el cáncer ovárico, mamario y de vesícula biliar, mientras que en varones son más frecuentes el cáncer prostático. El cáncer colorrectal no presenta distinción entre sexos, siendo mayor su incidencia que en pacientes normopesos (21).

### 3. TRATAMIENTO INICIAL DE LA OBESIDAD.

#### **3.1. TRATAMIENTO DIETÉTICO Y EJERCICIO FÍSICO**

Una de las principales causas del acúmulo de grasa, independientemente de los factores intrínsecos del organismo, es el desbalance entre la ingesta y el gasto calórico, ya que inicialmente suelen ser personas sedentarias con malos hábitos alimentarios, que posteriormente con la instauración progresiva e incremental de su obesidad presenta mayores dificultades para aumentar el gasto calórico, debido a problemas de movilidad.

Partiendo de la evaluación del grado de obesidad mediante los ítems descritos en el punto 1.2 de la introducción (IMC, distribución, perímetro abdominal...) así como de los antecedentes extraídos de la historia clínica del paciente, se enfocará el tratamiento de pérdida de peso, de forma individualizada y atendiendo a los factores desencadenantes, para conseguir pequeñas pérdidas ( 5-10% del peso inicial), asumibles y pactadas con el paciente, pero mantenidas en el tiempo, para ir disminuyendo el riesgo de las comorbilidades asociadas.

Pero para lograr unos resultados exitosos y mantenidos no solo basta con intervenir la alimentación del paciente, sino que habrá que trabajar el refuerzo de otros aspectos como la motivación, autoestima, apoyo familiar, reeducación alimentaria, cambios en los hábitos de vida... (22) para asentar unos cambios que nos permitan mantener el peso perdido, haciendo entender al paciente que se trata de una enfermedad crónica sin un tratamiento curativo, y no sólo un problema estético, y evitar re-ganancias o efectos rebote, como es habitual(23).

De este modo y resumiendo, debemos contemplar el tratamiento no invasivo de la obesidad como un programa integral que contemple:

- Alimentación
- Ejercicio físico
- Modificación en la conducta
- Tratamientos farmacológicos

Si bien es cierto que tras una pérdida sustancial y significativa de peso, su mantenimiento es cuestionable, los datos del *National Weight Control Registry* (NWCR) muestran que se deben promover determinadas actitudes y comportamientos del estilo de vida para garantizar el éxito a medio-largo plazo (24,25).

### **3.2. PLAN DE ALIMENTACIÓN**

En todo tratamiento de pérdida de peso, es esencial la alimentación y un plan dietético, siendo mayores las restricciones calóricas en pacientes con obesidad, que llegan a ser de 1000-1600 Kcal/días, frente a las 500-1000kcal/día que serían necesarias en cualquier persona para conseguir una pérdida significativa de peso.

Pero antes de plantear un cambio en la alimentación, es importante conocer el patrón de ingesta habitual del paciente mediante un registro de 24h o semanal, siempre teniendo en cuenta que subestiman la ingesta entre un 30-50%.

Una dieta hipocalórica, llevada a cabo de forma correcta, disminuirá un 8% el peso corporal en 4-6 semanas, pero lo importante es disminuir 5-15%, ya que ha demostrado mejorar significativamente la comorbilidad asociada. Es importante saber, que en las 2 primeras semanas se producirá la pérdida de peso más llamativa, ya que lo primero que se elimina es agua debido a la reducción en el consumo de sodio. Posteriormente se comienzan a movilizar los depósitos de glucógeno ya que al disminuir el aporte calórico

el organismo genera la energía a partir de estos depósitos a través de la glucogénesis (26,27).

Otro aspecto a tratar es el del **tamaño y distribución** de las raciones ingeridas por estos pacientes, que son excesivas, por lo que será necesario darles pautas para habituarlos a las cantidades recomendadas. (28).

La ingesta varía a lo largo del día, es por ello que habrá que guiar al paciente para realizar una correcta ingesta en cada una de las comidas del día, comenzando con la mayor ingesta de alimentos, de baja densidad calórica, en el desayuno y almuerzo, e ir disminuyendo las cantidades a lo largo del día; justo al contrario de lo que se tiende a hacer, es decir, ir aumentando la ingesta calórica, espaciando menos el tiempo entre comidas, de mayor índice calórico, conforme discurre la jornada (29).

#### 4. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL APETITO

Existen diversos tratamientos más o menos invasivos para el abordaje de uno de los principales problemas referidos por los pacientes obesos: la sensación constante de apetito:

##### **4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

En diversos estudios realizados en animales se han conseguido sintetizar fármacos que disminuyen la ingesta, pero con pocos resultados en humanos, y ninguno aprobado a nivel Europeo por presentar efectos secundarios (30) o encontrarse en fase de ensayo clínico. Estos fármacos son considerados “supresores del apetito”, actuando a diferentes niveles-(31) como:

- Fármacos que activan el sistema péptico periférico de la saciedad, como la Colecistoquinina, Bombesina o péptido liberador de gastrina (GRP), enterostatina y GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) y Amilina).

- Fármacos que actúan en el SNC, modificando el nivel de péptidos hipotalámicos (orexina, CART (*Cocaine-and amphetamine-regulated transcript*), galanina, neuropéptido, y melanocortina) o monoamino neurotransmisores (como noradrenalina, serotonina, y la dopamina), también se incluyen las anfetaminas, fenmetrazina, fenfluoramina y la fluoxetina

- Fármacos activadores de receptores de la leptina actúan sobre neuronas hipotalámicas, con efecto anorexígeno(32)..

## 4.2. TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

- **BALÓN INTRAGÁSTRICO:** Se trata de un balón blando de silicona insertado en el estómago por vía endoscópica y sin precisar anestesia mayor que una sedación, y se rellena con suero, ocupando el volumen del estómago y provocando una sensación de saciedad.

Se puede mantener entre 6 meses y un año, pero presenta diversas complicaciones y no facilitan el mantenimiento del peso perdido a largo plazo (33,34), ya que la sensación de saciedad desaparece al retirarlo.



**Figura 2: Balón intragástrico colocado mediante endoscopia(16)**

- **TOXINA BOTULÍNICA:** consiste en la administración por vía endoscópica a nivel intrapilórico como tratamiento de la gastroparesia y en esfínter esofágico superior de dicha toxina, utilizado inicialmente en el tratamiento de la gastroparesia(35–37) y en esfínter esofágico superior para tratar la acalasia(38).

Este fármaco actúa a nivel de la placa motora produciendo una parálisis muscular temporal. Los primeros experimentos en animales implicaban la administración del medicamento a nivel del antro gástrico(39) (40), provocando un enlentecimiento del vaciado, lo cual conducía a una disminución de la ingesta y la consecuente pérdida de peso. Estos experimentos se extrapolaron a población con obesidad mórbida a través de diversos ensayos clínicos con resultados variables (41,42).

- **CIRUGÍA ENDOLUMINAL:** engloba diversas técnicas restrictivas como son la gastroplastia transoral o TOGA (*Transoral Gastroplasty*), que consiste en crear un tubo gástrico de 8 cm de longitud desde la línea Z, mediante suturas endoscópicas irreabsorbibles de titanio paralelas a la curvatura menor (43) y Cirugía Primaria Endoluminal de la Obesidad (POSE), en la que se realizan pliegues en el fundus y antro para reducir el tamaño y la capacidad del estómago.(16)

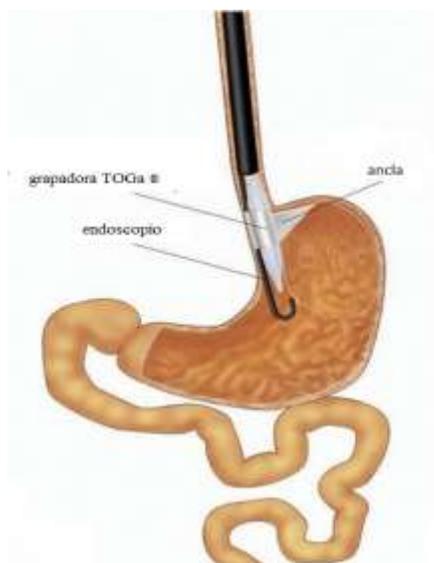


Figura 3. Gastroplastia según la técnica TOGA(16)



Figura 4. Técnica POSE(16)



**Figura 5. Resultado de la modificación gástrica tras la técnica de POSE(16)**

Los resultados de las técnicas endoscópicas obtenidos hasta la fecha son prometedores y puede que estas técnicas jueguen un papel en el futuro dentro del armamento terapéutico para la obesidad. No obstante, en la actualidad no se disponen de resultados a medio-largo plazo que demuestren la durabilidad del efecto de estos procedimientos.

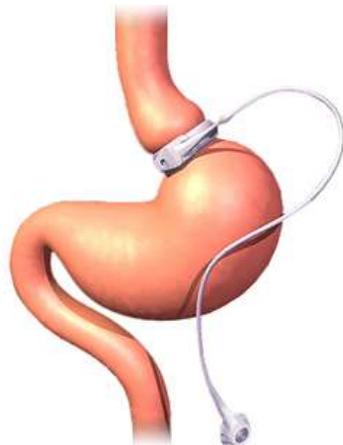
#### **4.3 CIRUGÍA BARIÁTRICA**

La cirugía de la obesidad ha demostrado ser la técnica más efectiva para la pérdida de peso mantenida en pacientes con obesidad mórbida.

Las diversas técnicas que engloba se dividen en:

- **Restrictivas**: que basan la pérdida de peso en la reducción del volumen gástrico(44).

- **Banda gástrica ajustable:** consiste en la colocación de un anillo de silicona, con una cámara interior regulable, alrededor del fundus gástrico lo que conlleva la división del estómago en dos compartimentos (reservorio superior y estómago residual funcional, inferior), conectados por un estoma regulable (definido por el calibre del anillo), permitiendo la regulación de su volumen en función de la respuesta del paciente al tratamiento (45), existiendo diversos modelos derivados del inicial, conocido como anilla de Kuzmak (46,47).



**Figura 6: Banda Gástrica Ajustable.(16)**

- **Gastrectomía vertical o tubular:** es la técnica quirúrgica más realizada a nivel mundial, ya que ha demostrado grandes resultados sobre la disminución del apetito y la reducción del peso de los pacientes sometidos a ella(44). En dicho procedimiento, existe una importante implicación del efecto hormonal derivado, en el que juega un papel importante la grelina, ya que al resecarse el fundus gástrico , donde se secreta principalmente esta hormona, se han objetivado disminuciones plasmáticas muy significativas de dicha hormona respecto a los valores preoperatorios (48).

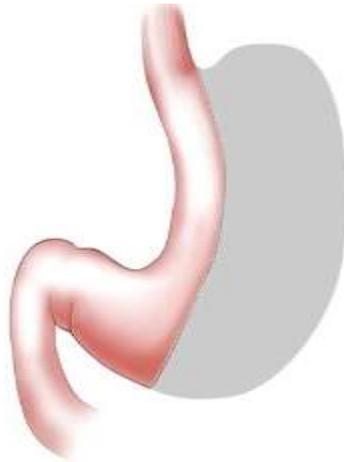


Figura 7: Gastrectomía vertical. (16)

- **Plicatura de la curvatura mayor gástrica:** a diferencia de la técnica POSE, ésta consiste en la sutura invaginante de la curvatura mayor gástrica, mediante técnica laparoscópica, y no endoscópica. Existen trabajos con resultados buenos a corto plazo pero no confirmados a largo plazo (80).

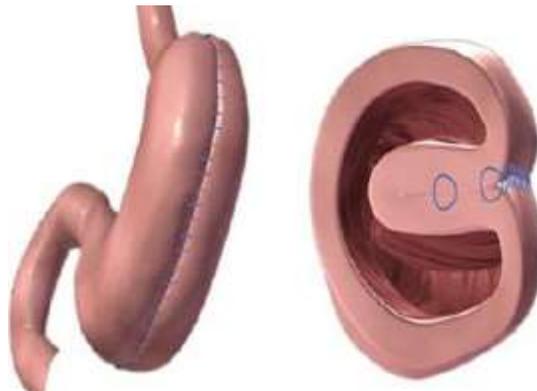


Figura 8: Plicatura gástrica laparoscópica. (16)

- **Malabsortivas:** que basan la pérdida de peso en la disminución del trayecto intestinal por el que pasan los nutrientes para ser absorbidos (44).
  - **Derivación biliopancreática:**
  - **Cruce Duodenal:**
- **Mixtas:** que combinan los dos principios anteriores
  - **Bypass Gástrico en Y de Roux:**

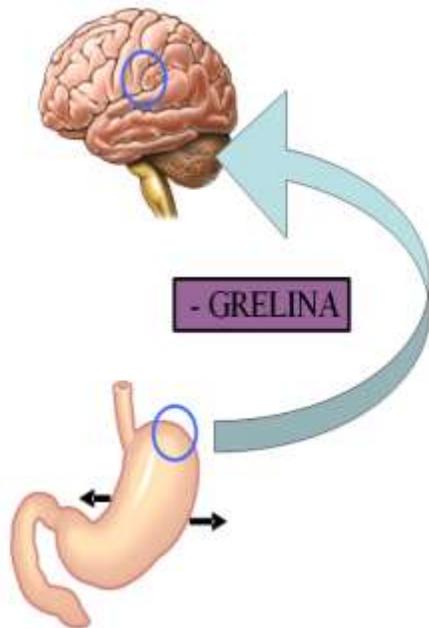
#### 4.4 MARCAPASOS GÁSTRICO (ESTIMULADOR GÁSTRICO IMPLANTABLE)

Llegados a este punto, cabe mencionar una técnica que ha sido utilizada para el tratamiento de la obesidad, con muy buenos y prometedores resultados (49–54), realizada por vía endoscópica o laparoscópica(52,55,56), y que tiene sus similitudes en cuanto a su fisiología con la PENS-T6, ya que actúa generando pequeños estímulos eléctricos periódicos a nivel gástrico mediante unos pequeños electrodos implantados en la pared gástrica, provocando la distensión del estómago y el enlentecimiento del vaciado causando sensación de saciedad, activándose cuando la persona realiza ingestas fuera de los horarios establecidos, y por tanto consigue una reeducación alimentaria (57).



**Figura 9: Marcapasos gástrico(16)**

Existen teorías hormonales acerca del mecanismo de acción del marcapasos gástrico que relacionan la distensión gástrica y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico con la inhibición de la secreción de grelina, conocida por sus efectos orexígenos, que explicaría la disminución de la ingesta y por tanto la pérdida de peso (58).



**Figura 10: Marcapasos gástrico. Mecanismo de acción. La distensión gástrica inhibe la secreción de la grelina que condiciona una disminución del apetito. (16)**

## 5. TERAPIA PENS

La PENS (Neuroestimulación Eléctrica Percutánea) se desarrolló como tratamiento para la incontinencia fecal y urinaria, al estimular el nervio tibial posterior, y su extrapolación a otras terminaciones nerviosas fue lo que dio como resultado este estudio, estimulando dermatomas cutáneos que generan reflejos nerviosos que actúan sobre el estómago.

### **5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Los experimentos llevados a cabo por el grupo de investigación de Boyd en 1954, fueron los que dieron origen a la neuroestimulación percutánea como tratamiento de la incontinencia urinaria, al estimular el músculo detrusor de la vejiga mediante impulsos

producidos por un marcapasos vesical. Posteriormente esta técnica sería puesta en práctica por Nakamura y cols (59), siendo éstos los primeros en demostrar su eficacia en el control de la vejiga neurógena y la incontinencia urinaria. La efectividad de la técnica fue confirmada a posteriori por diversos estudios con una respuesta al tratamiento en pacientes con vejiga hiperactiva de 60-80%. Así mismo, Hopkins desarrolló el mismo tratamiento para la incontinencia fecal mediante un marcapasos colocado en el canal anal. Ambos tratamientos evolucionaron hasta que Tanagho en 1982, desarrollo la primera estimulación de raíces sacras (60).

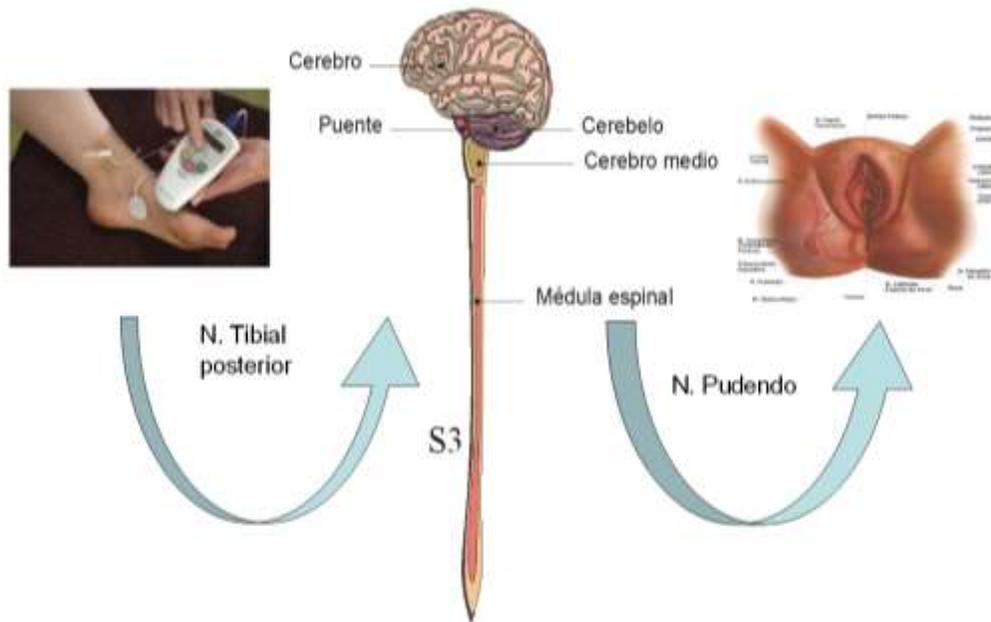
De la misma manera, Shafik y cols(61), pusieron en práctica esta neuromodulación, de forma pionera, en el tratamiento de la incontinencia fecal, obteniendo resultados en los que un 84,3% de los pacientes presentaban una mejoría superior al 50% en la incontinencia fecal comprobando que la neuromodulación sacra era eficaz, pero costosa y presentaba complicaciones relacionadas con la técnica de implantación del estimulador (62).

Desde ese momento, la neuroestimulación periférica del nervio tibial posterior se consideró como una alternativa sencilla, eficaz y más barata. (62).

## **5.2. MECANISMO DE ACCIÓN**

La PENS-T6 está basada en la creación de un reflejo somato-autonómico, a diferencia de la PENS del nervio tibial posterior, que genera un reflejo somato-somático a través de una corriente eléctrica de baja intensidad, utilizando como vía aferente del estímulo nervioso a dicho nervio, transmitiendo el impulso a la raíz S2-S3 medular de forma retrógrada, y como vía eferente, y producido de forma retrógrada desde el plexo nervioso sacro (neuromodulación), a través del nervio pudendo, que da la inervación motora a los músculos del canal anal, lo que produce una inhibición de la contracción del detrusor por el centro sacro de la micción. (63–65). Cabe destacar que como indicador de la eficacia del estímulo del nervio tibial se observa una respuesta motora mediante la producción de la flexión plantar de los dedos del pie; y respuesta sensitiva

mediante la percepción por parte del paciente de un hormigueo en el tobillo que puede descender por el pie o los dedos.



**Figura 11. Mecanismo de acción de la neuromodulación del nervio tibial posterior. (65)**

### **5.3. DISPOSITIVOS de electroestimulación.**

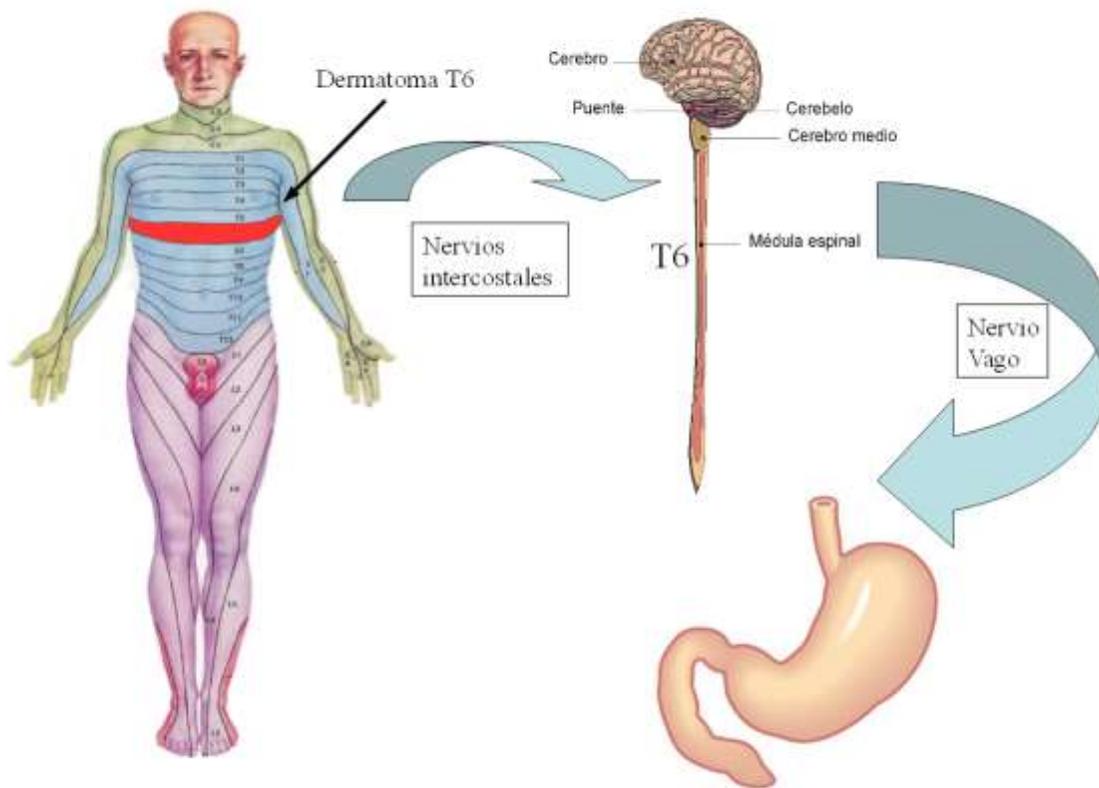
Para aplicar la neuroestimulación percutánea del nervio tibial posterior (PENS), se coloca una aguja de muy pequeño calibre en la cara medial del tobillo, aproximadamente 2cm por encima del maléolo tibial, y un electrodo, que actúa como toma de tierra, en el talón. Es posible realizar la misma técnica mediante estimulación transcutánea (TENS: *Transcutaneous electro-neuro-stimulation* , sin necesidad de atravesar la piel, de forma menos invasiva y más tolerable, pero se ha demostrado que la PENS es bastante más eficaz que la TENS (63,66).

#### **5.4. FUNDAMENTOS PARA LA NEUROESTIMULACIÓN DEL DERMATOMA T6 EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Tal y como se ha mencionado en apartados anteriores, Pereira y Foster(67) hallaron de forma incidental una pérdida de peso significativa ( 20% de su exceso de peso) simultánea a una disminución del apetito, sin someterse a dieta ni alteraciones en su actividad física diaria, durante la neuroestimulación espinal a nivel de T6-7, como tratamiento de una radiculopatía lumbosacra por una herniación vertebral refractaria a otros tratamientos.

De ahí, que diversos autores relacionaron la base fisiológica de este hallazgo con la de la estimulación transcutánea de los dermatomas T6-7 describiendo la hipótesis de la creación del reflejo somato-autonómico asociado a una disminución del apetito y una consecuente pérdida de peso. En dicho reflejo, las vías aferentes son las terminaciones nerviosas de los dermatomas descritos, cuyas vías eferentes acaban en ramas del nervio vago que estimulan la pared gástrica, lo que produce una distensión del mismo y aumento del tiempo de vaciado gástrico, por lo que generan mayor sensación de plenitud y saciedad.

Como consecuencia de la creación de este reflejo, se postuló también que podría verse alterada la secreción de grelina en el fundus, de forma aumentada, y así inhibir el apetito mediante un sistema de feedback negativo a nivel central(68–70).



**Figura 12. Hipótesis de mecanismo de actuación de la neuroestimulación del dermatoma T6 con una vía aferente (somática) vehiculizada por los nervios intercostales y una vía eferente (autónoma) vehiculizada por el nervio vago.(65)**

### **5.5. ACCIONES DE LA GRELINA SOBRE LA REGULACIÓN DE LA INGESTA.**

La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, con una modificación cotraduccional que consiste en la adición por la enzima O-aciltransferasa de grelina (GOAT) de un grupo octanoil en la serina<sup>3</sup>, dando lugar a la forma conocida como

Grelina acilada, que posee una vida media de unos 8 minutos aproximadamente, mucho más corta que su forma no acilada. Por otro lado, la forma no acilada, tiene una vida media mayor, por lo que el 70-90% de la grelina plasmática corresponde a esta forma.

Las células productoras de grelina están distribuidas en el ser humano por todas las regiones, pero principalmente se localizan en las células enterocromafines del fundus gástrico y cuya liberación está regulada por la GH(71). Estudios recientes han confirmado que esta hormona tiene efecto orexígeno, es decir, que estimula el apetito a través de la activación de neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, donde se encuentra el centro regulador del hambre. A su vez, la grelina también produce un balance energético positivo, disminuyendo la utilización de la grasa(72).

En seres humanos, con horarios de alimentación fijos, la concentración total de la hormona circulante exhibe un claro aumento preprandial y una caída postprandial. De manera interesante, en la fase de descanso nocturno los individuos presentaron niveles circulantes sostenidos, que disminuyeron posteriormente al desayuno, asociando una correlación positiva a la puntuación del hambre y negativa a la acción de la insulina circulante(73).

Aunque la regulación de la secreción de grelina no se conoce del todo, se sabe que la grelina acilada es secretada particularmente durante el ayuno y estimula el apetito, promoviendo la liberación hipofisaria de la GH, al unirse a los receptores de secretagogos de GH de tipo 1a (GHSR-1a) localizados en el núcleo arcuato. Esta cadena de señales desencadena un efecto orexígeno que a su vez estimula la síntesis y secreción de IGF1, modulando el eje.

Además, de esta modulación en el eje alimentario, se ha visto que provoca:

- Balance energético positivo favoreciendo la proliferación de los adipocitos en el tejido adiposo blanco.

- Aumento de la motilidad gástrica y secreción de HCl.

- Modula funciones pancreáticas endocrinas y sobre el metabolismo de la glucosa.
- Produce efectos cardiovasculares.

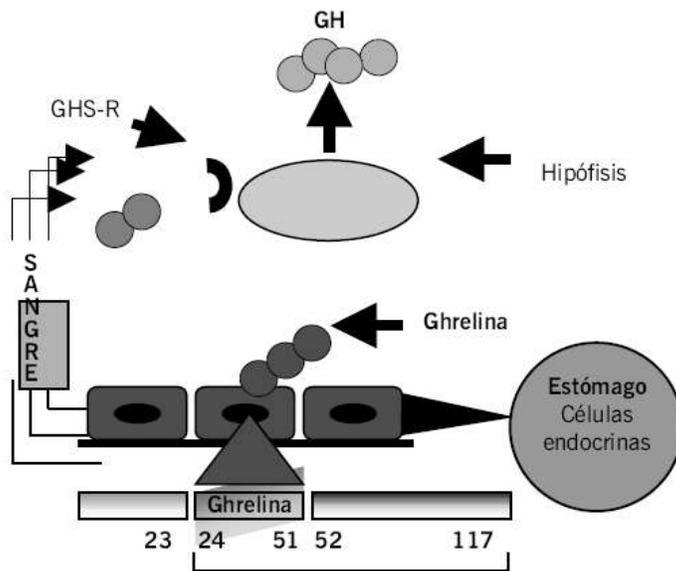
Pese a su regulación mediante feedback, existen otros factores que influyen en la regulación de la secreción de grelina como son:

- La alimentación, la glucosa (hiperglucemia) y su metabolismo, que bloquean su secreción.
- La somatostatina e insulina, que modulan su secreción a la baja.
- El ayuno y el sistema colinérgico, que estimulan su secreción.

En condiciones patológicas como la obesidad los niveles de grelina plasmática se encuentran reducidos, pero se incrementan en la malnutrición caquexia y anorexia nerviosa(73).

La grelina es un potente estimulador de la liberación de GH tanto en ratas como en humanos. Existen estudios que concluyen que la grelina secretada por el fundus gástrico circula por el torrente sanguíneo para activar la secreción de GH por células somatotropas hipotalámicas (74). **(Figura 13)**.

Los cambios asociados a la ingesta en los niveles plasmáticos de grelina, sugieren que la grelina secretada por el estómago influye en los mecanismos del SNC que tienen relación con el apetito. De esta manera, la grelina aumenta en estómagos vacíos, disminuyendo su secreción tras ingesta. La grelina tiene su efecto orexígeno a nivel central en el hipotálamo, lugar donde se pone en marcha el estímulo del apetito. Existe la hipótesis de que el efecto orexígeno de la grelina puede estar mediado por la vía aferente del nervio vago(75).



**Figura 13. Producción de grelina en estómago y liberación a la circulación. (75)**

Como hemos mencionado anteriormente, sobre la base de la creación de un reflejo somato-autonómico, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales situadas en el dermatoma T6 puede causar un reflejo, para las cuales las vías eferentes terminan en las ramas del nervio vago. Dichas ramas estimulan la pared gástrica de manera similar al marcapasos gástrico. Un estudio previo de nuestro grupo(76), concluyó que la PENS del dermatoma T6 estaba asociada con una reducción del apetito, y que junto con una dieta apropiada conseguía mayores pérdidas de peso que la obtenida en los pacientes que solo realizaban dieta.



### **B. HIPÓTESIS**

La neuroestimulación percutánea del dermatoma T6 consigue una reducción del apetito, lo que se correlaciona con un descenso en los niveles de grelina plasmática. A consecuencia de esto se logra una mayor adherencia a la dieta hipocalórica que finalmente conlleva una mayor pérdida de peso que en aquellos pacientes a los que se aplica una dieta hipocalórica exclusivamente.



### C. OBJETIVOS

#### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

**Determinar los niveles de grelina plasmática pre y postestimulación** en pacientes sometidos a neuroestimulación percutánea del dermatoma T6 junto con realización de dieta, en tres momentos diferentes:

- Al inicio de las sesiones de neuroestimulación (1ª sesión).
- Al finalizar las sesiones de neuroestimulación (última sesión).
- Un mes después de haber finalizado las sesiones de neuroestimulación (efecto mantenido).

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Comparar la evolución de los niveles de grelina en pacientes sometidos a neuroestimulación percutánea (PENS) del dermatoma T6 frente a los de los pacientes sometidos a dieta hipocalórica exclusivamente.
2. Asociar los valores de grelina plasmática con la sensación de hambre.
3. Comparar la pérdida de peso tras PENS T6 asociada a dieta frente a la instauración exclusiva de dieta hipocalórica.
4. Evaluar los efectos de la PENS T6 sobre parámetros analíticos hormonales o nutricionales.
5. Asociar los niveles de grelina plasmática o sus variaciones con parámetros analíticos.



### **D. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. DISEÑO**

Se realizó un estudio intervencionista prospectivo no aleatorizado en la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario de Elche entre los meses de Junio y Octubre de 2017.

#### **2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Basándonos en los datos de pérdida de peso tras PENS del dermatoma T6, obtenido en el ensayo clínico publicado por nuestro grupo previamente, en los que se obtuvo una pérdida de peso de 7 Kg en el grupo de pacientes sometidos a PENS-T6 y dieta hipocalórica, y de 2 Kg en los pacientes sometidos solamente la dieta hipocalórica, con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación  $p < 0,05$ , se calculó que era necesario incluir 20 pacientes en cada brazo de estudio.

#### **3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Edad entre 18-70 años
2.  $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$
3. Pacientes con criterios para ser sometidos a cirugía bariátrica y que necesitaban una pérdida de peso preoperatoria.
4. Fallo de tratamiento dietético previo.

#### **4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes menores de 18 años o por encima de 70 años.
2. Ausencia de criterios de inclusión.
3. Enfermedades endocrinas no tratadas causantes de obesidad.
4. Trastornos psiquiátricos graves.
5. Pacientes que no puedan acudir a todas las sesiones del tratamiento.
6. Pacientes portadores de marcapasos o dispositivos eléctricos implantados.

## **5. PACIENTES**

Entre Junio y Octubre de 2017 incluimos 40 pacientes, que se dividieron de forma no aleatorizada en dos grupos; 20 pacientes sometidos a PENS del dermatoma T6 asociado a una dieta hipocalórica de 1.200 Kcal. (Grupo1) y 20 pacientes, a los que exclusivamente se les pautó una dieta hipocalórica (Grupo2). Ambas medidas se indicaron como tratamiento previo a ser sometidos a cirugía bariátrica y con el fin de reducir peso, y así, el riesgo quirúrgico.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. Protocolo preoperatorio para pacientes candidatos a cirugía bariátrica en el Hospital General Universitario de Elche**

Los candidatos a cirugía bariátrica fueron evaluados por un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos, endocrinólogos, psiquiatras, psicólogos, anestesiólogos, endoscopistas, radiólogos y enfermeras especializadas. Todos los pacientes fueron estudiados en reuniones quincenales del Comité de Obesidad, donde participaron todos los miembros del equipo multidisciplinar anteriormente descritos. En dichas sesiones se evalúa la indicación a cirugía, posibles técnicas y riesgos específicos de cada paciente, así como los resultados esperados con la intervención. En función de las circunstancias de cada paciente, se seleccionaron candidatos a ser incluidos en el programa de PENS del dermatoma T6 para maximizar su pérdida de peso y reducir el riesgo operatorio.

Se estableció una dieta preoperatoria hipocalórica de 1200 Kcal/día para todos los pacientes, equilibrada y que seguía los patrones de la dieta mediterránea, con abundante ingesta de frutas y verduras, baja en carnes; siendo el aceite de oliva la principal fuente de lípidos (Anexo 1).

Se explicó a todos los pacientes que el objetivo deseable es una pérdida de peso preoperatoria de al menos un 10% de su peso corporal total, que cuanto mayor sea la

pérdida de peso, mayor beneficio y que una pérdida de peso superior al parámetro establecido nunca sería un criterio para excluirlos del programa de cirugía bariátrica.

El cumplimiento dietético se evaluó mediante la cumplimentación por parte del paciente de un diario de comida (Anexo 2). Una nutricionista, quien estaba en contacto permanente con los pacientes, evaluó el diario de alimentos y una vez iniciada la dieta, ésta debía cumplirse hasta el día previo a la cirugía en ambos grupos.

## **6.2. Metodología de PENS del dermatoma T6.**

La neuroestimulación fue realizada por el equipo de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche utilizando el dispositivo *Urgent PC 200 Neuromodulation System*® (*Uroplasty, Minnetonka, MN, EE.UU.*). Este dispositivo fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la incontinencia fecal y urinaria. Los sujetos fueron sometidos a una sesión de 30 minutos a la semana durante 12 semanas consecutivas. Los pacientes se colocaron en decúbito supino sin anestesia con el neuroestimulador conectado mediante un electrodo a una aguja que se inserta en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, a nivel de la línea clavicolar, 2 cm por debajo de la caja torácica (tomando como referencia la última costilla palpable), formando dicha aguja un ángulo de 90 ° con la pared abdominal. Se insertó, de forma aséptica, la aguja especial del neuroestimulador, en el tejido celular subcutáneo a nivel del dermatoma T6 (a nivel de línea axilar anterior izquierda, dos traveses de dedo por debajo del reborde costal) hasta una profundidad de aproximadamente 0,5-1 cm. Se aplicó una corriente de 3V y una frecuencia de 20Hz en la punta de la aguja que queda fuera de la piel. La correcta colocación se confirmó por la sensación de movimiento eléctrico/ hormiguelo a nivel local, al menos más allá de 5 cm, siguiendo el territorio del dermatoma, sin sensación de dolor u hormiguelo desagradable, en cuyo caso se redujo el voltaje hasta que desapareció la sensación desagradable (el objetivo fue aplicar el mayor voltaje tolerado por el paciente sin causar dolor (0-20mA)). Se mantuvo la corriente durante 30 minutos. Este procedimiento se repite semanalmente durante 12 semanas, tras las cuales se finalizó el tratamiento.



**Figura 14. Paciente durante una sesión de neuroestimulación del tibial posterior**



**Figura 15: Neuroestimulador utilizado y colocación de los electrodos**

### **6.3. Extracción de muestras sanguíneas:**

Se extrajeron muestras sanguíneas en 5 momentos diferentes del estudio para el Grupo 1:

- Inmediatamente antes de realizar la primera sesión de PENS (Muestra 1a)
- Al finalizar la primera sesión de PENS “Efecto pico” (Muestra 1b)
- Inmediatamente antes de realizar la última sesión de PENS “Efecto valle” (Muestra 2a)
- Al finalizar la última sesión de PENS (Muestra 2b)
- Un mes después de haber finalizado las 12 sesiones de PENS “Efecto residual” (Muestra 3).

En el Grupo 2, se extrajeron sólo 2 muestras sanguíneas:

- Antes de comenzar la dieta (Muestra 1)
- Tras 12 semanas de tratamiento dietético (Muestra 2)

Dado que el tratamiento dietético no se suspendió en ningún momento previo a la cirugía, no tenía sentido extraer una 3ª muestra a las 16 semanas.

Las muestras de sangre fueron extraídas por la misma enfermera en todos los casos, con amplia experiencia en la toma de muestras sanguíneas en pacientes con obesidad mórbida, y bajo condiciones de asepsia y antisepsia. Las muestras se extrajeron en tubos de EDTA con inhibidor de proteasas, se centrifugaron a 2500 rpm durante 20 min y de ahí se extrajo la fracción de plasma, que se congeló a -80°C hasta su análisis posterior, según los protocolos instaurados por el servicio de Análisis Clínicos del centro.

## 7. VARIABLES A ESTUDIO.

- CLÍNICAS:
  - Variables sociodemográficas: edad, sexo y comorbilidades.
  - Variables antropométricas: peso, IMC, exceso de peso, porcentaje de peso perdido. Estas variables se registraron antes y después de finalizar la terapia.

- ANALÍTICAS:

- Grelina:

Se llevaron a cabo las determinaciones hormonales plasmáticas en ayunas para Grelina total (Human Ghrelin total ELISA Kit, Linco®). Una consideración importante para la determinación de la grelina es que es una molécula muy inestable, tanto en suero como en plasma, por lo que debe ser rigurosamente protegida durante el proceso de la recolección de las muestras de sangre. Idealmente, todas las muestras deben ser procesadas lo más rápidamente posible y debe asegurarse que la grelina no sufra fragmentación. Para una protección máxima, se utilizó la adición de Pefabloc o AEBSF, así como la acidificación de todas las muestras. Las muestras puras, sin este tipo de pre-tratamiento, podían exhibir una disminución promedio de 30% (rango 20% ~ 60%) del contenido total de grelina. La acidificación de la muestra puede producir precipitación proteica, pero la misma no interfiere con la determinación. En cada paciente se obtuvieron 6 ml de sangre y se procesaron de acuerdo al siguiente protocolo:

- Para preparar la muestra de plasma, se recogió la sangre con tubos Vacutainer® que contenían EDTA.

- Inmediatamente se agregó AEBSF a una concentración final de 1 mg/ml. La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- Posteriormente, se centrifugó la sangre coagulada de 2.000 a 3.000 rpm durante 15 minutos a  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

- Luego se transfirieron las muestras del plasma en tubos separados y se acidificaron con HCl con una concentración de 0,05N.

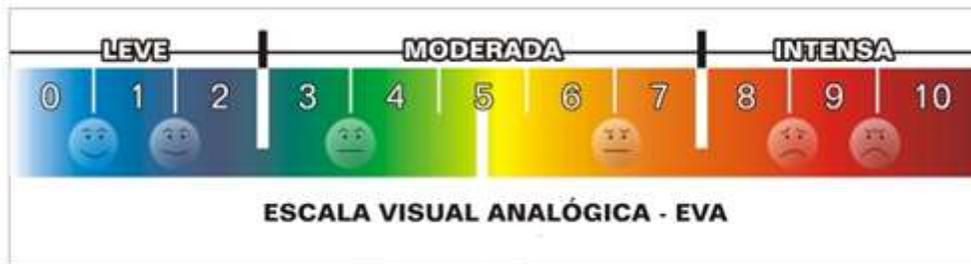
- En caso de no realizarse la determinación de manera inmediata las muestras de plasma se almacenaron a  $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$  para su determinación posterior. Se evitaron múltiples ciclos de congelación / descongelación (no > 5).

- Se evitó el uso de muestras con hemólisis o lipemia.

- Glucosa: la glucosa plasmática se determinó mediante espectrofotocolorimetría, usando los kits comerciales de Ciba Corning Diagnostics® (EEUU)
- Perfil lipídico: los triglicéridos, colesterol total y fracción HDL-colesterol fueron determinados mediante espectrofotometría, usando los kits comerciales TG Color GPO/PAP AA® (Winer Laboratorios, Argentina)
- Proteína C reactiva: se determinó mediante ELISA con el kit Human CRP ELISA Kit Test Kit® (Jianglai Bio, China).
- Prealbúmina: se determinó mediante colorimetría con el kit ADVIA®2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, EEUU)
- Hormonas: la vasopresina (ADH), Prolactina, Hormona de crecimiento (GH) e Insulina se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) (Elabscience® Quickey ELISA Kit, EEUU)
- Índice de resistencia a insulina (HOMA): calculado mediante la fórmula:

**Glucosa x Insulina/405**

- **EVALUACIÓN DEL HAMBRE/APETITO Y DOLOR:** escala visual analógica (EVA) puntuando la sensación subjetiva de hambre desde 0 (ausencia completa de hambre) hasta 10 (hambre incontrolable) y de dolor desde 0 (ausencia total de dolor) hasta 10 (dolor insoportable). La percepción del dolor después de la PENS fue evaluada después de la primera sesión de PENS T6.



**Figura 16: Neuroestimulador utilizado y colocación de los electrodos**

- Se registraron las posibles complicaciones secundarias a la aplicación de PENS T6 (infección, dolor...).

## 8. ESTADÍSTICAS Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico SPSS 22.0 para Windows. Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se definen por la media y la desviación estándar. Para las variables no gaussianas, se utilizaron mediana y rango. Las variables cualitativas se definen por el número y porcentaje de casos.

Primero se realizó un estudio descriptivo de los resultados.

Luego se llevó a cabo una comparación de las variables intragrupo obtenidas antes y después del tratamiento, mediante el test t de Student para valores pareados (test de Wilcoxon para variables no gaussianas). Se compararon los resultados entre ambos grupos mediante el test t de Student para datos independientes (test de Mann Whitney para variables no gaussianas).

Se investigó la correlación entre las distintas variables cuantitativas mediante el test de correlación de Pearson, para variables cuantitativas que siguen distribución normal o gaussiana (test de correlación de Spearman para variables no gaussianas).

Se llevó a cabo una comparación de las variables cualitativas mediante la prueba de chi-cuadrado; en los casos con menos de cinco observaciones en la célula, se utilizó el método de probabilidad exacta de Fisher.

Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y todos los pacientes firmaron un documento de Consentimiento Informado, aceptando su participación en el estudio (Anexo 3).



## RESULTADOS

### E.- RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 40 pacientes en el estudio: 20 en cada grupo. Todos los pacientes incluidos eran mujeres, con una edad media de  $45,5 \pm 10,5$  años (rango 21-70 años). La distribución entre grupos por edad, peso, IMC, exceso de peso y cuantificación del apetito preoperatorios se expone en la siguiente Tabla.

	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad (años)	$45,15 \pm 10,2$	$46.4 + 10.9$	NS
Peso pre-tratamiento (Kg)	$118.1 \pm 11.8$	$117.6 \pm 11.5$	NS
IMC pre-tratamiento (Kg/m <sup>2</sup> )	$45 \pm 7.7$	$44.8 \pm 7.4$	NS
Apetito (mm)	80 (50-100)	80 (40-100)	NS

**NS: No significativo**

**Tabla 1: Comparación entre grupos de valores antropométricos y apetito, antes del tratamiento.**

	Grupo 1	Grupo 2	P
Diabetes mellitus N (%)	5 (25%)	4 (20%)	NS
Hipertensión arterial N (%)	7 (35%)	8 (40%)	NS
Dislipemia N (%)	10 (50%)	9 (45%)	NS
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño N (%)	12 (60%)	11 (55%)	NS

**Tabla 2: Distribución entre grupos de comorbilidades asociadas a la obesidad, antes de iniciar el tratamiento**

La mediana de percepción del dolor cuantificada después de la primera sesión de PENS del dermatoma T6 fue 1 (rango 0-2). No hubo complicaciones en ninguno de los pacientes.

**Evolución ponderal tras el tratamiento**

La siguiente tabla resume los valores antropométricos y la medición del apetito tras finalizar el tratamiento. Se observan valores significativamente menores de peso, IMC y apetito en el Grupo 1, así como un mayor % de IMC perdido.

	Grupo 1	Grupo 2	P
Peso tras 12 semanas (Kg)	108 $\pm$ 10.2	116.1 $\pm$ 11.1	0.01
IMC tras 12 semanas (Kg/m <sup>2</sup> )	41.2 $\pm$ 6.1	44,2 $\pm$ 7,1	0.009
% IMC perdido tras 12 semanas	8.42 $\pm$ 2.6	1.32 $\pm$ 0.98	0.007
Apetito tras 12 semanas (mm)	45 (10-60)	80 (60-100)	0.001

**Tabla 3: Comparación entre grupos de valores antropométricos y apetito, después de finalizar el tratamiento.**

Tras finalizar el tratamiento, sólo se observaron cambios de peso e IMC significativos en el Grupo 1, no así en el Grupo 2. Igualmente, sólo se apreció un descenso significativo del apetito en el Grupo 1 (Tablas 4 y 5).

	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	P
Peso (Kg)	118.1 ± 11.8	108 ± 10.2	0.029
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	45 ± 7.7	41.2 ± 6.1	0.018
% IMC perdido	-	8.42 ± 2.6	-
Apetito (mm)	80 (50-100)	45 (10-60)	0.001

**Tabla 4: Comparación de valores antropométricos y cuantificación de apetito entre antes y después del tratamiento, en el Grupo 1**

	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	P
Peso (Kg)	117.6 ± 11.5	116.1 ± 11.1	0.557
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	44.8 ± 7.4	44,2 ± 7,1	0.643
% IMC perdido	-	1.32 ± 0.98	-
Apetito (mm)	80 (40-100)	80 (60-100)	0.899

**Tabla 5: Comparación de valores antropométricos y cuantificación de apetito entre antes y después del tratamiento, en el Grupo 2**



## DETERMINACIONES ANALÍTICAS:

- Grelina:

Los valores de grelina plasmática en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 17.

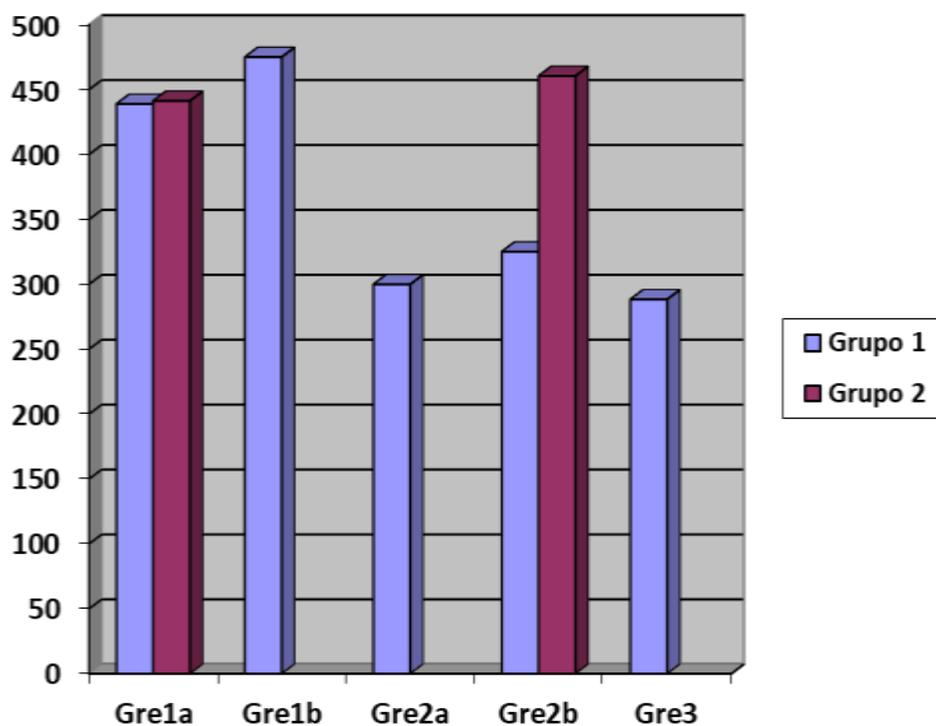


Figura 17. Variación de los niveles de grelina en las diferentes determinaciones.

GRELINA (pg/ml)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	438.9 ± 208.1	441.3 ± 202.1	NS
Muestra 1b	475.1 ± 240.5	-	
Muestra 2 a	313.8 ± 251.3	-	
Muestra 2b	325.2 ± 250	460.5 ± 213.1	0.005
Muestra 3	303.4 ± 265.1	-	

NS: No significativo

Tabla 6: Valores de grelina en las diferentes muestras de ambos grupos

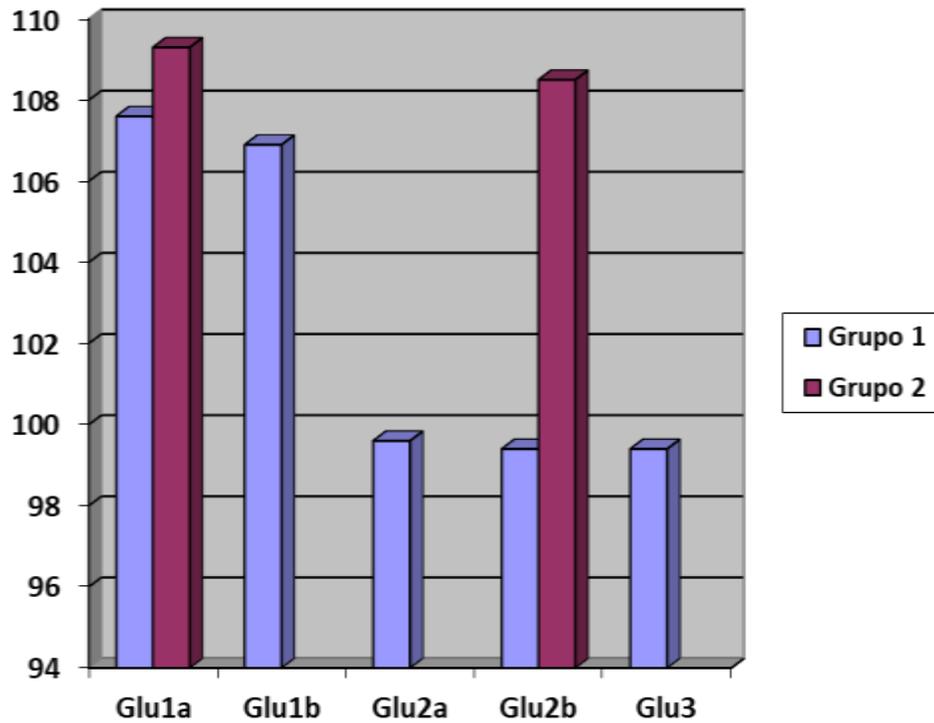
Se observó una disminución media de los valores de grelina de 125,2 pg/ml entre la muestra 1a y la muestra 2a (IC95%, 67,5- 182,9;  $p=0,000$ ); del mismo modo que si comparamos la muestra 1a con la muestra 3, es decir, un mes finalizado el tratamiento, se observa una disminución media de 131,3 pg/ml (IC95%, 48,4- 214,2;  $p=0,004$ ).

En el Grupo 1, se observó un ascenso no significativo entre las muestras 1a y 1b. Se apreció una disminución media de los valores de grelina de 125,1 pg/ml entre las muestras 1a y 2a (IC95%, 67,448- 182,885;  $p<0,001$ ); del mismo modo que si comparamos la muestra 1a con 3, es decir, un mes tras haber finalizado el tratamiento, se observó una disminución media de 135,5 pg/ml (IC95%, 48,370- 214,163;  $p=0,004$ ). Tampoco se observó diferencia significativa entre las muestras 2a y 2b.

En el Grupo 2, sólo se observó un aumento no significativo de los valores de Grelina entre las muestras 1 y 2.

- **Glucosa:**

Los valores de glucosa plasmática en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 18.



**Figura 18. Variación de los niveles de glucosa en las diferentes determinaciones.**

GLUCOSA (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	107.6 ± 31.1	109.3 ± 32.1	NS
Muestra 1b	106.9 ± 29.3	-	
Muestra 2 a	99.6 ± 18.3	-	
Muestra 2b	99.4 ± 18.6	108.5 ± 31.2	0.042
Muestra 3	99.4 ± 19.1	-	

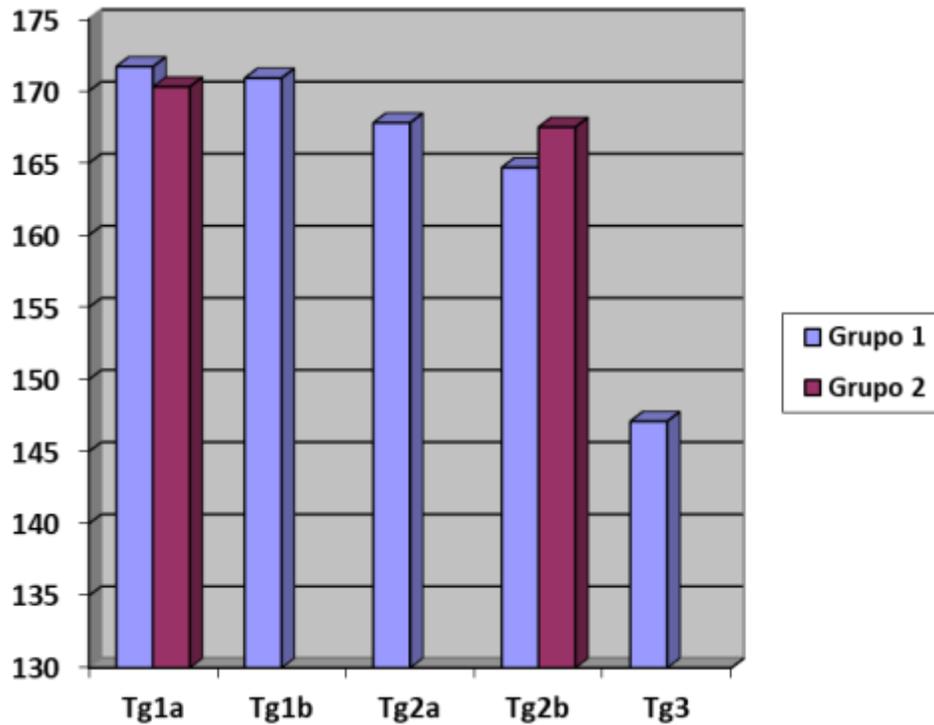
NS: No significativo

**Tabla 7: Valores de glucosa en las diferentes muestras de ambos grupos**

En el Grupo 1 se observa un descenso significativo en los valores de glucemia con una disminución media de 8.2 mg/dl (IC95%, 1.3 – 19.1; p=0,05).

- **Triglicéridos:**

Los valores de triglicéridos plasmáticos en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 19.



**Figura 19. Variación de los niveles de triglicéridos (TG) en las diferentes determinaciones.**

TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	171.7 ± 83.5	170.3 ± 82.1	NS
Muestra 1b	170.9 ± 79.3	-	
Muestra 2 a	167.8 ± 79.2	-	
Muestra 2b	164.7 ± 78.7	167.5 ± 81.2	NS
Muestra 3	147.1 ± 66.6	-	

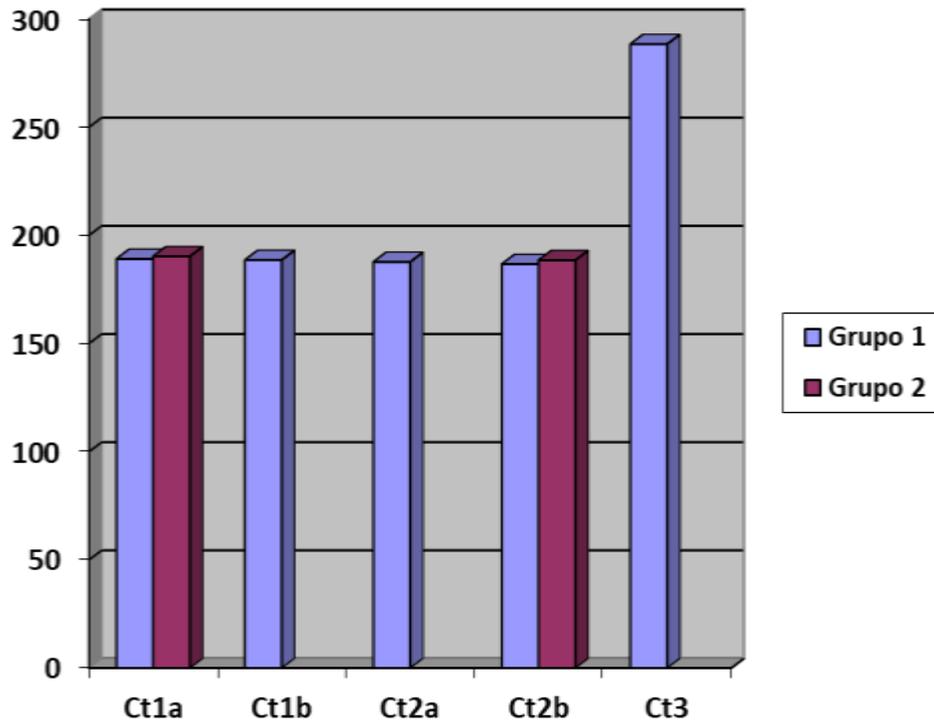
NS: No significativo

**Tabla 8: Valores de TG en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **Colesterol total:**

Los valores de colesterol total en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 20.



**Figura 20. Variación de los niveles de colesterol total en las diferentes determinaciones.**

COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	189.1 ± 34.7	190.3 ± 32.1	NS
Muestra 1b	188.6 ± 33.3	-	
Muestra 2 a	187.7 ± 38.6	-	
Muestra 2b	186.7 ± 29.2	188.5 ± 31.2	NS
Muestra 3	186.1 ± 27.1	-	

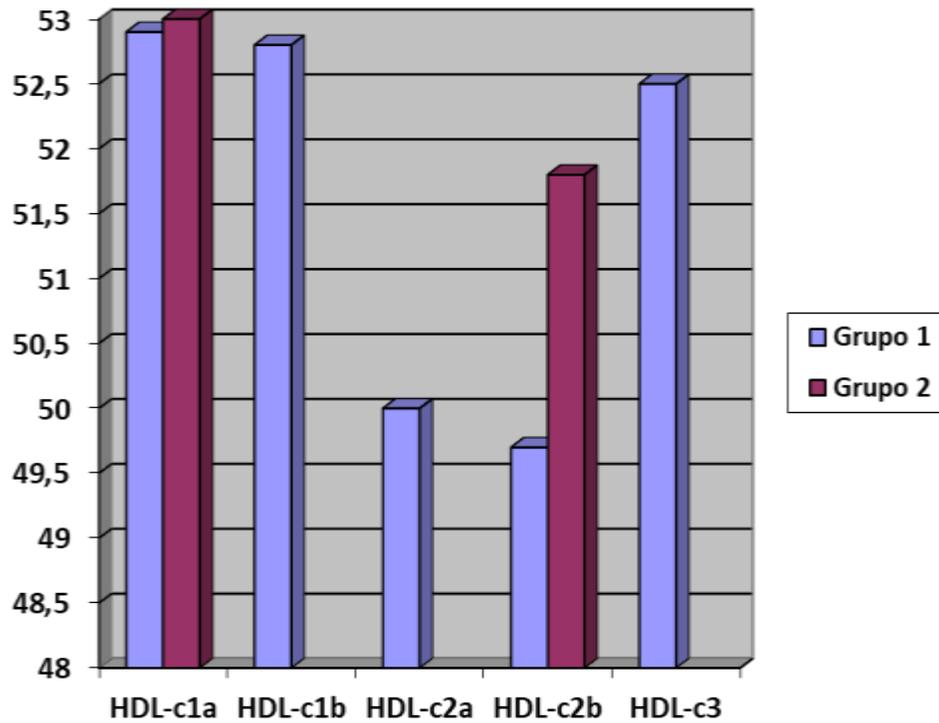
NS: No significativo

**Tabla 9: Valores de colesterol total en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **HDL-Colesterol:**

Los valores de colesterol total en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 21.



**Figura 21. Variación de los niveles de HDL-colesterol en las diferentes determinaciones.**

HDL-c (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	52.9 ± 15.8	53 ± 16	NS
Muestra 1b	51.8 ± 15.2	-	
Muestra 2 a	50 ± 13.2	-	
Muestra 2b	49.7 ± 12.2	51.8 ± 11.2	NS
Muestra 3	52.5 ± 14.4	-	

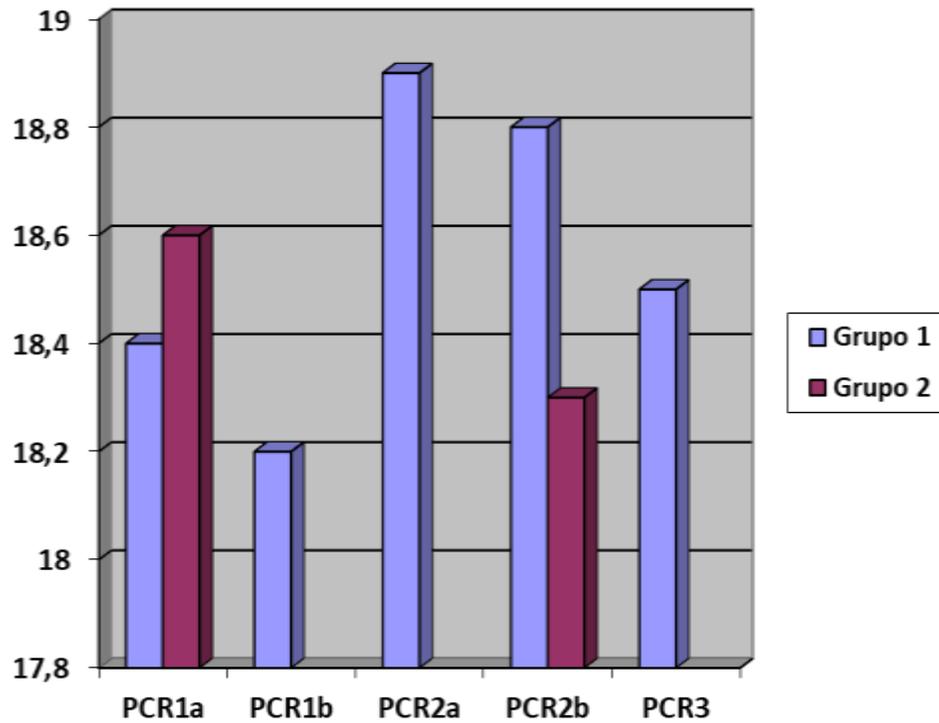
NS: No significativo

**Tabla 10: Valores de HDL-colesterol total en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **Proteína C reactiva:**

Los valores de colesterol total en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 22.



**Figura 22. Variación de los niveles de PCR en las diferentes determinaciones.**

PCR (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	18.4 $\pm$ 6.5	18.6 $\pm$ 6.3	NS
Muestra 1b	18.2 $\pm$ 6.1	-	
Muestra 2 a	18.9 $\pm$ 8.3	-	
Muestra 2b	18.8 $\pm$ 8.4	18.3 $\pm$ 8.2	NS
Muestra 3	18.5 $\pm$ 8.4	-	

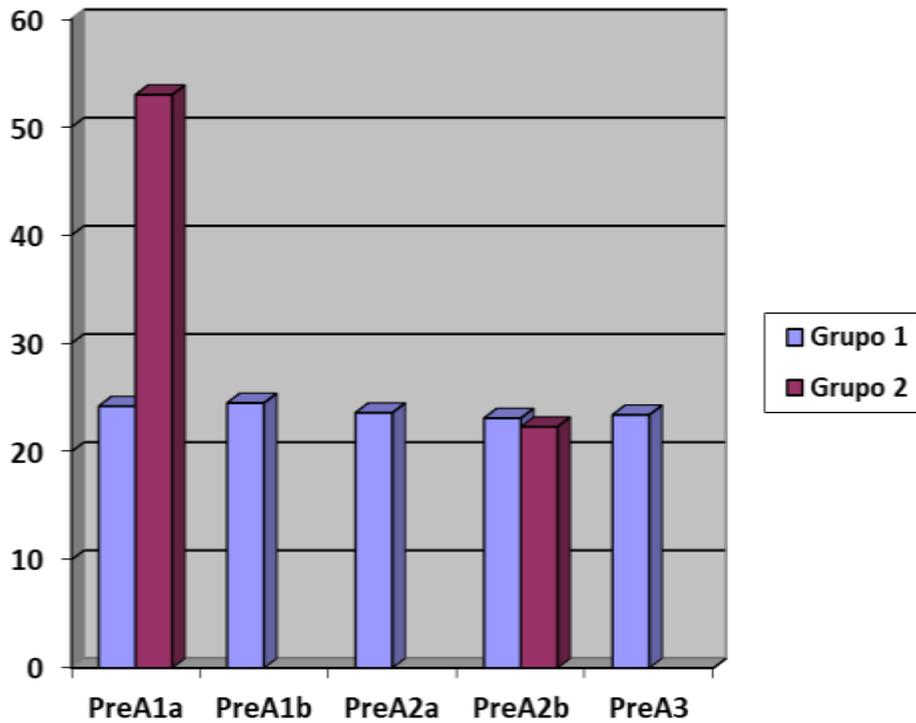
NS: No significativo

**Tabla 11: Valores de PCR en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **Prealbúmina:**

Los valores de prealbúmina en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 23.



**Figura 23. Variación de los niveles de Prealbúmina (PreA) en las diferentes determinaciones.**

Prealbúmina (mg/dl)	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	24.2 ± 5.6	24.6 ± 5.8	NS
Muestra 1b	24.5 ± 5.7	-	
Muestra 2 a	23.6 ± 4.7	-	
Muestra 2b	23.1 ± 4.6	22.3 ± 5.2	NS
Muestra 3	23.4 ± 6.2	-	

NS: No significativo

**Tabla 12: Valores de Prealbúmina en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- Vasopresina (ADH):

Los valores de ADH en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 24.

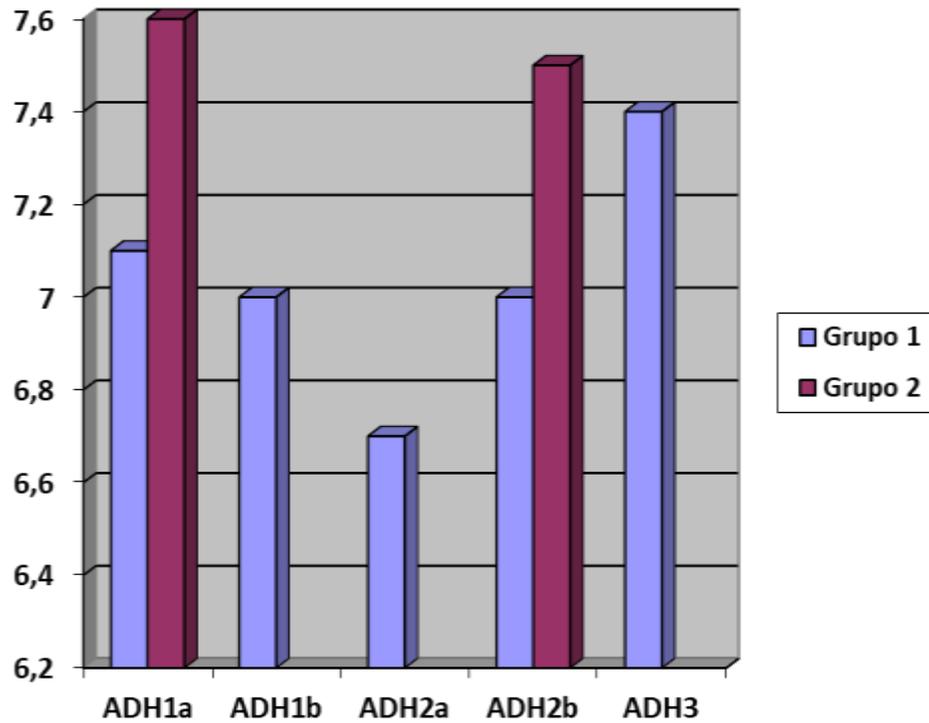


Figura 24. Variación de los niveles de ADH en las diferentes determinaciones.

ADH	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	7.1 ± 8.1	7.6 ± 7.3	NS
Muestra 1b	7 ± 8.3	-	
Muestra 2 a	6.7 ± 7.4	-	
Muestra 2b	7 ± 7.6	7.5 ± 8.2	NS
Muestra 3	7.4 ± 7.8	-	

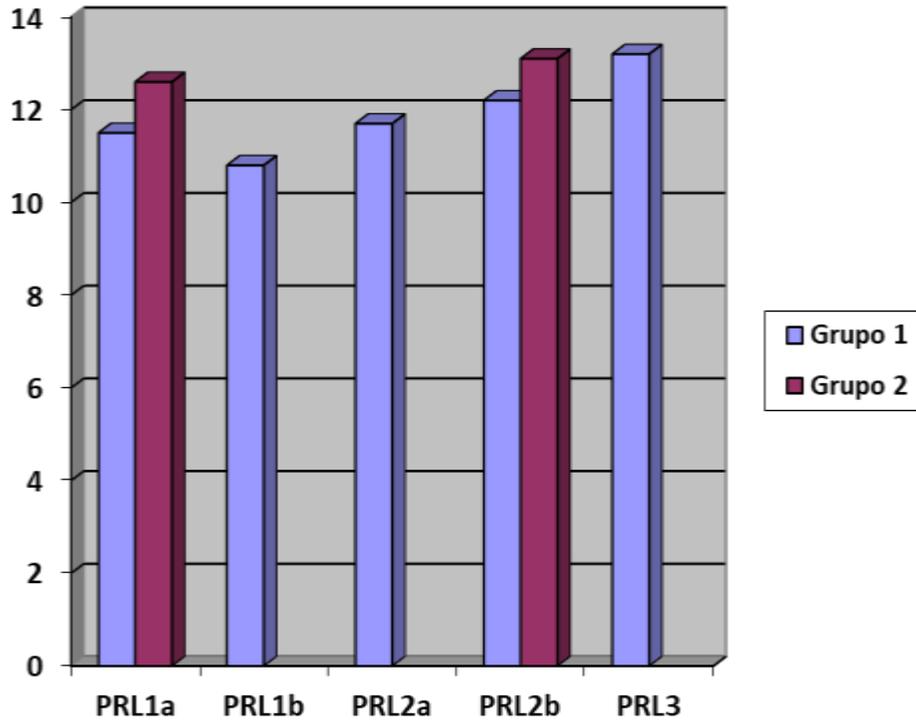
NS: No significativo

Tabla 13: Valores de ADH en las diferentes muestras de ambos grupos

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **Prolactina (PRL):**

Los valores de prolactina en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 25.



**Figura 25. Variación de los niveles de PRL en las diferentes determinaciones.**

Prolactina	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	11.5 ± 4.8	12.6 ± 5.3	NS
Muestra 1b	10.8 ± 4.9	-	
Muestra 2 a	11.7 ± 5.1	-	
Muestra 2b	12.2 ± 5.6	13.1 ± 7.2	NS
Muestra 3	13.2 ± 6.4	-	

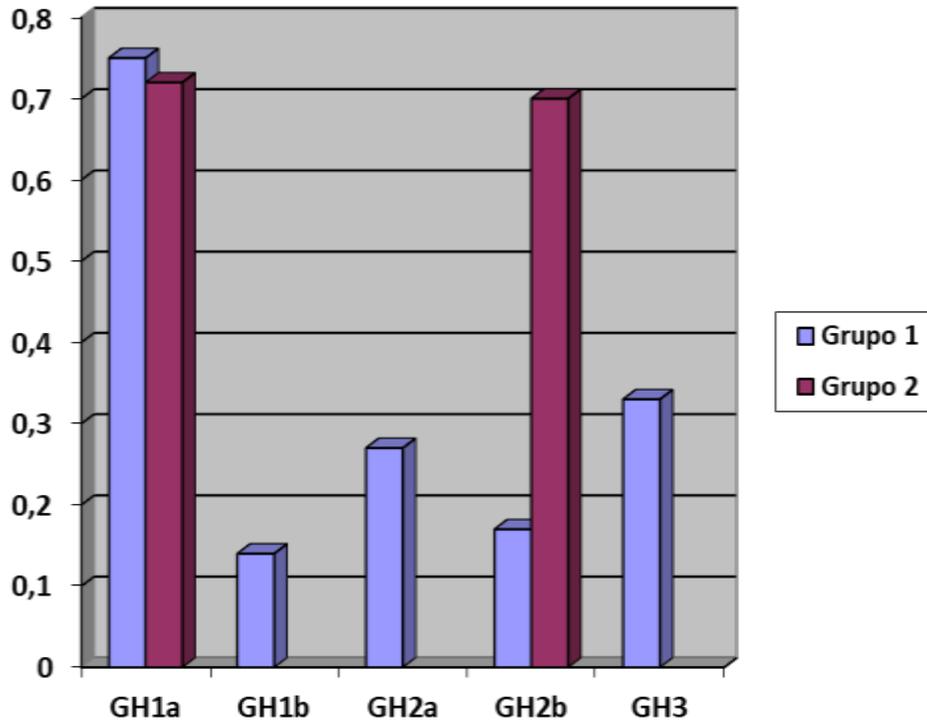
NS: No significativo

**Tabla 14: Valores de Prolactina en las diferentes muestras de ambos grupos**

No se observan diferencias significativas en las comparativas intragrupo ni intergrupo.

- **Hormona de crecimiento (GH):**

Los valores de GH en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 26.



**Figura 26. Variación de los niveles GH en las diferentes determinaciones.**

GH	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	0.75 ± 0.5	0.72 ± 0.6	NS
Muestra 1b	0.14 ± 0.12	-	
Muestra 2 a	0.27 ± 0.37	-	
Muestra 2b	0.17 ± 0.21	0.70 ± 0.59	0.016
Muestra 3	0.33 ± 0.41	-	

NS: No significativo

**Tabla 15: Valores de GH en las diferentes muestras de ambos grupos**

En el Grupo 1 se aprecia un descenso significativo entre las Muestras 1 a y 1b de forma precoz con la primera estimulación (Descenso medio de 0.61, IC95%(0.21-0.98;p=0,013).

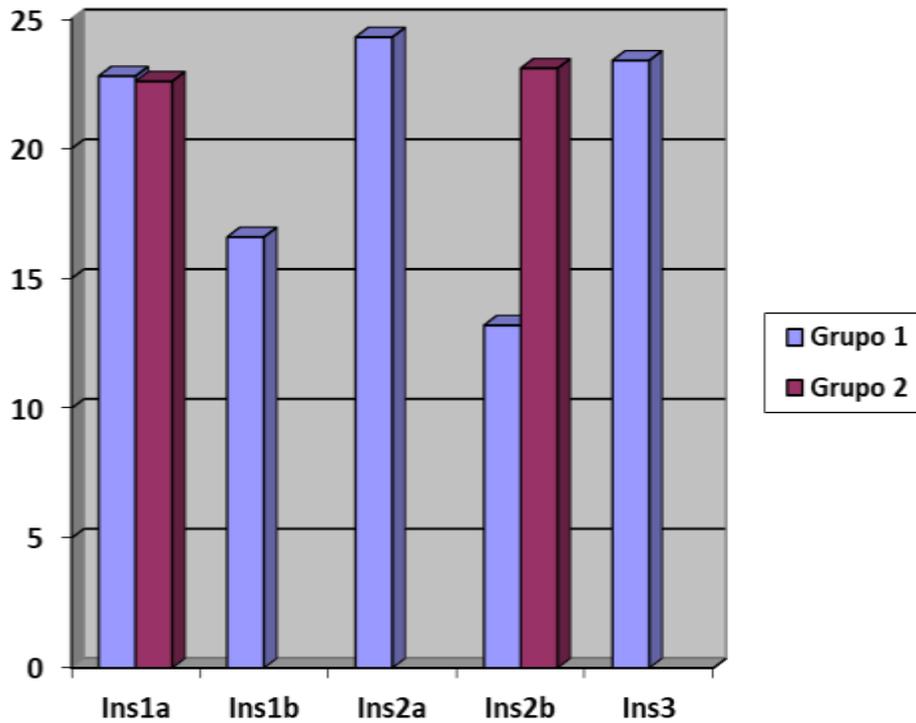
Este descenso se mantiene durante el tratamiento (Muestra 2 a (efecto valle): Descenso

medio de 0.48, IC95%(0.24-0.91;p=0.022). Con cada estimulación se produce un descenso en los valores de GH, aunque este descenso no alcanza valores significativos cuando se compara la Muestra 2 a con la muestra 2b. Al mes de haber finalizado el tratamiento, se observan valores significativamente menores de GH, respecto a los niveles iniciales (Muestra 3 (efecto residual) Descenso medio de 0.42, IC95%(0.30-0.85;p= (p=0.040)).

Al comparar los niveles de GH al finalizar el tratamiento entre los Grupos 1 y 2, observamos unos valores de GH significativamente menores en el Grupo 1 (p=0.016).

- **Insulina:**

Los valores de Insulina en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 27.



**Figura 27. Variación de los niveles de Insulina en las diferentes determinaciones.**

Insulina	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	22.8 ± 23.9	22.6 ± 15.3	NS
Muestra 1b	16.6 ± 11.7	-	
Muestra 2 a	24.3 ± 18.5	-	
Muestra 2b	13.2 ± 6.4	23.1 ± 16.2	0.006
Muestra 3	23.4 ± 11.1	-	

NS: No significativo

**Tabla 16: Valores de Insulina en las diferentes muestras de ambos grupos**

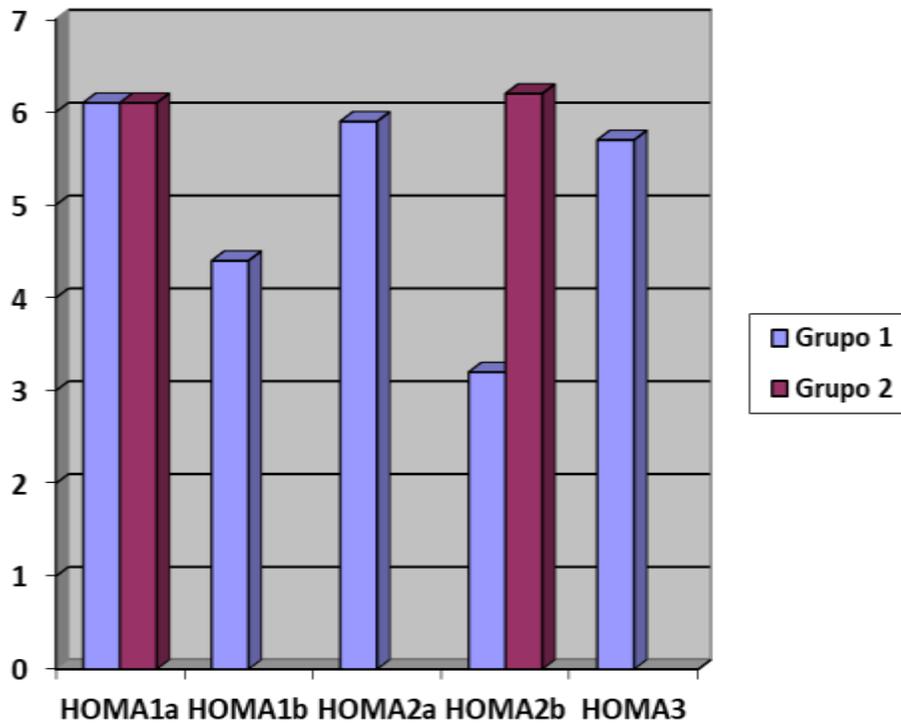
Dentro del Grupo 1, en la comparativa intragrupo, fue llamativo un descenso significativo en los valores de Insulina justo después de la PENS T6. Se apreció un

descenso medio entre las Muestras 1 a y 1b de 6.2 U/l (IC95% 2.3-14.5;  $p=0.035$ ) y un descenso medio entre las Muestras 2 a y 2b de 11.1 U/l (IC95% 4.1-22.9;  $p=0.009$ ). Sin embargo, este descenso no pareció mantenerse en el tiempo, porque en las Muestras 2 a (efecto valle) y 3 (efecto residual), no se observaron diferencias significativas al compararlas con los valores iniciales.

Si comparamos entre ambos grupos el efecto final, considerando como tal en el Grupo 1, la muestra obtenida justo después de la última PENS T6, se observó unos valores significativamente menores de Insulina en el Grupo 1.

- **Índice de resistencia insulínica (HOMA):**

Los valores de HOMA en las diferentes determinaciones se muestran en la figura 28.



**Figura 28. Variación del HOMA calculado en las diferentes determinaciones.**

HOMA	Grupo 1	Grupo 2	P
Muestra 1 a	6.1 ± 7.6	6.1 ± 7.3	NS
Muestra 1b	4.4 ± 3.7	-	
Muestra 2 a	5.9 ± 7.1	-	
Muestra 2b	3.2 ± 3.6	6.2 ± 7.2	0.016
Muestra 3	5.7 ± 6.4	-	

NS: No significativo

**Tabla 17: Valores de HOMA en las diferentes muestras de ambos grupos**

Al igual que ocurre con los valores de Insulina (dado que la insulina forma parte de la fórmula HOMA), dentro del Grupo 1, en la comparativa intragrupo, destacó un

descenso significativo en los valores de HOMA justo después de la PENS T6. Se apreció un descenso medio entre las Muestras 1a y 1b de 1.7 (IC95% 0.3-4.5;  $p=0.039$ ) y un descenso medio entre las Muestras 2a y 2b de 2.7 (IC95% 1.1-8.9;  $p=0.014$ ). Sin embargo, este descenso no pareció mantenerse en el tiempo, porque en las Muestras 2a (efecto valle) y 3 (efecto residual), no hay diferencias significativas con los valores iniciales.

Si comparamos entre ambos grupos el efecto final, considerando como tal en el Grupo 1, la muestra obtenida justo después de la última PENS T6, se observó unos valores significativamente menores de HOMA en el Grupo 1.

#### **Correlaciones entre variables analíticas y cuantificación del apetito:**

En ninguno de los dos grupos, se alcanzó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de grelina y la cuantificación del apetito.

No se observaron correlaciones significativas entre los diferentes parámetros analíticos y los valores de grelina o cuantificación del apetito, en ninguna de las determinaciones y en ninguno de los dos grupos.

### F. DISCUSIÓN

#### **1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA PENS DEL DERMATOMA T6**

Existen estudios previos que demostraron la efectividad de esta técnica en la incontinencia urinaria y fecal mediante la estimulación del nervio tibial posterior, a través de la creación de un reflejo somato-somático(63,64). El grupo de Pereira y Foster(67) observó una reducción del 20% de exceso de peso en relación a una pérdida del apetito, en 2 pacientes con criterios de obesidad mórbida en los que se habían colocado estimuladores de la médula espinal en las raíces T6 y T7 con el objetivo de mitigar el dolor neuropático producido por problemas discales, sin modificar ni el ejercicio físico ni la dieta. En este estudio se objetivó una disminución muy significativa del apetito. Los autores de este estudio fueron los primeros en formular la hipótesis de que la neuroestimulación de la médula espinal podría tener un efecto sobre el estómago. Así mismo, existen otros trabajos publicados en los que se describió el efecto sobre la motilidad intestinal, enlenteciendo el vaciado del estómago, provocando una mayor saciedad postprandial(68–70). Esta premisa surgió de la idea de que el estómago transmite el estímulo eléctrico de las terminaciones nerviosas cutáneas de la pared abdominal, localizadas en el hipocondrio izquierdo. Nosotros, sin embargo, hemos basado dicho efecto en la creación de un reflejo somato-autonómico, similar a lo que acontece en el tratamiento de la incontinencia con la estimulación del nervio tibial

posterior (77), ya que es difícil creer que el impulso eléctrico pueda atravesar una pared abdominal tan gruesa y con tanto tejido adiposo, que de por sí es mal conductor eléctrico.

En la PENS del nervio tibial posterior se aplica la aguja próxima al tronco nervioso, no directamente sobre él, ya que los troncos nerviosos son acúmulos de fibras nerviosas envueltos por el perineuro, por lo que cuanto mayor es la proximidad de la aguja conductora al tronco nervioso principal, mayor es el tejido potencial que se verá afectado por la señal y directamente proporcional al calibre del nervio adyacente. Sin embargo, al estimular un dermatoma, se estimulan las ramas finales de las terminaciones nerviosas que se encuentran en la dermis de ese territorio: un área que es más extensa que el de un único tronco nervioso, aunque de un calibre mucho menor pero reclutando un número limitado de neuronas sensitivas para conducir el estímulo, cuyas terminaciones nerviosas se agrupan y forman pequeños troncos nerviosos, generando una la percepción de “hormigueo” dentro de la zona correspondiente al dermatoma, que es indicativa territorio estimulado cuyo estímulo será propagado desde las terminaciones nerviosas hacia la médula, a través de la creación de un reflejo somato-autonómico.

## **2. RESULTADOS DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE LA OBESIDAD**

En el Hospital General Universitario de Elche hemos desarrollado la neuroestimulación del dermatoma T6 como tratamiento preoperatorio de cirugía

bariátrica. Hemos establecido la hipótesis de que la estimulación percutánea de las terminaciones nerviosas sensitivas localizadas en el dermatoma T6 produce un reflejo somato-autonómico, cuyas vías eferentes terminan en ramas del nervio vago encargadas de estimular la pared gástrica. El efecto final de esta estimulación sería la distensión del fundus gástrico y el enlentecimiento del vaciado del estómago, lo que se traduce en una mayor sensación de saciedad y, por tanto, una disminución en la ingesta de alimentos, con la consiguiente pérdida de peso, por lo que se ha empleado como procedimiento para pérdida de peso. Además, es posible que esta estimulación gástrica reduzca la secreción de grelina.

Previamente a la elaboración de este proyecto de investigación, en nuestro hospital se llevó a cabo un estudio(78) cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la electroneuroestimulación percutánea (PENS) del dermatoma T6 sobre el apetito, la pérdida de peso y el cumplimiento de la dieta. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado. Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos: los que se sometieron a PENS del dermatoma T6 asociado a la aplicación de una dieta de 1.200 Kcal (grupo 1) y a los que sólo se prescribió una dieta de 1.200 Kcal. Se incluyeron en el estudio un total de 90 pacientes, 45 en cada grupo. La mediana de percepción del dolor tras PENS fue de 1, sin observarse complicaciones. Sólo en el grupo 1 se observó una reducción significativa del peso (media de 7,1 Kg,  $p=0,001$ ), del IMC (media 2,7 Kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ) y de la pérdida de exceso de peso (media de 10,7%,  $p=0,001$ ). Todos los pacientes del grupo 1 refirieron una reducción del apetito, mientras en el grupo 2 sólo el 20% lo notaron ( $p<0,001$ ). Se alcanzó una pérdida de peso >5 Kg en el 76,7% de los pacientes

del grupo 1 y el 6,7% en el grupo 2 ( $p < 0,001$ ). El cumplimiento de la dieta después de 12 semanas fue de 93,3% en el grupo 1 y 56,7% en el grupo 2 ( $p = 0,006$ ). Por todo ello, se llegó a la conclusión de que la PENS del dermatoma T6 evidenció una reducción del apetito en los pacientes sometidos a esta terapia. Así mismo la PENS del dermatoma T6 junto con dieta adecuada se logró una reducción de peso significativamente mayor que con la dieta solamente. De hecho, el cumplimiento de la dieta fue superior al 90%. No se observaron complicaciones asociadas a la técnica y la sensación de dolor fue casi imperceptible.

Un estudio relevante realizado en 2016 por Ruiz-Tovar et al.(79) analiza el efecto a largo plazo de la PENS T6 sobre la reducción del apetito y el peso perdido en pacientes obesos, con un tamaño muestral de 150 pacientes. En él, se observa que la PENS consigue una disminución estadísticamente significativa sobre el apetito. Esta reducción del apetito se mantuvo durante los 3 meses posteriores a haber terminado el tratamiento. No obstante, pasado ese tiempo la sensación de hambre se reinstauró. La diferencia radica en que, pese a que aumenta el apetito, el peso de los pacientes se mantiene y no se objetivó una re-ganancia de peso significativa, conocida como efecto “yo-yo”.

En este mismo trabajo, se analizó el comportamiento de la grelina y se observó que los valores de esta hormona disminuyeron al mismo tiempo que lo hacía la sensación de apetito, lo que explicaría el mecanismo de acción del PENS, similar al del marcapasos gástrico, al provocar la distensión abdominal.

En el estudio ELIRA(78), otro trabajo realizado por el grupo del Dr. Ruiz Tovar en 2017 con un tamaño muestral de 200 pacientes, se analizaron los efectos a corto plazo de la PENS T6 sobre la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad, así como el efecto de la misma sobre los niveles de grelina, glucosa y sobre el perfil lipídico y hormonal de estos pacientes.

En él se pudo observar que el efecto de la grelina no es inmediato tras la primera sesión de PENS, los pacientes no refirieron grandes cambios en el aumento del apetito en las 24 horas después del procedimiento, pero paradójicamente aumentaron significativamente los niveles de grelina. No se tomaron muestras justo después de finalizar la 2ª sesión de PENS, pero el efecto anorexígeno no aparece al menos hasta la segunda semana de tratamiento.

Como la disminución de la grelina entre el inicio y el final del tratamiento se correlacionaron con una disminución en el apetito, se asumió que la disminución de la grelina aparecerá cuando los pacientes refirieron un descenso en dicha sensación. Sin embargo, se requieren más estudios para poder confirmarlo.

Sorprendentemente, en este estudio se observó una disminución del peso con una media de 14kg frente a un estudio previo realizado por nuestro grupo (76) en el que la pérdida media fue de 7,1kg. Este resultado probablemente tenga su origen en que los

individuos con sobrepeso u obesidad leve (IMC <40) tienen mejores resultados de adherencia a la dieta hipocalórica que los pacientes con obesidad dentro de rangos de IMC más elevados.

En el presente estudio se observó resultados similares a la mayoría de estos trabajos previos. La pérdida de peso conseguida en los pacientes sometidos a PENS T6 asociada a dieta hipocalórica fue significativamente mayor que la del grupo de pacientes que recibió sólo la dieta hipocalórica. Así mismo, en el grupo sometido a PENS T6, la cuantificación de apetito al finalizar el tratamiento también era significativamente menor, confirmando los resultados de los estudios previos. Aunque en este estudio no hemos analizado específicamente la adherencia al tratamiento dietético, parece lógico inferir que la menor sensación de apetito en los pacientes sometidos a PENS T6 induce un mayor cumplimiento de la dieta hipocalórica prescrita y, consecuentemente, consigue una mayor pérdida de peso.

### **3.EFECTO DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE LA SECRECIÓN DE GRELINA**

La grelina es un péptido producido fundamentalmente por las células enterocromafines del fundus gástrico y cuya liberación está regulada por la GH. Diversos estudios han confirmado que esta hormona tiene efecto orexígeno; estimula el apetito activando neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, donde se encuentra el centro regulador del hambre. A su vez, la grelina también produce un balance energético positivo, disminuyendo la utilización de la grasa. La gastrectomía vertical es una técnica

de cirugía bariátrica restrictiva que consiste en reseca una parte del estómago, convirtiéndolo en un tubo a expensas de la curvatura menor gástrica. Al reseca el fundus gástrico, ha demostrado reducir de forma significativa la concentración plasmática de grelina. La grelina es una hormona sintetizada fundamentalmente por el fundus, propiciada por la dilatación de la cámara gástrica tras la ingesta. La grelina también es definida como el ligando natural del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GH-r). Además de estimular la secreción de la GH en la hipófisis, favorece la regulación del metabolismo energético, actuando como estimulador hipotalámico (hormona que produce sensación de hambre), produciendo un efecto orexígeno en el cuerpo humano, con un pico máximo de secreción 30 minutos antes de la ingesta.

En un estudio realizado por Saima Malik y cols, mostraron que tras administrar grelina por vía intravenosa a voluntarios sanos, mediante una RMN se apreció un aumento en la respuesta neuronal a fotografías de comida en regiones del cerebro, incluyendo la amígdala, la corteza orbitofrontal, la ínsula anterior y el estriado, los cuales están implicados en codificar el valor incentivo de las señales alimentarias, favoreciendo la ingesta y la memoria de imágenes fotográficas relacionadas con la comida.

Se ha postulado que la estimulación gástrica también pudiera disminuir la secreción de grelina en el fundus gástrico e inhibir así el apetito a nivel del sistema nervioso central(68–70). Chen(57) describió que la estimulación eléctrica del estómago mediante

marcapasos gástrico podría afectar al sistema nervioso central, mediante la secreción de hormonas en el estómago y regular así la saciedad y el apetito, mencionando a la grelina como la hormona posiblemente más implicada en este mecanismo.

El presente trabajo es el segundo estudio que analiza los cambios en los niveles de grelina después de aplicar la técnica de la PENS del dermatoma T6 (78). Entre ambos estudios hay diferencias relevantes. En primer lugar, el estudio previo fue realizado sobre una población mixta norteamericana (incluyendo pacientes de raza caucásica, afroamericana y latina) y española-madrileña (incluyendo pacientes de raza caucásica y latina); en cambio el actual estudio incluyó solamente pacientes de raza caucásica del área del Levante español. Por otra parte, también existen diferencias relevantes en lo referente al IMC; el estudio previo incluía pacientes principalmente con sobrepeso y obesidad leve (IMC medio 31 Kg/m<sup>2</sup>), mientras que este trabajo incluyó pacientes con indicación de cirugía bariátrica y por tanto con IMC medios significativamente mayores (IMC medio 45.7 Kg/m<sup>2</sup>). A pesar de estas diferencias en las poblaciones estudiadas, se evidenció que los resultados obtenidos son similares, con mayor pérdida de peso y menor apetito en los pacientes sometidos a PENS T6. En lo que se refiere a valores hormonales, los resultados de ambos trabajos coincidieron en la reducción de los valores de grelina al finalizar el tratamiento y donde la reducción de dichos valores se mantuvo después de un mes de haber finalizado el procedimiento. Diferentes estudios muestran que los pacientes con obesidad presentan valores aumentados de los niveles de grelina en sangre, y, por tanto, mayor sensación de hambre, sobre todo antes de las

ingestas. Sin embargo, esta diferencia no ha podido ratificarse en nuestro estudio actual, donde los niveles de grelina y de apetito previos al tratamiento fueron similares a los del estudio hispano-norteamericano(78), a pesar de que la población del estudio actual mostró índices de obesidad significativamente mayores. No obstante, no debemos olvidar que las poblaciones no son comparables, no sólo por la diferencia de IMC, sino también por la diferente raza, localización geográfica y hábitos alimentarios de las diferentes regiones.

Dado que la liberación de grelina está en parte regulada por la secreción de GH, en este trabajo se observó un descenso significativo en los niveles de GH en el grupo sometido a PENS T6, lo que no ocurrió en el grupo sometido sólo a dieta. Estos datos también coinciden con los del estudio previo(78). Esto demuestra que la reducción en la liberación de grelina también induce un *feedback* negativo sobre la liberación de su hormona reguladora a nivel hipofisario. La GH está considerada una hormona contrarreguladora en la homeostasis de la glucemia, induciendo el desarrollo de resistencia insulínica y aumentando los niveles de glucemia plasmáticos. En parte, este descenso de GH puede contribuir al descenso de los niveles séricos de glucosa y a la menor resistencia a la insulina que se observa en el grupo de pacientes sometidos a PENS T6.

## **4.EFECTO DE LA PENS DEL DERMATOMA T6 SOBRE VALORES ANALÍTICOS**

### **4.1. Perfil glucémico:**

Se observó un descenso significativo en los valores medios de glucemia de nuestra muestra de pacientes sometidos a PENS T6, tanto en las determinaciones obtenidas al finalizar el tratamiento, como al mes desde su finalización. Sin embargo, este cambio no fue inmediato, ya que no hubo diferencias significativas entre las muestras 1a (basal) y 1b (tras la primera estimulación). Estos resultados sugieren que la PENS T6 no produce una estimulación pancreática con liberación de insulina, que sería la única forma de justificar un descenso tan precoz. De hecho, un estudio previamente publicado por nuestro grupo(80), que evaluó el efecto del PENS en el dermatoma T7. En este estudio se creó un reflejo somato-autonómico artificial, cuya vía eferente serían ramas del vago que estimulan específicamente el páncreas y por lo tanto los resultados orientaban hacia cambios en el perfil glucémico en pacientes con obesidad y diabéticos tipo 2, en los que se observó una disminución de la glucosa en sangre (Descenso medio 62,1 mg/dl; con una significación estadística de  $p=0,024$ ) y en el HOMA (Descenso medio de 1,37; con una significación estadística de  $p=0,014$ ), pero donde no se evidenció un aumento de insulina. Por lo tanto se concluyó que la disminución de la glucemia se debía a la disminución a la resistencia insulínica, mediada por una pérdida de peso. Sin embargo, en los pacientes sometidos a PENS T7 no se apreció una correlación directa

entre la pérdida de peso y el descenso de HOMA, como sí ocurrió en pacientes sometidos exclusivamente a dieta, por lo que se hipotetizó la implicación del sistema nervioso autónomo en la reducción de la resistencia insulínica. La estimulación del páncreas a nivel parasimpático, produce una inhibición del SN simpático, que disminuye la liberación de hormonas contrarreguladoras (GH, cortisol y adrenalina), las cuales desencadenan un aumento de la formación de glucosa endógena y suprimen su utilización en tejidos periféricos, sobre todo a nivel muscular, que conduce a la resistencia a la insulina(81).

Durante la estimulación del dermatoma T6, existe la sospecha de que se activa parcialmente el reflejo del dermatoma T7, dado que el territorio de los dermatomas no son compartimentos estancos y existen solapamientos de inervación en zonas limítrofes entre diferentes dermatomas. Por ello, un efecto de inhibición en la secreción de GH también puede ir mediado por estimulación de fibras del dermatoma T7, condicionando un reflejo parcial a este nivel.

Por otra parte, la inhibición de la grelina ha demostrado disminuir la resistencia a la insulina a nivel periférico, concretamente en el tejido adiposo (82). Por lo que, un cierto grado de inhibición de la grelina puede también favorecer el descenso del HOMA. Si tal como hemos visto, los valores de insulinemia no muestran cambios relevantes tras PENS T6, todo orienta a que el descenso de la glucemia vaya íntimamente relacionado al descenso de la resistencia insulínica.

#### **4.2 Perfil lipídico:**

No se objetivan cambios en el perfil lipídico de nuestros pacientes tras someterse al PENS- T6, y tampoco correlación con la pérdida de peso.

En un estudio previo de nuestro grupo, acerca de los efectos metabólicos de la gastrectomía tubular, se observó una disminución de la glucemia tras el primer mes postoperatorio. Pero los cambios en los valores de triglicéridos no fueron observados hasta pasados un año desde la cirugía (83). De ahí que se sospeche que los valores de triglicéridos sean cifras derivadas de los cambios en el perfil glucémico ya que, en nuestro estudio, se observó que los descensos significativos de la glucemia se asociaron mayoritariamente con posteriores descensos en la hipertrigliceridemia. En el estudio hispano-norteamericano(78) sí que se observó un descenso significativo en los valores de triglicéridos al finalizar el tratamiento y en la muestra diferida un mes. Es cierto que en el estudio previo el tamaño muestral era de 50 pacientes por grupo, mientras que en el actual son solamente 20, por lo que un mayor número de sujetos a estudio podrían hacer significativas diferencias menores. En el trabajo actual hubo un menor descenso de la trigliceridemia al finalizar el tratamiento, si bien se empieza a atisbar un descenso de estos valores tras un mes del tratamiento, aun así menor que el observado en el estudio anterior. Esto podría ser explicado por la adhesión a la dieta. En el estudio anterior la PENS T6 era el tratamiento definitivo planteado para su exceso de peso; mientras que en nuestro estudio actual la PENS T6 era el primer escalón de tratamiento

, en espera de la cirugía bariátrica lo que podría haber reducido parcialmente la implicación de los pacientes en la adherencia a la dieta. Esto se demostraría en la pérdida media de peso de 10 Kg en el estudio actual, frente a los 14 Kg en el previo. Esto llama más la atención, teniendo en cuenta que las pacientes del estudio actual eran pacientes con mayor grado de obesidad y por tanto tenían mayor capacidad para la pérdida de peso.

En cuanto al colesterol, diversos estudios han evidenciado que sus modificaciones son independientes de la pérdida de peso. Desde los inicios se ha descrito que valores altos de colesterol total y LDL-colesterol se correlacionan con un aumento del riesgo cardiovascular, y por el contrario, los valores elevados del HDL-colesterol se asocian a una disminución de este riesgo. Se ha evidenciado que la pérdida de peso se asocia a una disminución en el número de complicaciones cardiovasculares, por lo que no se vincula a las alteraciones en los niveles séricos de colesterol, pudiendo, de hecho, observar aumentos en los niveles de éste en pacientes con obesidad mórbida asociados a su pérdida ponderal. La justificación radica en que al bajar de peso, se movilizan los depósitos grasos del tejido celular subcutáneo, así como visceral, que contienen gran cantidad de colesterol, que durante su movilización pasa a la sangre y eleva la colesterolemia(84,85).

Existe el punto contrapuesto en varios estudios realizados en los que tras técnicas quirúrgicas malabsortivas o mixtas, se observan descensos significativos del colesterol total y LDL no así en técnicas restrictivas, incluso con pérdidas de peso similar.

No obstante, en nuestro caso, tras aplicar la PENS-T6, no se puede observar los cambios asociados al perfil lipídico, ya que, en los estudios mencionados, las alteraciones lipídicas aparecen, al menos, a los 6-12 meses postintervención, y no en analíticas tan tempranas como las de nuestro estudio.

## **5. UTILIDAD DE LA PENS- T6 COMO ALTERNATIVA A LA CIRUGÍA**

Uno de los principales motivos del abandono del tratamiento, sin éxito, es la sensación de hambre continua y la dificultad para sobrellevar una dieta hipocalórica mantenida durante tiempo prolongado, sumado a la falta de fuerza de voluntad que se ve vencida por el poder del apetito, provocando el abandono de la dieta y la reganancia de peso, a veces llegando a superar el peso anterior (3,7). En nuestro estudio observamos una disminución del apetito y a consecuencia de ello una mayor pérdida de peso, asociada a un mejor cumplimiento de la dieta, como se ha demostrado en publicaciones anteriores. El estudio hispano-norteamericano(78) analizó el efecto aislado de la PENS del dermatoma T6 sin dieta asociada, observando una pérdida media de 4 Kg de peso en 12 semanas, posiblemente asociada a una menor ingesta por el

efecto saciante del tratamiento. Sin embargo, esta pérdida de peso fue incluso inferior a la obtenida en los pacientes a los que se les prescribió sólo dieta.

Los objetivos de la cirugía bariátrica son conseguir una pérdida de exceso de peso superior al 50% y un IMC final  $<35 \text{ Kg/m}^2$  (86). Desde nuestro punto de vista, la PENS no debe considerarse una alternativa a la cirugía bariátrica, puesto que los resultados obtenidos en cuanto a la pérdida de peso son insuficientes para un paciente con obesidad mórbida (pérdida de peso media de 10 kg y PEP 8.4%). No obstante, en pacientes con sobrepeso u obesidad leve, podría ayudarles a conseguir el normopeso.

Tampoco sabemos si una estimulación prolongada mejoraría los datos de pérdida de peso, ya que nuestros pacientes se sometieron únicamente a 12 semanas de tratamiento, al igual que en el tratamiento de la incontinencia urinaria mediante PENS del tibial posterior, una segunda tanda de estimulación mejoró los resultados obtenidos.

(87,88)

En cuanto a los efectos sobre la saciedad, existen estudios realizados sobre pacientes con sobrepeso u obesidad moderada que han evidenciado que el efecto sobre la saciedad es similar al obtenido en pacientes con obesidad mórbida, objetivando pérdidas de exceso de peso similares, incluso, tras finalizar el tratamiento, ese efecto de saciedad se mantiene al menos durante 8 semanas más (79); aunque desconocemos el motivo, se cree que podría deberse a cierta “energía cinética” que lo mantiene a pesar de haber cesado la estimulación, aunque no deja de ser más que una hipótesis (119).

En lo que se refiere al efecto de la estimulación eléctrica sobre el perfil hormonal, sí que hemos comprobado que el beneficio obtenido se mantiene al menos 1 mes tras haber finalizado el tratamiento, lo que apoya la hipótesis de la “energía cinética”. En el estudio previo evaluando el efecto 1 año tras haber finalizado el tratamiento, también se comprobó que la pérdida de peso se mantenía al menos durante este periodo de tiempo, sin objetivar reganancia ponderal(79).

Como ya se mencionó en la Introducción de este trabajo, en los últimos años sigue aumentando de forma exponencial el número de procedimientos endoscópicos. La población sobre la que se realizan son principalmente pacientes con sobrepeso u obesidad leve, y los datos de pérdida de peso que reportan (en % de peso perdido) no distan mucho de los obtenidos mediante PENS T6. Por otra parte, estas técnicas no disponen de datos de seguimiento más allá de 2 años, si bien es cierto que para la PENS T6 tampoco disponemos de resultados más allá de 1 año (79), por lo que desconocemos si el beneficio para ambos tipos de procedimientos se mantendría a largo plazo. Lo que queda claro es que los métodos endoscópicos son procedimientos invasivos, no exentos de complicaciones, mientras que la PENS T6 es un método percutáneo sin complicaciones descritas hasta la fecha, por lo que a la hora de escoger entre ambos abogamos por una terapia menos invasiva como la PENS T6. A esto habría que añadir consideraciones sobre el mayor coste económico de los dispositivos endoscópicos, lo que encarece el procedimiento y, por tanto, reduce la posibilidad de aplicación sobre un mayor número de potenciales pacientes.

### G. CONCLUSIONES

1. Después de aplicar la PENS T6 se produjo un descenso significativo en los valores de grelina y se mantuvo al menos hasta un mes tras haber finalizado el tratamiento.
2. En los pacientes sometidos a dieta hipocalórica exclusivamente, no se produjeron cambios significativos en los valores de grelina.
3. No se observó una asociación significativa entre los niveles de grelina y la cuantificación de apetito, en ninguna determinación.
4. Tras PENS T6 asociada a dieta se produjo un descenso de peso significativamente mayor que tras la instauración exclusiva de dieta hipocalórica (10.1Kg frente a 1.5 Kg).
5. Después de la PENS T6 se observó una mejoría en los niveles de glucemia. De forma inmediata tras la PENS T6 se produce un descenso de insulinemia y de la resistencia insulínica (HOMA), pero esto no se mantiene en el tiempo.
6. No se observaron correlaciones significativas entre los diferentes parámetros analíticos y los valores de grelina o cuantificación del apetito, en ninguna de las determinaciones y en ninguno de los dos grupos.



**H. ANEXOS**

**ANEXO 1: DIETA DE 1200 kcal**

(Valores medios de carbohidratos 51%; proteínas 23%; grasas 26% )

**Desayuno**

Leche desnatada 200 cc o 2 yogures desnatados naturales  
Pan 200 g o 3 galletas “María” o 2 tostadas de pan tipo “biscotes”.

**Media mañana**

Fruta (una pieza de 100 g de manzana, pera, naranja, melocotón o kiwi)

**Comida y cena:**

-Primer plato a elegir entre:

Verduras 200 g; espinacas, acelgas, berenjenas, berros, endivias, lechuga, coliflor, champiñón, puerros, espárragos, escarola, repollo, pepino, pimientos, tomates, alternando cocinadas o en ensalada. O bien 150 g de judías verdes, remolacha, zanahoria, alcachofa o coles de Bruselas.

Sopa de verduras

Consomé desgrasado (consumo libre)

Gazpacho andaluz, siempre que en su elaboración no se use pan y escasa cantidad de aceite, recordando que hay que respetar la cantidad de aceite indicada para todo el día.

Sopa de pasta, sémola, arroz o tapioca (15 g en seco)

-Segundo plato a elegir entre:

Pescado blanco 120 g

Carne de pollo, pavo, conejo, ternera 100 g.

Huevos 1 unidad.

Ensalada de tomate y lechuga (o cualquier otra verdura cruda) 150 g una sola vez al día.

-Postre, a elegir entre:

Fruta (una pieza de 100 g de manzana, pera, naranja, melocotón, kiwi, melocotón o 200 g de melón, sandía o fresón).

Pan 30 g.

**Merienda:**

200 cc de leche desnatada sola o con café o té.

Aceite para todo el día; 30cc (2 cucharadas soperas).



**ANEXO 2: DIARIO DE COMIDAS**

FECHA: .../.../.....	
Alimento	Cantidad/Peso
<b>DESAYUNO</b>	
<b>ALMUERZO</b>	
<b>COMIDA</b>	
<b>MERIENDA</b>	
<b>CENA</b>	



## **ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Versión 1.0

#### DATOS DEL PACIENTE

**PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO TITULADO “Efecto de la neuroestimulación del dermatoma T6, como tratamiento de la obesidad mórbida, sobre la secreción de grelina”**

**Investigador principal:** Dra. Lorena Giner Bernal

**Servicio:** Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Universitario de Elche

**Persona de contacto:** Dra. Lorena Giner Bernal

**Teléfono de contacto:** 966.616.343

.....

#### **DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**

El cirujano/a me ha explicado que, voy a participar en un estudio donde se me va a aplicar una pequeña corriente eléctrica a nivel subcutáneo para estimular la pared del estómago mediante un arco reflejo. El estudio consiste en la colocación de una aguja a través de la piel en el tejido graso subcutáneo de la región de piel por debajo de las costillas izquierdas y la aplicación de corriente a través de la aguja. El cirujano/a me ha explicado que en ningún momento voy a sentir dolor u otra sensación desagradable y que si esto ocurriera, se reduciría la corriente hasta que esta sensación desapareciera. Se me aplicará la corriente durante 30 minutos y este procedimiento se repetirá semanalmente durante 12 semanas. El cirujano/a me ha indicado que el objetivo de este tratamiento es reducir la sensación de hambre, con lo que me será más fácil seguir una dieta para perder peso antes de operarme de cirugía de la obesidad. La pérdida de peso preoperatoria es esencial para reducir el riesgo de la operación y disminuir la probabilidad de aparición de complicaciones postoperatorias.

El cirujano me ha indicado que se me extraerán 5 muestras de sangre. Para ello, antes de comenzar la 1ª sesión del tratamiento, si fuera necesario, se me colocará una vía en una vena del antebrazo (lugar habitual de extracción de analíticas sanguíneas) y se tomará una 1ª muestra antes de empezar la estimulación eléctrica y una 2ª muestra una vez finalizada la estimulación. De igual manera, si fuera necesario, se colocará una vía antes de realizar la última estimulación del tratamiento (12ª sesión) y se tomará una muestra de sangre antes de la estimulación (3ª muestra) y una 4ª tras finalizarla. Se extraerá una 5ª analítica al mes de finalizado el tratamiento para evaluar el efecto residual de la terapia.

Mediante estas múltiples analíticas se pretenden evaluar las modificaciones de diferentes hormonas en varios momentos del tratamiento. Fundamentalmente se desea estudiar una hormona llamada grelina, que es la encargada de regular el apetito a nivel cerebral.

**Confidencialidad:** Los datos obtenidos serán codificados en una base de datos sin figurar información que permita la identificación del paciente. Sólo el Investigador principal podrá correlacionar las muestras con datos identificativos del paciente e información de su Historia Clínica. Los datos no serán desvelados a tercera persona alguna ajena al estudio, exceptuando aquellos casos exigidos por ley. (Ley 15/1999 del 13 de Diciembre). Este estudio cumple todos los requisitos en cuanto a privacidad de datos de carácter personal. Toda publicación de los resultados que se realice a posteriori, nunca mostrará datos personales del paciente.

**Cesión de datos a países extranjeros:** Siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos del estudio.

#### **BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO**

El cirujano/a me ha informado que el objetivo de este procedimiento es conseguir una mayor pérdida de peso que solamente mediante una dieta apropiada de 1200Kcal, de cara a reducir el riesgo de una posterior intervención de cirugía de la obesidad.

#### **RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO**

Comprendo que, a pesar de la adecuada realización del procedimiento, pueden presentarse efectos indeseables relacionados con la punción con la aguja, así como asociados a la punción venosa y colocación de una vía, siendo los más habituales el hematoma o el sangrado activo local y la infección del punto de punción. Estos efectos son poco frecuentes y habitualmente autolimitados y poco graves, resolviéndose con tratamiento médico, pero excepcionalmente puede producirse la muerte.

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO**

**“Efecto de la neuroestimulación del dermatoma T6, como tratamiento de la obesidad mórbida, sobre la secreción de grelina”**

#### **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 estudio en que voy a ser incluido.

Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

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.

☒☒ 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.

Firma del representante

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 .

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha .....



## **ANEXO 4: FORMULARIO DE CONSULTAS**

**1ª VISITA:**

**Fecha:**



**Peso:**

**Altura:**

**IMC:**

**Peso ideal:**

**Exceso de peso:**

**Circunferencia cintura:**

**Circunferencia cadera:**

**Tiempo evolución obesidad:**

**Dietas y tratamientos previos:**

**Hábitos de comida:** Gran comedor  
Picoteos  
Dulces y refrescos

**Ejercicio:** Si / No Frecuencia:

**Antecedentes personales de interés:**

-Patologías médicas:

-Cirugías previas:

-Alergias medicamentosas:

-Tratamiento habitual

**2º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

**4º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

**6º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

**8º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

**10º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

**12º SEMANA:** PESO APETITO

Incidencias:

## ANEXO 5: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

•En relación con el Proyecto de Investigación titulado "Efecto de la neuroestimulación del dermatoma T6, como tratamiento de la obesidad mórbida, sobre la secreción de Ghrelina" cuyo Investigador principal es el Dr. Jaime Ruiz-Tovar Polo del Servicio de Cirugía del Hospital Gnal Universitario de Elche.

Una vez recibido y revisado el documento de memoria económica solicitada por el CEIC en la pasada reunión del 22 de Julio de 2013;

Se *Emite Informe Favorable* a la realización de dicho proyecto de investigación en este centro.

Elche, 1 de Agosto de 2013



Fdo.: Dr. Alberto Martín Hidalgo  
Secretario del CEIC del  
Hospital General Universitario de Elche

Departamento de Salud de Elche  
Hospital General

Camino de la Almazara, nº 11 · 03203 ELCHE · Tel. 966 679 066 · Fax. 966 679 108



## ANEXO 6: ARTÍCULO PUBLICADO

---

*Evaluación de la grelina plasmática tras aplicación de neuroestimulación percutánea del dermatoma T6 en el tratamiento de la obesidad.*

**Lorena Giner-Bernal<sup>a</sup>, Jaime Ruiz-Tovar<sup>b,\*</sup>, Javier Violeta<sup>c</sup>, María Mercader<sup>d</sup>,  
Jaime Miralles<sup>c</sup>, Rafael Calpena<sup>e</sup> y Antonio Arroyo<sup>f</sup>**

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Marina Baixa, Alicante, España

<sup>b</sup> Unidad de Neuroestimulación, Clínica Garcilaso, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España

<sup>d</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España

<sup>e</sup> Departamento de Patología y Cirugía, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

<sup>f</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España

---

### **PALABRAS CLAVE**

Grelina;  
Neuroestimulación  
eléctrica percutánea;  
Dermatoma T6;  
Apetito

### **Resumen**

**Introducción:** Los pacientes con obesidad, con frecuencia, tienen dificultad para adherirse a una dieta baja en calorías durante largos períodos de tiempo. Una de las causas del fracaso dietético es la sensación continua de hambre. La grelina es un péptido orexígeno, secretado por células enterocromafines del fundus gástrico.

El objetivo de este estudio fue analizar las variaciones de los valores plasmáticos de grelina tras PENS del dermatoma T6 asociado a dieta hipocalórica, así como la modificación del apetito y la pérdida de peso, comparándolo con un grupo control en el que solo se pautó una dieta hipocalórica.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo no aleatorizado, incluyendo 20 pacientes sometidos a PENS del dermatoma T6, asociado a dieta hipocalórica, como tratamiento previo a ser sometidos a una técnica de cirugía bariátrica y con el fin de reducir peso (grupo 1), y 20 pacientes a los que se les pautó exclusivamente dieta hipocalórica previa a la intervención quirúrgica (grupo 2). En el grupo 1 se analizaron los niveles de grelina plasmática en 5 momentos diferentes del procedimiento: antes de realizar la primera sesión de PENS (muestra 1a), al finalizar la primera sesión de PENS (muestra 1b), antes de realizar la última sesión de PENS (muestra 2a), al finalizar la última sesión de PENS (muestra 2b) y un mes después de haber finalizado el tratamiento (muestra 3). En el grupo 2 se obtuvieron solo 2 muestras, antes de comenzar la dieta (muestra 1) y tras 12 semanas de dieta (muestra 2).

Resultados: Tras 12 semanas de tratamiento se observó una pérdida de IMC del  $8,42 \pm 2,6\%$  en el grupo 1 y del  $1,32 \pm 0,98\%$  en el grupo 2 ( $p = 0,007$ ). En el grupo 1 se apreció un descenso significativo de los valores de grelina entre las muestras 1a y 2a, y entre las muestras 1a y 3. En el grupo 2 se observó un aumento no significativo de los niveles de grelina entre las muestras 1 y 2.

Conclusión: El PENS del dermatoma T6 se asoció con una disminución en los valores de grelina plasmática. Esta terapia, asociada a una dieta hipocalórica, consigue una pérdida de IMC superior al 8% en 12 semanas de tratamiento.

---

**KEYWORDS**

Ghrelin;  
Percutaneous  
electrical  
neurostimulation;  
Dermatome T6;  
Appetite

**Plasma ghrelin levels after percutaneous electrical nerve stimulation of dermatome T6 for the treatment of obesity****Abstract**

Introduction: Obese patients often find it difficult to adhere to long-term low-calorie diets. One of the reasons for dietary failure is the permanent feeling of hunger. Ghrelin is an orexigenic hormone, secreted by enterochromaffin cells in the gastric fundus.

The aim of this study was to analyze changes in plasma ghrelin levels after PENS of dermatome T6 associated to a low-calorie diet, as well as changes in appetite and weight loss, as compared to a control group on a low-calorie alone.

Material and methods: A prospective, non-randomized study was conducted including 20 patients who underwent PENS of dermatome T6 associated to a low-calorie diet before undergoing bariatric surgery to lose weight (Group 1), and 20 patients who were only prescribed a low-calorie diet before surgery (Group 2). In Group 1, plasma ghrelin levels were measured at 5 timepoints: before the first PENS session (Sample 1a); after the first PENS session (Sample 1b); before the last PENS session (Sample 2a); after the last PENS session (Sample 2b); and one month after treatment completion (Sample 3). In Group 2, only two samples were collected: before the start of the diet (Sample 1) and after 12 weeks of diet (Sample 2).

Results: After 12 weeks of treatment, BMI decreases of  $8.42\% \pm 2.6\%$  and  $1.32\% \pm 0.98\%$  were seen in Group 1 and Group 2 respectively ( $p=0.007$ ). A significant decrease was seen in ghrelin levels between samples 1a and 2a, and between samples 1a and 3. In Group 2, a non-significant increase was seen in ghrelin levels.

Conclusion: PENS of dermatome T6 was associated to decreased plasma ghrelin levels. This therapy, associated to a low-calorie diet, achieves a BMI reduction greater than 8% after 12 weeks of treatment.

---

## Introducción

Alrededor de un tercio de la población en los países desarrollados es obesa en algún grado, y más de la mitad tiene al menos sobrepeso. La obesidad en sí es un factor de riesgo para la salud que influye en el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades, tales como dislipidemia, la cardiopatía isquémica, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, empeorando así la calidad de vida de los pacientes, limitando sus actividades y causando problemas psicosociales. Existe una relación directa entre el índice de masa corporal (IMC), la morbilidad y los riesgos de mortalidad en los pacientes con obesidad, que se deriva de las enfermedades asociadas, haciendo de la obesidad una enfermedad en sí<sup>1-3</sup>.

El tratamiento dietético asociado con el ejercicio es el primer escalón terapéutico para la obesidad. Sin embargo, para que sea eficaz, la motivación del paciente es esencial.

Los pacientes con obesidad, con frecuencia, tienen dificultad para adherirse a una dieta baja en calorías durante largos períodos de tiempo. Una de las causas del fracaso dietético es la sensación continua de hambre<sup>4</sup>.

La grelina es un péptido producido fundamentalmente por las células enterocromafines del fundus gástrico, cuya liberación está regulada por la hormona de crecimiento<sup>5</sup>. Estudios recientes han confirmado que la grelina tiene efecto orexígeno; estimula el apetito activando neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, donde se encuentra el centro regulador del apetito. A su vez, la grelina también produce un balance energético positivo, reduciendo el gasto metabólico basal y, por tanto, favoreciendo el depósito de lípidos<sup>6</sup>.

La electroestimulación percutánea (PENS) fue desarrollada originalmente para el tratamiento de la incontinencia urinaria y fecal, estimulando el nervio tibial posterior. Su mecanismo de acción consiste en la creación de un reflejo

somatosomático (nervio tibial posterior, la vía aferente) que conduce el impulso eléctrico a la raíz S3, cuya vía eferente es el nervio pudendo, que es responsable de la inervación del esfínter anal<sup>7-9</sup>.

Sobre la base de la creación de un reflejo somatoautonómico la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales situadas en el dermatoma T6 puede causar un reflejo, para las cuales las vías eferentes terminan en las ramas del nervio vago que estimulan la pared gástrica de manera similar al marcapasos gástrico. Un estudio previo de nuestro grupo<sup>10</sup> concluyó que la PENS del dermatoma T6 estaba asociada con una reducción del apetito, y que junto con una dieta apropiada conseguía mayores pérdidas de peso que los pacientes que solo realizaban dieta.

El objetivo de este estudio fue analizar las variaciones de los valores plasmáticos de grelina tras PENS del dermatoma T6, asociado a dieta hipocalórica, así como la modificación del apetito y la pérdida de peso, comparándolo con un grupo control, al que se pautó dieta hipocalórica exclusivamente.

## **Material y métodos**

Se llevó a cabo un estudio prospectivo no aleatorizado, incluyendo 40 pacientes. Se seleccionaron pacientes candidatos a cirugía bariátrica y en lista de espera para la misma. Dado que la mayoría de pacientes sometidos a cirugía bariátrica son mujeres, se decidió incluir solamente mujeres para obtener una cierta homogeneidad en la muestra. Las 20 primeras pacientes consecutivas fueron sometidas a PENS del dermatoma T6, asociado a dieta hipocalórica (1.200 Kcal/día) (grupo 1) y a las 20 pacientes siguientes se les pautó exclusivamente la dieta hipocalórica (grupo 2). No hubo apareamiento entre grupos. Ambas medidas se pautaban como tratamiento previo a ser sometidos a una técnica de cirugía bariátrica y con el fin de reducir peso y, así, el riesgo quirúrgico.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  o  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades asociadas con la obesidad. Los criterios de exclusión fueron enfermedades endocrinológicas causantes de la obesidad y/o enfermedades psiquiátricas graves.

### *Evaluación de candidatos*

Los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio siguieron los mismos criterios de selección que los pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica, dado que estos sujetos estaban programados para someterse a cirugía tras el tratamiento. Los posibles candidatos fueron evaluados por un equipo multidisciplinar integrado por cirujanos, endocrinólogos, psiquiatras, psicólogos, anestesiólogos, endoscopistas, radiólogos y enfermeras especializadas. Se explicó a los pacientes que iban a someterse a un procedimiento bariátrico después de terminar el tratamiento y que la reducción de peso es esencial para minimizar el riesgo quirúrgico.

### *Metodología de electroestimulación percutánea*

La PENS del dermatoma T6 fue realizada por los cirujanos del Hospital General Universitario de Elche. Se utilizó el dispositivo Urgente PC 200 Neuromodulation System® (Uro-plasty, Minnetonka, MN, EE. UU.), el cual fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la incontinencia fecal y urinaria.

Los participantes se sometieron a una sesión de 30 minutos cada semana durante 12 semanas consecutivas. Cada paciente fue colocado en posición supina sin anestesia y se le aplicó la PENS mediante un electrodo y una aguja que se inserta en el cuadrante superior izquierdo abdominal, a lo largo de la línea medioclavicular, 2 cm por debajo del reborde costal en un ángulo de 90° hacia la pared abdominal a una profundidad de aproximadamente 0,5-1 cm. El éxito de la colocación fue confirmado por la sensación de movimiento o sensación eléctrica al menos 5 cm más allá del punto de inserción de la aguja. La PENS se llevó a cabo a una frecuencia de 20 Hz en el mayor voltaje (0-20mA) tolerado por el paciente sin causar dolor.

## Dieta

**Tabla 1** Dieta de 1200kcal que seguirán todos los pacientes incluidos en el estudio

### Desayuno

*Leche desnatada (200 ml) o 2 yogures naturales Pan integral (20 g) o 3 galletas*

### Media mañana

*Fruta (100 g): manzana, pera, naranja, melocotón o kiwi*

### Comida y cena

*Primer plato a elegir:*

Verduras (200 g): espinacas, acelgas, berenjenas, berros, escarola, lechuga, coliflor, champiñones, puerros, espárragos, col, pepinos, pimientos, tomates, alternando cocidas o en ensalada o 150 g de judías verdes, remolacha, zanahorias, alcachofas o coles de Bruselas

Sopa de verdura

Sopa de pasta, sémola, arroz o almidón de tapioca (15 g en seco)

*Segundo plato a elegir:* Pescado (120 g)

Pollo, pavo, conejo, ternera (100 g) Un huevo

*Postre a elegir:*

Fruta (100 g): manzana, pera, naranja, melocotón o kiwi

o (200 g): melón, sandía o fresas

*Pan (30 g) Merienda:*

Leche desnatada sola: 200 ml, con café o té Aceite de oliva: 30ml en todo el día (2 cucharadas soperas)

**Valores medios de hidratos de carbono 51%; proteínas 23%; grasas 26%**

La dieta hipocalórica pautada tenía un valor calórico de 1200 Kcal/día. La dieta era equilibrada y seguía los patrones de dieta mediterránea, con abundante ingesta de frutas y verduras y baja de carnes, siendo el aceite de oliva la principal fuente de lípidos (tabla 1). Esta dieta es el protocolo habitual que se pauta a los pacientes candidatos a cirugía bariátrica, 3 meses antes de la intervención. Una vez iniciada la dieta esta debía cumplirse hasta el día previo a la cirugía en ambos grupos. El control de la adherencia a la dieta y los posibles problemas con su cumplimiento fueron evaluados por la nutricionista del centro mediante visitas mensuales a su consulta.

### Extracción de muestras sanguíneas

En el grupo 1 se extrajeron muestras sanguíneas en 5 momentos diferentes del procedimiento:

- Inmediatamente antes de realizar la primera sesión de PENS (muestra 1a).
- Al finalizar la primera sesión de PENS «efecto pico» (muestra 1b).
- Inmediatamente antes de realizar la última sesión de PENS «efecto valle» (muestra 2a).
- Al finalizar la última sesión de PENS (muestra 2b).
- Un mes después de haber finalizado las 12 sesiones de PENS «efecto residual»(muestra 3).

En el grupo 2 se extrajeron solo 2 muestras sanguíneas:

- Antes de comenzar la dieta (muestra 1).
- Tras 12 semanas de tratamiento dietético (muestra 2).

Dado que el tratamiento dietético no se suspendió en ningún momento previo a la cirugía, no tenía sentido extraer una 3ª muestra a las 16 semanas.

Las muestras fueron extraídas por la misma enfermera en todos los casos, con amplia experiencia en la toma de muestras sanguíneas en pacientes obesos mórbidos, bajo condiciones de asepsia y antisepsia. Las muestras se extrajeron en tubos de EDTA con inhibidor de proteasas, se centrifugaron a 2.500 rpm durante 20 minutos y de ahí se extrajo la fracción de plasma, que se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis posterior, según los protocolos instaurados por el servicio de análisis clínicos del centro.

### **Variables**

Se creó un protocolo específico para la recogida de datos de este estudio. Se registraron:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo y comorbilidades.
- Variables antropométricas: peso, IMC, porcentaje de IMC perdido. Estas variables se registraron antes y después de finalizar la terapia.
- La percepción del dolor después de PENS fue evaluada al finalizar la primera sesión de PENS mediante Escala visual analógica (EVA) (0: ausencia de dolor-10: dolor insoportable).
- Se registraron complicaciones secundarias a PENS: dolor, infección. . .
- El apetito fue evaluado con una EVA que osciló entre 0 (ausencia de la percepción) a 10 (percepción máxima). El apetito se investigó antes de comenzar el tratamiento y después de terminar las 12 sesiones.
- Se determinaron los valores de grelina plasmática en 5 muestras sanguíneas en el grupo 1 y en 2 muestras en el grupo 2, extraídas en diferentes momentos del proceso.

## **Estadística**

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por la media y la desviación estándar. Para las variables no gaussianas se utilizaron mediana y rango. Las variables cualitativas se definen por el número y porcentaje de casos.

Se realizó una comparación de las variables intragrupos mediante la prueba ANOVA para muestras repetidas con análisis *post-hoc* y ajuste para comparaciones múltiples. Para la comparación entre grupos se utilizaron la prueba «t» de Student para datos independientes y el test de Mann-Whitney. Se llevó a cabo una comparación de las variables cualitativas mediante la prueba de Chi-cuadrado; en los casos con menos de 5 observaciones en la célula se utilizó el método de probabilidad exacta de Fisher. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Local (código CEIC-HGUE 2013/7) y todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado, aceptando su participación en el estudio.

## **Resultados**

Se incluyeron 20 mujeres en cada grupo. No hubo pérdidas en el seguimiento y se analizaron las 40 pacientes. Las variables antropométricas y el apetito en cada grupo, antes y después del tratamiento, se muestran en la [tabla 2](#).

La mediana de percepción del dolor después de PENS de dermatoma T6 fue 1 (rango 0-2). No hubo complicaciones en ninguno de los pacientes.

Tras finalizar el tratamiento solo se observaron cambios de peso significativos en el grupo 1 ( $p = 0,029$ ), no así en el grupo 2. Igualmente, solo se apreció un descenso significativo del apetito en el grupo 1 ( $p < 0,001$ ).

Los valores de grelina en las diferentes determinaciones en ambos grupos se muestran en la [tabla 3](#).

En el grupo 1 se observó un ascenso no significativo entre las muestras 1a y 1b. Se apreció una disminución media de los valores de grelina de 125,1 pg/ml entre las muestras 1a y 2a (IC 95%: 67,448-182,885;  $p < 0,001$ ); del mismo modo que si comparamos la muestra 1a con 3, es decir, un mes tras haber finalizado el tratamiento, se observó una disminución media de 135,5 pg/ml (IC 95%: 48,370-214,163;  $p = 0,004$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas entre las muestras 2a y 2b.

En el grupo 2 solo se observó un aumento no significativo de los valores de grelina entre las muestras 1 y 2.

En ninguno de los 2 grupos se alcanzó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de grelina y la cuantificación del apetito, ni entre el descenso en los niveles de grelina y la pérdida de peso.

**Tabla 2** Comparación entre grupos de valores antropométricos y apetito, antes y después del tratamiento

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (años)	45,15 ± 10,2	46,4 ± 10,9	NS
Diabetes mellitus, n (%)	5 (25%)	4 (20%)	NS
Hipertensión arterial, n (%)	7 (35%)	8 (40%)	NS
Dislipidemia, n (%)	10 (50%)	9 (45%)	NS
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño, n (%)	12 (60%)	11 (55%)	NS
Peso pretratamiento (kg)	118,1 ± 11,8	117,6 ± 11,5	NS
IMC pretratamiento (kg/m <sup>2</sup> )	45 ± 7,7	44,8 ± 7,4	NS
Apetito mm (rango)	80 (50-100)	80 (40-100)	NS
Peso tras 12 semanas (kg)	108 ± 10,2	116,1 ± 11,1	0,01
IMC tras 12 semanas (kg/m <sup>2</sup> )	41,2 ± 6,1	44,2 ± 7,1	0,009
% IMC perdido tras 12 semanas	8,42 ± 2,6	1,32 ± 0,98	0,007
Apetito tras 12 semanas mm (rango)	45 (10-60)	80 (60-100)	0,001

	Grupo 1	Grupo 2	P
Diabetes mellitus N (%)	5 (25%)	4 (20%)	NS
Hipertensión arterial N (%)	7 (35%)	8 (40%)	NS
Dislipemia N (%)	10 (50%)	9 (45%)	NS
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño N (%)	12 (60%)	11 (55%)	NS

NS: no significativo.

**Tabla 3** Valores de grelina en las diferentes muestras de ambos grupos

	Grupo 1	Grupo 2	p
Grelina 1a/pretratamiento (pg/ml)	438,9 ± 208,1	441,3 ± 202,1	NS
Grelina 1b (pg/ml)	475,1 ± 240,5		
Grelina 2a (pg/ml)	313,8 ± 251,3	-	
Grelina 2b/12 semanas postratamiento (pg/ml)	325,2 ± 250	460,5 ± 213,1	0,005
Grelina 3 (pg/ml)	303,4 ± 265,1		

NS: no significativo.

## Discusión

En el presente estudio el PENS del dermatoma T6 asociado a una dieta hipocalórica consigue un descenso de los valores de grelina, que se mantienen disminuidos hasta al menos un mes tras haber finalizado el tratamiento. Así mismo, el PENS del dermatoma T6 consigue una pérdida de peso significativa, lo que no se alcanza con el tratamiento dietético exclusivamente. No se observan correlaciones estadística-

mente significativas entre la grelina y el apetito, ni entre los cambios tras el tratamiento y la pérdida de peso, si bien el tamaño muestral es pequeño.

El efecto del PENS ha sido ampliamente demostrado por la neuroestimulación del nervio tibial posterior en el tratamiento de la incontinencia urinaria y fecal, creando un reflejo somato-somático<sup>7---9</sup>. Nuestro grupo ya fue el primero en demostrar la aplicación de la PENS del dermatoma T6 para reducir el apetito y conseguir una pérdida de peso<sup>10</sup>.

Pereira y Foster<sup>11</sup> observaron una pérdida de peso superior al 20% asociada a una disminución del apetito en 2 pacientes con obesidad mórbida en los que los estimuladores de la médula espinal se establecieron a nivel T6 y T7 para controlar el dolor lumbar intratable y la radiculitis lumbo- sacra secundaria a una hernia discal lumbar. Estos pacientes no aumentaban su actividad física ni seguían ningún tipo de dieta; sin embargo, experimentaron reducciones significativas del apetito. Los autores fueron los primeros en plantear la hipótesis de que la estimulación de la médula espinal podría afectar el estómago. Otros autores han reportado que la estimulación gástrica eléctrica transcutánea puede alterar la motilidad gástrica, retrasar el vaciado gástrico y dar lugar a la saciedad posprandial<sup>12---14</sup>. Ellos creían que la estimulación eléctrica se transmitía al estómago a través de la pared abdominal al colocar el electrodo en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Sin embargo, pensamos que es más probable que el efecto se produzca por la creación de un reflejo somatoautonómico, en lugar de por la

transmisión transcutánea de los estímulos eléctricos, similar a la estimulación eléctrica transcutánea del nervio tibial posterior en el tratamiento de la incontinencia<sup>15</sup>.

Por otra parte, es difícil creer que el impulso eléctrico pueda tener algún efecto cuando se atraviesa una pared abdominal del espesor que está presente en pacientes con obesidad mórbida, especialmente teniendo en cuenta la presencia de tejido adiposo, que no es un buen conductor eléctrico. Los mismos autores también han postulado que el efecto de la estimulación gástrica, que está asociada con el retraso del vaciado gástrico, también podría disminuir la secreción de grelina en el fundus gástrico e inhibir el apetito a través del sistema nervioso central<sup>12---14</sup>. Chen<sup>16</sup> informó de que la estimulación eléctrica gástrica con un marcapasos gástrico puede afectar el sistema nervioso central mediante la segregación de las hormonas en el estómago y la regulación de la saciedad y/o apetito, con la implicación particular de la grelina en este mecanismo. Basándonos en estos postulados, llevamos a cabo nuestro estudio para corroborar la implicación de dicha hormona en el mecanismo de estimulación-saciedad-pérdida de peso tras PENS T6.

En nuestra muestra se observó que el apetito era menor después de someterse al tratamiento con PENS, que lógicamente estaba asociado a una pérdida de peso. No analizamos el efecto aislado del PENS sin dieta, pero esta terapia en sí no justifica una pérdida de peso relevante. Como se muestra en el estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo<sup>10</sup>, su principal efecto es la reducción del apetito; todos los pacientes presentaron menores sensaciones de hambre o incluso la ausencia de la misma después de PENS de dermatoma T6.

En el presente estudio observamos que el apetito disminuía después de someterse a PENS del dermatoma T6, y se conseguía una pérdida de IMC del 8,42%, datos similares a los de nuestro estudio inicial. De igual forma se determinó un descenso significativo en la cuantificación del apetito, que descendió de 80 a 45 mm según la EVA, confirmando también los datos previos. Y como en el caso anterior, la técnica no se percibió como tratamiento doloroso y no hubo complicaciones asociadas. En estos pacientes no pudimos observar la evolución de la pérdida de peso a medio-largo plazo, más allá de un mes, dado que aprovechando el beneficio de la pérdida de peso conseguida fueron intervenidos seguidamente de un procedimiento bariátrico. Sin embargo, un estudio de seguimiento a un año de PENS T6 en pacientes obesos leve-

moderados o con sobrepeso demostró que el peso perdido no se recuperaba 12 meses tras haber finalizado la terapia<sup>17</sup>.

En lo referente a los niveles de grelina plasmáticos se objetivó una disminución significativa en todos los pacientes sometidos a PENS del dermatoma T6, desde los valores basales hasta los obtenidos al finalizar el tratamiento (muestra 2a), así como manteniendo valores disminuidos un mes tras haber finalizado dicha estimulación (muestra 3). A pesar de que el pequeño tamaño muestral del estudio no permite correlacionar los niveles de grelina con la cuantificación del apetito, el descenso de esta sensación asociado al descenso en los valores tras la estimulación sugiere que este pudiera ser un mecanismo de actuación de esta terapia. Un estudio recientemente publicado ha demostrado que la PENS del dermatoma T6 aislada consigue una reducción de los niveles de grelina y una ligera pérdida de peso. Sin embargo, cuando la PENS T6 se asocia con una dieta hipocalórica es cuando se produce el descenso de peso significativo<sup>18</sup>.

Las principales limitaciones del presente estudio son el pequeño tamaño muestral, la ausencia de grupo control sometido a dieta sin PENS T6 o a PENS T6 sin dieta, y la falta de seguimiento a medio-largo

plazo. Por todo ello, deben llevarse a cabo más estudios y con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

## **Conclusión**

El PENS del dermatoma T6 se asoció con una disminución en los valores de grelina plasmática y una disminución en el apetito. Esta terapia asociada a una dieta apropiada con- sigue una pérdida de IMC superior al 8% en 12 semanas de tratamiento.

## **Financiación**

Para la realización de este estudio se recibió financiación de la Fundación Navarro Tripodi (beca de investigación 2018-12).

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2583---9.
2. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Qual Life Res.* 2008;17:1063---71.
3. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome with obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2004. *J Am Coll Surg.* 2008;207:928---34.
4. Aphramor L. Validity of claims made in weight management research: A narrative review of dietetic articles. *Nutr J.* 2010;9:30.
5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402:656---60.
6. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407:908---13.
7. Van der Pal F, Van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome: is maintenance treatment a necessity? *BJU Int.* 2006;97:547---50.
8. Boyle DJ, Prosser K, Allison ME, Williams NS, Chan CL. Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of urge fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:432---7.
9. Lopez-Delgado A, Arroyo A, Ruiz-Tovar J, Alcaide MJ, Díez M, Moya P, et al. Effect on anal pressure of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2014;16:533---7.
10. Ruiz-Tovar J, Oller I, Díez M, Zubiaga L, Arroyo A, Calpena R. Percutaneous electrical neurostimulation of dermatome T6 for appetite reduction and weight loss in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2014;24:205---11.
11. Pereira E, Foster A. Appetite suppression and weight loss incidental to spinal cord stimulation for pain relief. *Obes Surg.* 2007;17:1272---4.
12. Wang J, Song J, Hou X, Liu J, Chen JD. Effects of cutaneous gastric electrical stimulation on gastric emptying and postprandial satiety and fullness in lean and obese subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:335---9.

13. Yin J, Ouyang H, Wang Z, Chen D. Cutaneous gastric electrical stimulation alters gastric motility in dogs: new option for gastric electrical stimulation? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:149---54.
14. Abell TL, Minocha A, Abidi N. Looking to the future: Electrical stimulation for obesity. *Am J Med Sci.* 2006;331:226---32.
15. Lemanu DP, Srinivasa S, Singh PP, Hill AG, MacCormick AD. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Its place in bariatric surgery for the severely obese patient. *N Z Med J.* 2012;125:41---9.
16. Chen J. Mechanisms of action of the implantable gastric stimulator for obesity. *Obes Surg.* 2004;14 Suppl 1:S28---32.
17. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Smith W. Percutaneous electrical neurostimulation of dermatome T6 for short-term weight loss in overweight and obese patients: Effect on ghrelin levels, glucose, lipid and hormonal profile. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27:241---7.
18. Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Effect of pectoral electrostimulation on reduction of mammary ptosis after bariatric surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26:459---64.

### **I. BIBLIOGRAFIA ZOTERO:**

1. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, & Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Abr;(2): CD003641.
2. Farrell TM, Haggerty SP, Overby DW, Kohn GP, Richardson WS, & Fanelli RD. Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: an evidence-based review. *Surg Endosc*. 2009 May; 23(5): 930-49.
3. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun; 89(6): 2583-9.
4. Sullivan PW, Ghushchyan VH, & Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2008 Oct; 17(8): 1063-71.
5. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, & Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008 Dic; 207(6): 928-34.
6. Ford ES, & Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov; 93(11 Suppl 1): S1-8.
7. Martin Duce A, Diez del Val I. Cirugía de la obesidad mórbida. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Aran juez, Madrid; 2007.
8. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean APH, et al. Surgery Decreases Long-term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. *Ann Surg*. 2004 Sep; 240(3): 416-24.
9. Kolotkin RL, Crosby RD, Gress RE, Hunt SC, & Adams TD. Two-Year Changes in Health-Related Quality of Life in Gastric Bypass Patients Compared to Two Severely Obese Groups. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2009; 5(2): 250-6.
10. Batsis JohnA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery For Obesity. *Am J Cardiol*. 2008 Oct; 102(7): 930-7.
11. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2004 Ago; 17(4): 317-35.

12. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3): 781-7.
13. Solomon H, Liu GY, Alami R, Morton J, & Curet MJ. Benefits to patients choosing preoperative weight loss in gastric bypass surgery: new results of a randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2009 Feb; 208(2): 241-5.
14. Sjöström L, Lindroos A-K, 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 Dic; 351(26): 2683-93.
15. Buchwald H, Estok R, Fahrbach 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 Mar; 122(3): 248-256.e5.
16. Buchwald, H. Buchwald H. BUCHWALD'S ATLAS OF METABOLIC & BARIATRIC SURGICAL TECHNIQUES AND PROCEDURES. New York, Elsevier 2011. ISBN 9781416031062. *Elsevier*.
17. Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT. Bariatric surgery for morbid obesity. A cure for metabolic syndrome? *Med Clin North Am*. 2007; 91(6): 1255-71.
18. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb; 179(3): 228-34.
19. De Freitas AC, Campos AC, Coelho JC. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2008; 11(3): 267-73.
20. Mather AA, Cox BJ, Enns MW, & Sareen J. Associations between body weight and personality disorders in a nationally representative sample. *Psychosom Med*. 2008 Nov; 70(9): 1012-9.
21. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, & von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul; 114(1): 121-7.
22. Tan WJM, & Wong TKM. Demographic profile, clinical characteristics, motivations and weight loss outcomes of patients in a nonsurgical weight management programme. *Singapore Med J*. 2014 Mar; 55(3): 150-4.
23. Zamora Navarro S, & Pérez-Llamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: impact on the problems of obesity. *Nutr Hosp*. 2013 Sep; 28 Suppl 5: 81-8.
24. Wing RR, & Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(1 Suppl): 222S-225S.

25. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, & Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr.* 1997 Ago; 66(2): 239-46.
26. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1992 Jun; 16(6): 397-415.
27. Blackburn GL, & Read JL. Benefits of reducing--revisited. *Postgrad Med J.* 1984; 60 Suppl 3: 13-8.
28. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Bellido D, de la Torre ML, Formiguera X, et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. *Public Health Nutr.* 2007 Oct; 10(10A): 1187-93.
29. Darnton-Hill I, Nishida C, & James WPT. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr.* 2004 Feb; 7(1A): 101-21.
30. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Ago; 335(9): 609-16.
31. Halford JC. Pharmacology of appetite suppression: implication for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets.* 2001 Dic; 2(4): 353-70.
32. Araújo-Vilar D, Guillín- Amarelle C, Sánchez- Iglesias S et al. Mesa Redonda: Avances en el conocimiento de la leptina. Uso terapéutico de la leptina recombinante humana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5(Suppl): 27-42.
33. Hogan RB, Johnston JH, Long BW, Sones JQ, Hinton LA, Bunge J, et al. A double-blind, randomized, sham-controlled trial of the gastric bubble for obesity. *Gastrointest Endosc.* 1989 Oct; 35(5): 381-5.
34. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN, & Veldhuyzen-Offermans EA. Intra-gastric balloon in the treatment of super-morbid obesity. Double-blind, sham-controlled, crossover evaluation of 500-milliliter balloon. *Gastroenterology.* 1990 Ago; 99(2): 362-9.
35. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górská M, et al. The effect of intra-gastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5): 1644-9.
36. Miller LS, Szych GA, Kantor SB, Bromer MQ, Knight LC, Maurer AH, et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul; 97(7): 1653-60.

37. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, Mathis C, & Pasricha PJ. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27(10): 2341-7.
38. Tolone S, Limongelli P, del Genio G, Bruscianno L, Russo A, Cipriano L, et al. Recent trends in endoscopic management of achalasia. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Sep; 6(9): 407-14.
39. 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 Jun; 14(6): 829-34.
40. Coskun H, Duran Y, Dilege E, Mihmanli M, Seymen H, & Demirkol MO. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg*. 2005 Sep; 15(8): 1137-43.
41. García-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martínez JA, Villarreal I, & Maldonado H. Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. *Datarevues03998320002908-9789* [Internet]. 2008 Abr [citado 2019 Ene 16]; Disponible en: <https://www.em-consulte.com/en/article/156118>
42. Mittermair R, Keller C, & Geibel J. Intra-gastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity. *Obes Surg*. 2007 Jun; 17(6): 732-6.
43. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg*. 2008 Abr; 18(4): 401-7.
44. Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Ciocchi R, Scalercio V, Noya G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg*. 2013 Oct; 9(5): 816-29.
45. Kuzmak LI. A preliminary report on silicone gastric banding for obesity. *Clin Nutr* 1986;5(suppl):73-77. 1986; 5(suppl): 73-77.
46. Blanco-Engert R, Weiner S, Pomhoff I, Matkowitz R, & Weiner RA. Outcome after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding, Using the Lap-Band® and the Heliogast® Band: A Prospective Randomized Study. *Obes Surg*. 2003 Oct; 13(5): 776-9.
47. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 May; 144(9): 625-33.
48. Fedonidis C, Alexakis N, Koliou X, Asimaki O, Tsimonaki E, & Mangoura D. Long-term changes in the ghrelin-CB1R axis associated with the maintenance of lower body weight after sleeve gastrectomy. *Nutr Diabetes*. 2014 Jul; 4(7): e127.

49. Cigaina V. Gastric pacing as therapy for morbid obesity: preliminary results. *Obes Surg.* 2002 Abr; 12 Suppl 1: 12S-16S.
50. Hasler WL. Methods of gastric electrical stimulation and pacing: a review of their benefits and mechanisms of action in gastroparesis and obesity. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2009 Mar; 21(3): 229-43.
51. Salvi PF, Brescia A, Cosenza UM et al. Gastric pacing to treat morbid obesity: two years experience in four patients. *Ann Ital Chir.* 2009; 80(1): 25-8.
52. Brody F, Chand B, Brodsky J et al. Laparoscopic revision of gastric pacing wires. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004; 14(3): 187-189.
53. Cigaina V, & Hirschberg AL. Gastric Pacing for Morbid Obesity: Plasma Levels of Gastrointestinal Peptides and Leptin. *Obes Res.* 2003 Dic; 11(12): 1456-62.
54. Aronne LJ, Waitman JA. Gastric pacing is not enough: additional measures for an effective obesity treatment program. *Obes Surg.* 2004; 14((Suppl 1)): 23-27.
55. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004 Oct; 292(14): 1724-37.
56. Yao S-K, Ke M-Y, Wang Z-F, Xu D-B, & Zhang Y-L. Visceral response to acute retrograde gastric electrical stimulation in healthy human. *World J Gastroenterol WJG.* 2005 Ago; 11(29): 4541-6.
57. Chen J. Mechanisms of action of the implantable gastric stimulator for obesity. *Obes Surg.* 2004 Sep; 14 Suppl 1: S28-32.
58. De Luca M, Segato G, Busetto L, Favretti F, Aigner F, Weiss H, et al. Progress in implantable gastric stimulation: summary of results of the European multi-center study. *Obes Surg.* 2004 Sep; 14 Suppl 1: S33-39.
59. Nakamura M, Sakurai T, Tsujimoto Y, & Tada Y. [Transcutaneous electrical stimulation for the control of frequency and urge incontinence]. *Hinyokika Kyo.* 1983 Sep; 29(9): 1053-9.
60. Zbar AP. Sacral neuromodulation and peripheral nerve stimulation in patients with anal incontinence: an overview of techniques, complications and troubleshooting. *Gastroenterol Rep.* 2014 May; 2(2): 112-20.
61. Shafik A, Ahmed I, El-Sibai O, & Mostafa RM. Percutaneous peripheral neuromodulation in the treatment of fecal incontinence. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2003 Abr; 35(2): 103-7.

62. Findlay JM, Yeung JMC, Robinson R, Greaves H, & Maxwell-Armstrong C. Peripheral neuromodulation via posterior tibial nerve stimulation - a potential treatment for faecal incontinence? *Ann R Coll Surg Engl.* 2010 Jul; 92(5): 385-90.
63. van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JPFA, Debruyne FMJ, & Bemelmans BLH. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int.* 2006 Mar; 97(3): 547-50.
64. Boyle DJ, Prosser K, Allison ME, Williams NS, & Chan CLH. Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of urge fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2010 Abr; 53(4): 432-7.
65. López-Delgado A, Arroyo A, Ruiz-Tovar J, Alcaide MJ, Diez M, Moya P, et al. Effect on anal pressure of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2014 Jul; 16(7): 533-7.
66. Hsieh R-L, & Lee W-C. One-shot percutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous electrical nerve stimulation for low back pain: comparison of therapeutic effects. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Nov; 81(11): 838-43.
67. Pereira E, & Foster A. Appetite suppression and weight loss incidental to spinal cord stimulation for pain relief. *Obes Surg.* 2007 Sep; 17(9): 1272-4.
68. Wang J, Song J, Hou X, Liu J, & Chen JDZ. Effects of cutaneous gastric electrical stimulation on gastric emptying and postprandial satiety and fullness in lean and obese subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Jun; 44(5): 335-9.
69. Yin J, Ouyang H, Wang Z, & Chen JD. Cutaneous gastric electrical stimulation alters gastric motility in dogs: New option for gastric electrical stimulation? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Ene; 24(1): 149-54.
70. Abell TL, Minocha A, & Abidi N. Looking to the future: electrical stimulation for obesity. *Am J Med Sci.* 2006 Abr; 331(4): 226-32.
71. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, & Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999 Dic; 402(6762): 656-60.
72. Tschöp M, Smiley DL, & Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000 Oct; 407(6806): 908-13.
73. Arellanes-Licea E, & Díaz-Muñoz M. Ritmicidad biológica de la secreción de ghrelina, GH e IGF-1, y su regulación por la alimentación. (2012): 14.

74. Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Papel de la Ghrelina en la fisiopatología del comportamiento alimentario. *ResearchGate*. 2004; 48(2): 11-7.
75. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001 Feb; 120(2): 337-45.
76. Ruiz-Tovar J, Oller I, Diez M, Zubiaga L, Arroyo A, & Calpena R. Percutaneous electrical neurostimulation of dermatome T6 for appetite reduction and weight loss in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2014 Feb; 24(2): 205-11.
77. Thin NN, Taylor SJC, Bremner SA, Emmanuel AV, Hounsome N, Williams NS, et al. Randomized clinical trial of sacral versus percutaneous tibial nerve stimulation in patients with faecal incontinence. *Br J Surg*. 2015 Mar; 102(4): 349-58.
78. Ruiz-Tovar, Jaime, Llaveró, Carolina, & Smith, Walter. Percutaneous Electrical Neurostimulation of Dermatome T6 for Short-term Weight Loss in Overweight and Obese Patients: Effect on Ghrelin Levels, Glucose, Lipid, and Hormonal Profile. *Surg Laparosc Endosc Percutan*. 2017 Ago; 27(4): 241-7.
79. Ruiz-Tovar J, & Llaveró C. Long-term Effect of Percutaneous Electrical Neurostimulation of Dermatome T6 for Appetite Reduction and Weight Loss in Obese Patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016 Jun; 26(3): 212-5.
80. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Ortega I et al. Percutaneous electric neurostimulation of dermatome T7 improves glycemic profile in obese and type 2 diabetic patients. *Cir Esp*. 2015; 93(3): 460-5.
81. Lucidi P, Rossetti P, Porcellati F, Pampanelli S, Candeloro P, Andreoli AM, et al. Mechanisms of insulin resistance after insulin-induced hypoglycemia in humans: the role of lipolysis. *Diabetes*. 2010 Jun; 59(6): 1349-57.
82. Dezaki K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism. *Endocr Dev*. 2013; 25: 135-43.
83. Ruiz-Tovar J, Oller I, Tomas A, Llaveró C, Arroyo A, Calero A, et al. Midterm impact of sleeve gastrectomy, calibrated with a 50-Fr bougie, on weight loss, glucose homeostasis, lipid profiles, and comorbidities in morbidly obese patients. *Am Surg*. 2012 Sep; 78(9): 969-74.
84. Ruiz-Tovar J, Zubiaga L, Llaveró C, Diez M, Arroyo A, & Calpena R. Serum cholesterol by morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy and additional physical activity. *Obes Surg*. 2014 Mar; 24(3): 385-9.
85. Ruiz-Tovar J, Oller I, Galindo I, Llaveró C, Arroyo A, Calero A, et al. Change in levels of C-reactive protein (CRP) and serum cortisol in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013 Jun; 23(6): 764-9.

86. Lemanu DP, Srinivasa S, Singh PP, Hill AG, & MacCormick AD. Laparoscopic sleeve gastrectomy: its place in bariatric surgery for the severely obese patient. *N Z Med J.* 2012 Ago; 125(1359): 41-9.
87. Monga AK, Tracey MR, & Subbaroyan J. A systematic review of clinical studies of electrical stimulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecology J.* 2012 Ago; 23(8): 993-1005.
88. Findlay JM, & Maxwell-Armstrong C. Posterior tibial nerve stimulation and faecal incontinence: a review. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Mar; 26(3): 265-73.

