

Trabajo Fin de Máster

Revisión sistemática cualitativa: Efectividad del
Trasplante de Microbiota Fecal (TMF) como
tratamiento de la obesidad y resistencia a la insulina.

Systematic qualitative review: Effectiveness of Fecal
Microbiota Transplantation (FMT) as a treatment of
obesity and insulin resistance.

Autor/es

Marta Escriche Navas

Director/es

M^a Rosario Pérez / Javier Santabárbara

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza
Máster en Salud Pública 2016-2017

INDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	6
1.1 Introducción.....	6
1.2 Objetivos	6
1.3 Metodología.....	6
1.4 Resultados	6
1.5 Conclusiones.....	6
1.6 Palabras clave	7
2. JUSTIFICACIÓN	8
3. INTRODUCCIÓN	9
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	17
5. METODOLOGÍA.....	18
5.1 Tipo de estudio	18
5.2 Formulación del problema	18
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	19
5.4 Identificación de fuentes de información y estrategia de búsqueda ...	20
5.5 Selección y clasificación de los estudios	21
5.6 Referencia bibliográfica y gestor bibliográfico	22
5.7 Cronograma	23
6. RESULTADOS.....	23
7. DISCUSIÓN	28
8. CONCLUSIONES.....	32
9. LIMITACIONES	32
10. BLIBIOGRAFIA	33
11. ANEXO: tablas de lectura crítica.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AMA: American Medical Association.

DM 2: Diabetes Mellitus 2.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

IMC: Índice de masa corporal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSTEBA: Servicio Vasco de Evaluación De Tecnologías Sanitarias.

p-GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1.

RYGB: Bypass Gástrico de Roux-en-Y.

TMF: Trasplante de microbiota fecal.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no podría haberse realizado sin los conocimientos adquiridos en el presente Máster.

La realización del presente trabajo final del Máster es fruto de las orientaciones, sugerencias y estímulo de mi directora, compañera y amiga M^a Rosario Pérez, quien me ha conducido durante estos meses con un talante abierto y generoso, mostrando en cada momento una inmejorable disposición ante las dudas que durante la realización del mismo me surgieron, aportando valiosas observaciones que en todo momento guiaron esta investigación.

De la misma manera, mi co-director Javier Santabárbara, me ha guiado y estimulado a esforzarme en la realización de este proyecto, sus orientaciones y su ayuda me han servido de guía en este camino.

Y, por supuesto agradecer a mi marido Jorge y mi hija Candela, que supieron respetar durante este tiempo mis horas de trabajo y me apoyaron con paciencia.

No olvidar a mis amigas y compañeras de Máster, gran apoyo en este camino, gracias a todas, en especial a Salomé. Espero que sigamos empezando caminos juntas.

1.- RESUMEN

1.1. Introducción

La obesidad es un problema generalizado hoy en día que favorece la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus. Además, se asocia con cambios en la microbiota intestinal que influye en el metabolismo energético. Por ello, se plantean dos opciones terapéuticas que consiguen cambios en la microbiota intestinal y mejoran la sensibilidad insulínica que son el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF), tratamiento más novedoso, y la cirugía bariátrica.

1.2. Objetivos

Comparar si el TMF es más efectivo que la cirugía bariátrica para corregir la obesidad y la resistencia a la insulina.

1.3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de las investigaciones originales existentes sobre ambos tratamientos; TMF y cirugía bariátrica y los resultados obtenidos frente a la obesidad y sensibilidad a la insulina.

1.4. Resultados

Ambos tratamientos mejoran la sensibilidad a la insulina. En el caso de la obesidad, la cirugía bariátrica obtiene mejores resultados en cuanto a rapidez. Para poder postular al TMF como tratamiento eficaz es necesario un mayor análisis científico.

1.5. Conclusiones

La cirugía bariátrica, al ser un tratamiento más convencional, cuenta con mayor cantidad de estudios que la avalan. El TMF tiene menos efectos secundarios y un menor coste, por lo que es necesario una mayor dedicación

investigadora sobre el tratamiento para poder ofrecerlo como alternativa.

1.6. Palabras clave

- Trasplante de microbiota fecal.
- Cirugía bariátrica.
- Obesidad.
- Sensibilidad a la insulina.

1.- ABSTRACT

1.1. Introduction

Nowadays, obesity is a widespread pathology, which increases the likelihood of diabetes and is associated with changes in intestinal microbiota which affects energetic metabolism. Both, Fecal Microbiota Transplantation (FMT), and Bariatric Surgery get changes in intestinal microbiota and improve insulin sensitivity.

1.2. Objectives

The main purpose is to compare FMT and Bariatric Surgery in order to find which is more effective to improve obesity and insulin resistance.

1.3. Methodology

A systematic review of existing original research on both treatments, FMT and Bariatric Surgery and outcomes of these against obesity and insulin sensitivity.

1.4. Results.

Both treatments improve sensitivity to insulin, in the case of obesity, Bariatric Surgery gets results faster. More scientific evidences are required to be able to apply to the FMT as an effective treatment.

1.5. Conclusions.

Bariatric Surgery is a conventional treatment and has more studies. TMF has fewer side effects and less cost, so more research on treatment is required to be able to offer it as an effective alternative.

1.7. Key words

- Transplantation of fecal microbiota.
- Bariatric Surgery.
- Obesity.
- Insuline sensibility.

2.- JUSTIFICACIÓN

El aumento de la obesidad a nivel mundial es evidente, ello conlleva el desarrollo de múltiples patologías, entre las que se encuentran la resistencia a la insulina. Tras los resultados de pérdida de peso obtenidos con medidas higieno-dietéticas, se plantean alternativas terapéuticas como son la cirugía bariátrica y el trasplante de microbiota fecal (TMF).

La cirugía bariátrica es, hoy en día, un tratamiento muy utilizado para la obesidad. Se ha comprobado que además de la reducción de peso, también se

consigue un cambio en la microbiota intestinal (de gran influencia en los procesos metabólicos), y además, aumenta la sensibilidad a la insulina.

Actualmente, TMF es utilizado en la mayoría de los casos para tratar la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Dado su bajo coste, eficacia y pocas reacciones adversas del mismo, lo presentan como alternativa terapéutica para muchas enfermedades, entre ellas la obesidad y la resistencia a la insulina.

Es por todo lo anterior, por lo que se hace imprescindible que se revise de forma rigurosa la evidencia existente de ambas medidas terapéuticas y comparar los resultados obtenidos.

3.- INTRODUCCION

3.1. Obesidad y epidemiología.

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial que puede contribuir a cambios en la homeostasis metabólica (1). Representa un problema de salud cuya incidencia ha aumentado en países industrializados y en vías de desarrollo (2). En todo el mundo, más de medio billón de adultos son ahora obesos (Índice de Masa Corporal: $\text{masa}/\text{estatura}^2$; $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (3).

Recientemente, la American Medical Association (AMA) ha clasificado la obesidad como una enfermedad epidémica en Estados Unidos y que va en aumento significativo en el resto del mundo (4). Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aportado datos de mortalidad por obesidad o sobrepeso de 2,8 millones de personas/año (5).

La obesidad surge de la compleja interacción entre genes y factores medioambientales como: dieta, componentes de alimentos y/o estilo de vida y

el resultado del desequilibrio entre ingesta de energía y el gasto, con aumento excesivo de la grasa corporal. La obesidad se asocia con hipertensión arterial (HTA), hiperlipidemia, hígado graso, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y un estado de inflamación sistémica crónica (4). Hay evidencia creciente que la microbiota intestinal y su genoma bacteriano afectan a la adquisición de nutrientes, regulación de la energía y almacenamiento de grasa. Pudiendo contribuir al desarrollo de la obesidad y enfermedades metabólicas asociadas.

Tabla 1 Clasificación del Índice de Masa Corporal de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO).

Tabla 1. Clasificación del Índice de Masa Corporal

IMC (kg/m²)	Estado corporal
< 20	Delgadez
20 – 25	Peso normal
25 – 30	Exceso de peso
30 – 40	Obesidad moderada
> 40	Obesidad mórbida

Fuente: modificada de SEEDO, 2000

Pese al esfuerzo individual, colectivo y gubernamental para frenar la obesidad, ésta sigue siendo una enfermedad prevalente en todo el mundo. Por lo que, esta revisión pretende aportar información sobre el TMF y si este tratamiento es efectivo ante la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

La manipulación de la microbiota intestinal se remonta a la época Imperial China. En el siglo XX, se han encontrado referencias de la Segunda Guerra Mundial. La primera publicación relevante en la Medicina Moderna se

encontró hace casi sesenta años, cuya autoría fue Eiseman y colaboradores en el tratamiento de colitis fulminante por *Clostridium difficile* (2).

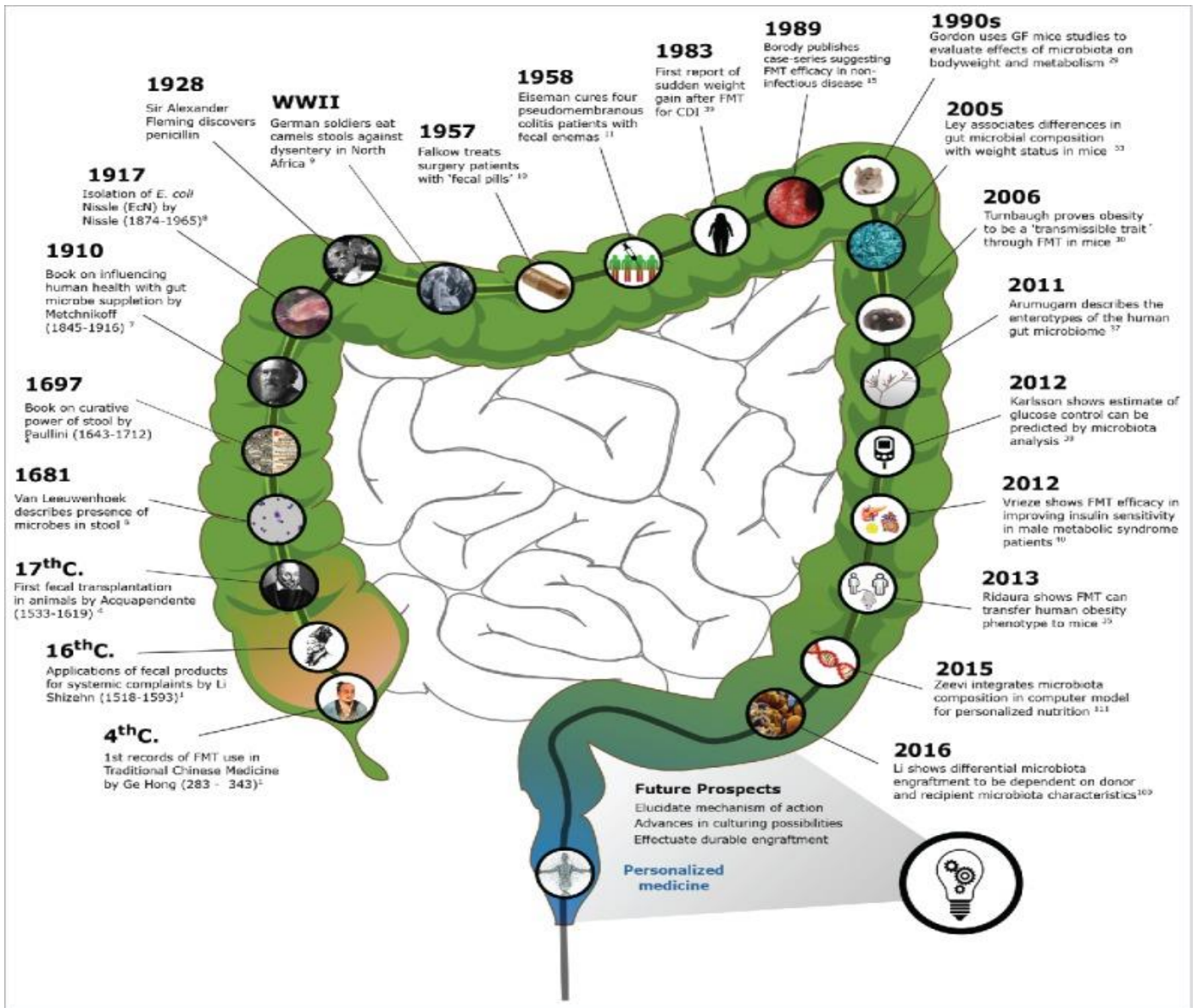


Ilustración 1: Cronología; Principales contribuciones al desarrollo y la investigación del TMF, tomado de: P. F. de Groot, M. N. Frissen, N. C. de Clercq, M. Nieuwdorp. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* Vol. 8, Iss. 3, 2017.

3.2. Microbiota fecal y su relación con la obesidad y la sensibilidad a la insulina

El término microbioma se refiere al número total de microorganismos y su material genético y se utiliza en contraposición al término microbiota, que se define como la población microbiana presente en los diferentes ecosistemas del cuerpo (bacterias, bacteriófagos, hongos e incluso virus) que viven de forma fisiológica en las superficies de nuestro organismo y sus diferentes tractos (respiratorio superior, digestivo, genitourinario, piel y otras mucosas) (2). De todas estas localizaciones, el tracto gastrointestinal es el reservorio más complejo, suponiendo una cifra, que se calcula diez veces superior al número de células del cuerpo humano, constituyendo el colon, la región donde encontramos la mayor densidad y variedad de microorganismos (10¹² células / mililitro) (6).

En términos de composición bacteriana, en la microbiota de un individuo sano existe una importante diversidad microbiana. La microbiota intestinal representa 1kg de peso de nuestro cuerpo: *Firmicutes* (Gram positivo), *Bacteroidetes* (Gram negativo) y *Actinobacteria* (Gram positivo), estos tres grupos suponen el 90 % de todas las bacterias en adulto (7).

Las funciones de la microbiota intestinal son: fermentación de los componentes alimentarios indigestos, síntesis de vitaminas y otros micronutrientes esenciales, metabolismo de toxinas dietarias y carcinógenas, conversión del colesterol y ácidos biliares, asegurar la maduración del sistema autoinmune, influencia en el crecimiento y diferenciación de los enterocitos, regulación de la angiogénesis intestinal y protección contra patógenos entéricos (8) (9).

La microbiota parece ser factor influyente para mantener el equilibrio energético ya que guarda relación con numerosas enfermedades. La manipulación de la microbiota intestinal puede ser una estrategia interesante

para el control de pacientes obesos, diabéticos o con síndrome metabólico. La inflamación crónica inducida por la obesidad es un componente clave en la patogénesis de la resistencia a la insulina. Es un rasgo característico de la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una de las principales características del síndrome metabólico.

En la obesidad, los adipocitos hipertróficos son fuentes de citoquinas proinflamatorias que comprometen la señalización de la insulina por múltiples mecanismos (10). Se produce una inadecuada captación de glucosa dependiente de la insulina por parte de los tejidos, en especial del hígado, músculo y tejido adiposo (11). Esto provoca una situación mantenida de altos niveles de insulina en sangre (hiperinsulinemia) debido a la sobreproducción pancreática como mecanismo para el control de la glucemia, favoreciendo así la obesidad abdominal.

Los estudios en ratones han comprobado que aquellos que son obesos tienen una reducción del 50 % en la cantidad de *Bacteroidetes* y un aumento proporcional de *Firmicutes*, en comparación con los ratones magros. Una proporción similar se ha visto en los seres humanos, habiéndose observado que la relación entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* disminuye con la pérdida de peso y después de la cirugía bariátrica. Se ha demostrado que los trasplantes fecales de ratones obesos a ratones magros libres de gérmenes favorecieron la obesidad. En humanos, los pacientes con obesidad poseen una microbiota diferente a la de pacientes no obesos, lo que corrobora la relación vista en ratones, entre microbiota y obesidad (12) (13).

3.3. Cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica son aquellos procedimientos utilizados para tratar la obesidad y disminuir peso corporal, como alternativa a las medidas no

quirúrgicas (14).

Tras la cirugía bariátrica, se produce un cambio en el microbioma intestinal, principalmente en los tres primeros meses post cirugía, y estos cambios se mantienen tras un año. Además, el metabolismo de los individuos mejora notablemente y se hayan cambios significativos en las glucemias en ayunas, el IMC, aumenta la diversidad microbiana, etc. (15).

El objetivo de la cirugía bariátrica es disminuir el aporte energético y formación de grasa corporal. Así como estimular el consumo de la formada bajo dos principios: la restricción o reducción de alimentos ingeridos (regulando la ingesta y apetito) y la modificación de la absorción de los mismos. Además, pretende prevenir la morbimortalidad, disminuyendo la comorbilidad asociada y mejorando la calidad de vida. Las principales indicaciones para esta técnica son: obesidad mórbida (clase III) o clase II con IMC > 35kg/m², y presencia de complicaciones (16).

Dentro de los diferentes procedimientos quirúrgicos, el bypass-gástrico de Roux-en-Y (RYGB) es una técnica restrictiva y malabsortiva, que causan cambios en la anatomía y función gastrointestinal, acelerando el tránsito de alimentos y alteración de regulación hormonal (17).

Se ha evaluado la composición de la microbiota intestinal tras RYGB y al menos en ratones, estudios han demostrado que la microbiota es capaz de influir en la pérdida de peso y reducción de la adiposidad (18).

3.4 Trasplante de microbiota fecal

La última opción terapéutica es TMF que consiste en la introducción de una solución de materia fecal debidamente procesada procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otro individuo con el fin de

manipular las características de la microbiota del receptor (19).

Los tipos de donante pueden ser familiares del paciente o individuos sanos sin relación con el receptor (20). El cribado del donante antes del TMF es similar al requerido para un trasplante de órganos añadiendo un análisis exhaustivo en el de las heces del donante.

La mayoría de protocolos utilizan heces frescas conservadas en neveras. Se recomienda que el tiempo transcurrido entre donación e infusión sea inferior a 24 horas y preferiblemente inferior a 6 horas (21).

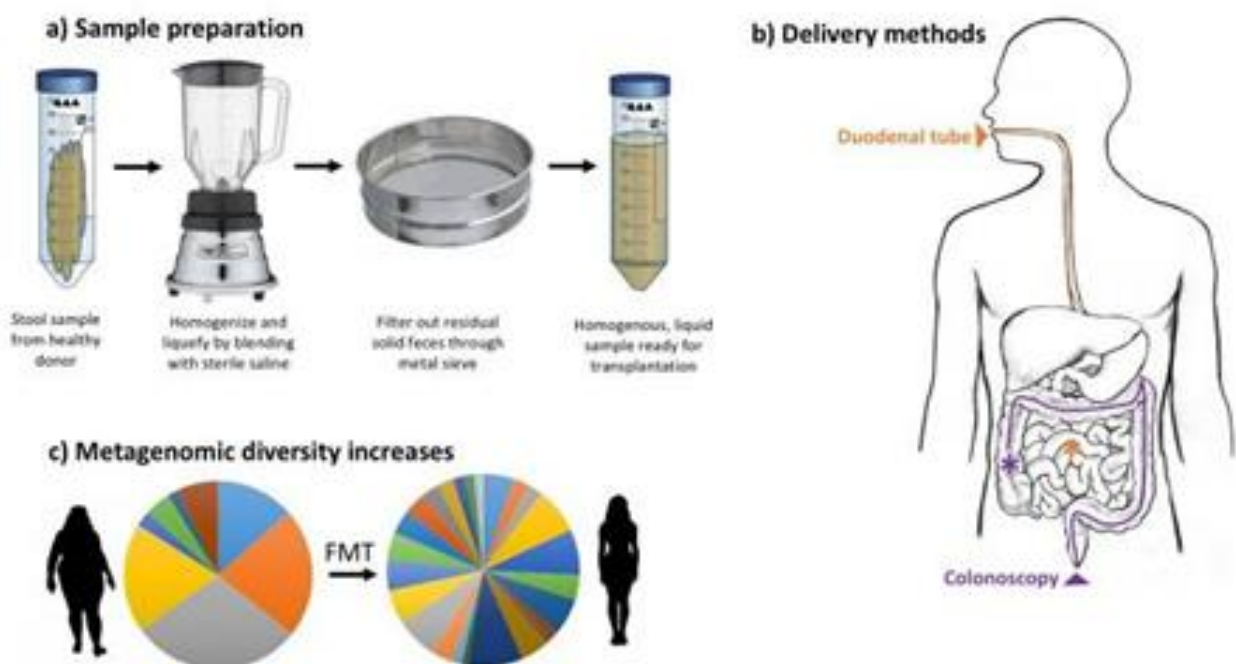


Ilustración 2: Esquema de Trasplante Fecal Microbiota. Tomado de: Marotz CL A. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2016; 89:383-388.

El TMF se ha utilizado con éxito para tratar la infección por *Clostridium difficile*, sobre todo, en pacientes con enfermedad recurrente que no responde adecuadamente al tratamiento clásico con vancomicina (22). También ha sido utilizado en pacientes con colitis ulcerosa, con resultados exitosos, por lo que podría ser considerado como primera opción antes de la cirugía e incluso más seguro que el tratamiento inmunosupresor (23).

Sin embargo, la microbiota del intestino está implicada en varias funciones metabólicas y debido a su intervención en ellas, los cambios microbianos en el intestino se han propuesto como posible causa de la obesidad. Desde el éxito del TMF en la infección por *Clostridium difficile*, su aplicación se ha extendido a otras enfermedades intestinales y a partir de ahí, se ha abierto un nuevo camino para su empleo en obesidad, diabetes u otras enfermedades cardiovasculares. En algunas publicaciones, pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico, que recibieron un TMF de donantes delgados mejoraron la sensibilidad periférica a la insulina, aumentaron su diversidad microbiana intestinal y también las bacterias productoras de butirato (ácido graso de cadena corta) que ejerce un efecto trófico sobre la mucosa, constituye la principal fuente de energía para los enterocitos y regula el crecimiento y/o diferenciación celular. También se le ha atribuido efectos anti-inflamatorios y anticarcinogénicos aunque su efectividad in vivo se desconoce. (24).

El TMF ha demostrado su eficacia en pacientes obesos pero debido a la alta interindividualidad del microbioma fecal entre personas, quedaba pendiente estudiar si tras el trasplante, estos cambios eran permanentes o se volvía a la situación inicial (25).

En un ensayo controlado en el que a un grupo de receptores se les trasplantó microbiota intestinal de un donante delgado o de donación autóloga (sus propias heces) (según asignación), se concluyó que mejoraron

significativamente el grupo que recibió microbiota de donante delgado. Los datos apuntaron al papel regulador del butirato y a que la mayor diversidad de microbiota intestinal contribuye a una mejora en la sensibilidad a la insulina (26). Esto plantea nuevos estudios en el tratamiento de la obesidad.

Pese a que los resultados positivos en otras enfermedades apoyan su uso en la obesidad y el síndrome metabólico (27), para ello son necesarios más estudios para postular al TMF como solución definitiva ante la obesidad.

Además, se ha de tener en cuenta, que el reclutamiento de donantes fecales para el TMF es desafiante. Sólo un pequeño porcentaje de los voluntarios en última instancia sirven como donantes y muchos no pudieron o no estuvieron dispuestos a cumplir con los requisitos de compromiso del donante (28).

4.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general:

- ✚ Evaluar el conocimiento actual sobre TMF y cirugía bariátrica y su repercusión en la obesidad y en la resistencia a la insulina.

Objetivos específicos:

- ✚ Identificación del tratamiento idóneo para tratar obesidad.
- ✚ Reconocer el tratamiento más adecuado para disminuir la resistencia a la insulina.
- ✚ Determinar el tratamiento que produce menos reacciones adversas.

5.- METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática cualitativa para describir los estudios originales primarios, a partir de los cuales se pretende responder nuestra pregunta de investigación.

Los artículos originales por revisar debían ser referentes al TMF y a la cirugía bariátrica. Como fuente principal de esta revisión se utilizaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Sin embargo, ante la dificultad para encontrar suficientes ECA sobre el TMF también analizamos estudios observacionales.

5.2. Formulación del problema y elaboración de la pregunta de investigación

Para responder al objetivo del estudio se formuló una pregunta de investigación siguiendo la metodología PICO:

P, es la población a estudio que en nuestro caso son pacientes obesos y diabéticos.

I, es la intervención, la realización de una síntesis sobre la mejor evidencia disponible de ambos tratamientos (TMF y cirugía bariátrica).

C, la comparación alternativa, en este caso, comparación del TMF con la cirugía bariátrica.

O, “outcomes” resultados, mejora de la sensibilidad de la insulina y reducción de obesidad con TMF frente a la cirugía bariátrica.

La pregunta que se formula es: **¿El TMF es más efectivo que la cirugía bariátrica en pacientes obesos y diabéticos para mejorar la sensibilidad a la insulina?**

5.3. Criterios de inclusión y exclusión:

Respecto al documento:

- Año de publicación: 2012 a 2017.
- Idioma: inglés y español.
- Ámbito geográfico: mundial.
- Disponibilidad: gratuita o con acceso mediante suscripción gratuita a los distintos portales o web.

Respecto al contenido del artículo:

- Fueron incluidos los siguientes tipos de estudio: ECA y estudios observacionales (estudios de cohortes y prevalencia).
- Guías de práctica clínica y publicaciones gubernamentales.
- Tratamiento: TMF o la cirugía bariátrica.

5.4. Identificación de fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos biomédica PubMed (Medline) y en literatura gris (Google Academic) entre mayo y agosto de 2017, aplicando los criterios de inclusión-exclusión enumerados en el apartado anterior.

Fueron utilizados los descriptores específicos de la base de datos (MeSH y DeCs) para obtener los artículos deseados utilizando un lenguaje controlado y lograr mayor especificidad.

Las palabras clave y combinación de términos utilizados en la búsqueda para definir la intervención (TMF y cirugía bariátrica) y los resultados (pérdida de peso y reducción de la resistencia a la insulina) son los que se muestran en las

tablas 2 y 3:

Tabla 2: ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA TFM.

TÉRMINOS UTILIZADOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS
obesity AND fecal microbiota transplantation	71
obesity AND insulin resistance AND fecal microbiota transplantation	14

Tabla 3: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.

TÉRMINOS UTILIZADOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS
obesity AND diabetes mellitus AND bariatric surgery diabetes AND insulin resistance	517
obesity AND diabetes mellitus AND bariatric surgery diabetes AND insulin resistance Filters: published in the last 5 years	251
obesity AND diabetes mellitus AND bariatric surgery diabetes AND insulin resistance Filters: Clinical Study; published in the last 5 years	36

Estos artículos encontrados los clasificamos mediante búsqueda en PubMed en 5 categorías: todos los artículos, los últimos 5 años, clinical study, clinical trial y observacional study. Filtrando por estos términos, la búsqueda queda de la siguiente manera (tabla 4):

Tabla 4: BÚQUEDA CON LOS 5 FILTROS.

Búsqueda	Artículos	Últimos 5 años	Clinical Study	Clinical Trial	AND insulin resistance
obesity AND fecal microbiota transplantation	71	71	2	1	14
%		100%	2,8%	1,4%	19,7%
Búsqueda	Artículos	Últimos 5 años	Clinical Study	Clinical Trial	Observacional Study
Obesity AND diabetes mellitus AND bariatric surgery diabetes AND insulin resistance	517	251	36	28	8
%		48,5%	14,3%	11,2% (77,8% de 36 art)	3,2%

También fueron incluidos algunos artículos por relevancia de sus autores y por el número de citaciones tan elevado en otras investigaciones. Además, fueron activados sistemas de alerta para la búsqueda actualizada con los nuevos documentos publicados.

Debido a la dificultad a la hora de encontrar una mayor cantidad de artículos sobre el TMF, también se incluyeron revisiones que hablaban del mismo.

5.5. Selección y clasificación de los estudios

Primer filtro: Desde de la información obtenida del título y resumen, los artículos se clasifican como “pertinente” o “no pertinente”, para descartar aquellos que no responden a la pregunta de investigación.

Segundo filtro: Aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Revisando textos completos de aquellos que cumplen los criterios definidos, éstos últimos fueron valorados a través de fichas de lectura crítica, utilizando la plataforma web 2.0 desarrollada por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA). Estas fichas de lectura crítica permiten valorar la calidad de los

estudios clasificándolos en alta, media y baja calidad.

5.6. Referencias bibliográficas y gestor bibliográfico

Se empleó la metodología Vancouver para citar las referencias bibliográficas. Para la gestión y organización de dichas referencias se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

5.7. Cronograma

Al inicio del trabajo se elaboró un cronograma para planificar de manera más eficaz las tareas a realizar (tabla 5).

Tabla 5: CRONOGRAMA DE PLANIFICACIÓN DE TAREAS.

ACTIVIDAD	MARZ.	ABRI.	MAYO.	JUNI.	JULI.	AGOS.	SEPT.
Planteamiento y selección del tema							
Recogida de datos y desarrollo de metodología							
Búsqueda, selección y lectura de artículos							
Análisis de los artículos							
Redactar resultados, discusión e introducción							
Bibliografía y maquetación							
Corrección y preparación de la presentación							P 13

6.- RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica fue dividida en dos partes, una primera hacía referencia al TMF y la otra a la cirugía bariátrica. En ambos casos aplicamos los filtros propuestos y los criterios de inclusión y exclusión para evaluar la utilidad de los mismos. Finalmente, del TMF fueron elegidos 7 artículos y de la cirugía bariátrica 5 artículos. Se muestra a continuación en los flujogramas (ilustraciones 2 y 3).

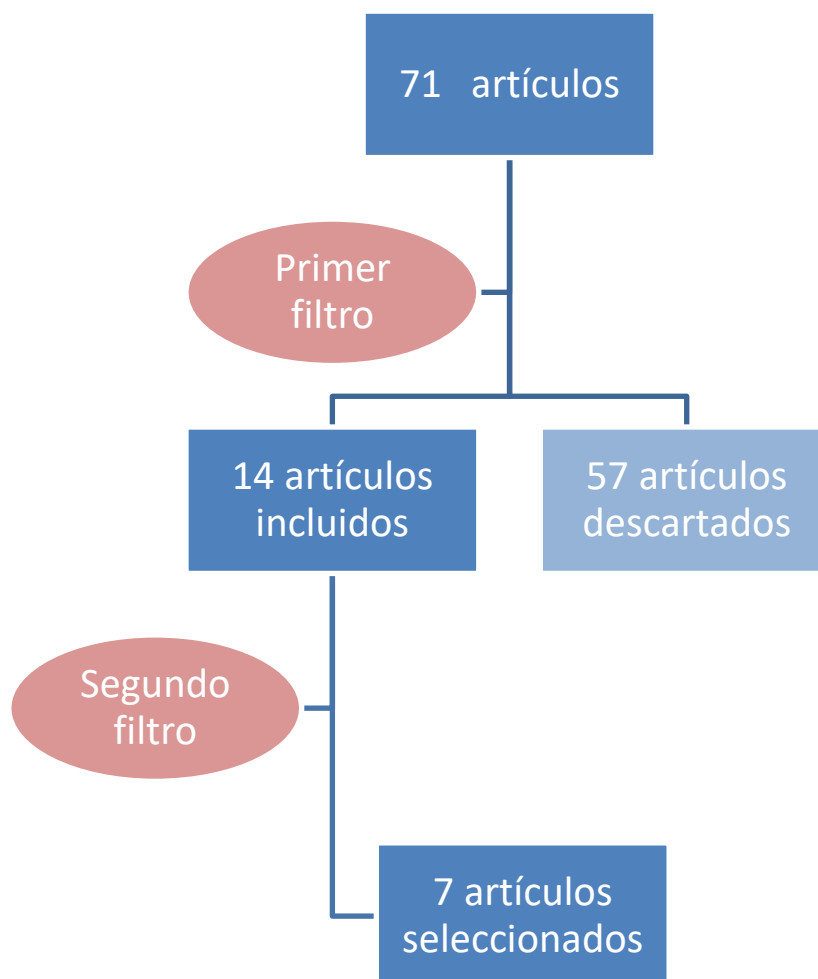


Ilustración 2: Flujograma del TMF

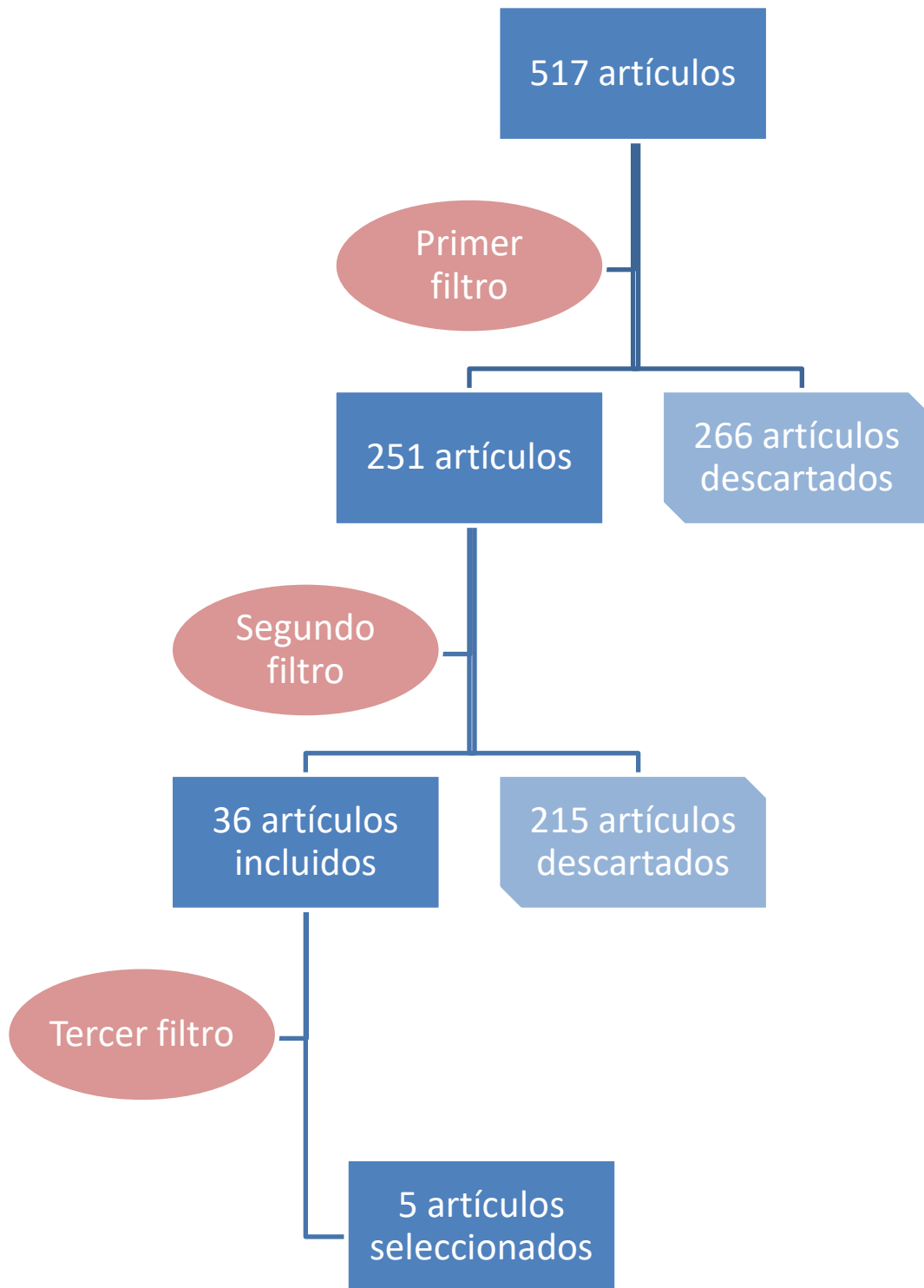


Ilustración 3: Flujograma de Cirugía bariátrica.

Los análisis detallados de todos los estudios incluidos se muestran en las tablas de lectura crítica incluidas en el anexo final.

La evaluación de la calidad de los artículos se realizó con las fichas de lectura crítica OSTEBA, que nos permitió jerarquizar la evidencia científica en los siguientes niveles de calidad: alto, medio o bajo.

El tema central del estudio es averiguar qué tratamiento es más idóneo para hacer frente a la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, por lo que agrupamos los estudios en dos categorías distintas para favorecer la comprensión del mismo. Una categoría hace referencia al TMF y la otra a la cirugía bariátrica, en ambas categorías describimos los resultados encontrados.

TMF y microbiota intestinal:

Vrieze A. (2012), en su ensayo con donantes fecales autólogos (sus propias heces) y donantes delgados encuentra que en el grupo que fue trasplantado con las muestras de donantes delgados, aumentó la sensibilidad a la insulina (29).

Smits LP (2013), en su estudio pretende revisar los métodos más actuales y mejores para el trasplante de microbios fecales y resumir las observaciones clínicas que han implicado la microbiota intestinal en diversas enfermedades. También, trata de reflejar la relación que existe cada vez más evidente entre el microbioma intestinal, obesidad y enfermedades cardiometabólicas, y explorar estas relaciones y funciones potenciales de diferentes cepas microbianas. Entre sus principales resultados, encontramos, que el TMF es seguro para tratar la infección recurrente por *Clostridium Difficile*. Aunque se necesitan más ensayos clínicos para establecer la eficacia del TMF en el resto de enfermedades, se sabe que puede mejorar la salud humana a través de la microbiota intestinal (30).

Han JL (2014), en su revisión encuentra que la microbiota intestinal influye en la diabetes tipo 2 y la sensibilidad a la insulina. A pesar de la relación son necesarios más estudios para poder aplicar nuevos tratamientos ante esta enfermedad tan prevalente (31).

Según Hartstra (2015), el conocimiento que tenemos sobre los factores ambientales que afectan al microbioma como son: nuestra dieta, infecciones repetitivas y el uso de antibióticos, está mejorando. Como el microbioma intestinal, además, influye en la obesidad y el metabolismo en general, éste se puede manipular con distintas técnicas con lo que se espera encontrar una solución a la pandemia de obesidad existente (32).

Van Olden (2015) establece relación entre microbiota intestinal, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, pero concluye en su estudio que se necesitan más investigaciones para determinar a la microbiota intestinal como causalidad de estas enfermedades (33).

Choi HH (2016), muestra la relación que existe entre la microbiota intestinal y diversas enfermedades (obesidad, diabetes...). Pero concluye que solo hay evidencia suficiente del uso del TMF en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*, en el resto de las enfermedades, son necesarios más ECA (34).

Zamudio-Tiburcio (2016), realizan TMF en 6 pacientes con distintas patologías, uno de los casos con síndrome metabólico y otro con diabetes tipo 2. En sus resultados encuentran que no hay complicaciones inherentes al trasplante. Los resultados de mejoría manifestados por los pacientes han fluctuado entre 1-2 semanas a partir de la fecha en que se hizo el trasplante y con el trasplante se obtiene una mejoría clínica que alcanza el 70%. En el caso de la paciente con síndrome metabólico se consiguió disminución de peso. Aunque está claro que 6 casos no son suficientes para poder extrapolar los resultados a la población, los investigadores se comprometen a informar nuevamente de resultados y conclusiones cuando hayan trasplantado a 25 pacientes (35).

Cirugía bariátrica:

Yan (2013), en su estudio retrospectivo establece que el peso medio preoperatorio, IMC y HbA1c fue significativamente reducido 1 año después de la cirugía. 79 (80%) de los pacientes tuvieron remisión de la diabetes tipo 2; 9 (9%) de los casos que eran dependiente de la medicación hipoglucémica pudo reducir el fármaco aproximadamente en un 50% y en 11 (11%) de los casos no se modificaron sus condiciones. Los pacientes en remisión completa que más predominaban eran varones y una media de edad 6 años más joven que lo pacientes de los otros grupos. Por lo que el bypass es efectivo en la remisión de la diabetes tipo 2 en pacientes jóvenes obesos, con menor evolución de la enfermedad. (36).

Kirstine N. (2014), comparó en su estudio dos grupos de pacientes obesos; unos diabéticos y los otros no, sometidos a cirugía bariátrica. Entre sus resultados, se mejoró la sensibilidad a la insulina en el primer grupo. Ambos grupos perdieron peso tras la cirugía, aunque la pérdida de peso fue más acusada en el grupo con niveles normales de glucemia (37).

Manish Parikh (2014), compara dieta y la cirugía bariátrica en la remisión de la diabetes tipo 2. De sus resultados se obtiene que la cirugía bariátrica fue más eficaz en pacientes con DM2 e IMC 30-35 kg/m² en comparación con el grupo de seguimiento intensivo de pérdida de peso y la tasa de remisión a corto plazo fue del 65% (38).

Tarissa Z (2015), compara la intervención con cirugía bariátrica en un grupo de obesos y diabéticos frente a grupo control. En los resultados, el grupo cirugía redujo más el peso que el grupo control. Aunque en los niveles de glucemia postintervención no se vieron cambios significativos entre ambos grupos, la tolerancia a la sobrecarga de glucosa fue menor en el grupo cirugía que en el grupo control. En el grupo de diabéticos hubo un caso en el que se

normalizo la glucemia (glucemia basal < 126 mg/dl) y remitió la diabetes y ninguno en el grupo control. Entre sus conclusiones afirma que la cirugía es más efectiva en la pérdida de peso que en la diabetes tipo 2 de manera significativa en comparación con la dieta (39).

Palleja A (2016), estudió que tres meses después de la cirugía; el IMC, la glucosa en ayunas y la HbA1c disminuyeron significativamente mientras que la secreción de p-GLP-1 postprandial aumentó. Hubo un cambio general en marcadores antropométricos y clínicos después de RYGB, principalmente en los primeros 3 meses y aunque estas mejoras se mantuvieron durante el siguiente período de nueve meses, la tasa de mejora fue notablemente menor (40).

7.- DISCUSIÓN

Tras la revisión de artículos, entre ellos el que realizó Ravussin et al. (41), se ha podido demostrar que la pérdida de peso inducida por RYGB está relacionada con mayor riqueza de microbiota intestinal. Al igual que en nuestro estudio, los mecanismos causales siguen siendo desconocidos. Tras la cirugía se ha observado mejoras metabólicas y cambios dietéticos. Cambios ambientales como son modificaciones en el pH, cambios en el potencial oxidorreductor en el intestino, etc. Otros factores que influyen en la pérdida de peso son la edad, el género, la raza, la composición corporal, la educación, el estado emocional y el nivel de actividad (42). En general, son los pacientes más jóvenes, mujeres, caucásicos y altamente motivadas los que siguen las recomendaciones indicadas para tener una buena evolución postcirugía. La mayoría de los pacientes alcanza su pérdida de peso máximo en 2 años y experimentan algún aumento de peso, tal vez del 5-7% en el quinto año con una disminución gradual de nuevo en los años siguientes.

El fracaso de la cirugía bariátrica que se mide por la pérdida inadecuada o el retorno del peso perdido varía según el procedimiento y la intensidad del seguimiento. Sin embargo, la falta de mejoría de comorbilidades, como la diabetes, representa fallos más graves que la pérdida inadecuada de peso. El desarrollo de grandes bases de datos en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), Evaluación Longitudinal de Cirugía Bariátrica (LABS) y la certificación de Centros de Excelencia para la Cirugía Bariátrica debe proporcionar la información para desarrollar medidas objetivas.

Como hemos explicado anteriormente en nuestros resultados, otro efecto de la cirugía bariátrica es la remisión completa y rápida de la diabetes tipo 2. Una enfermedad considerada previamente progresiva y mínimamente indife-rente a las terapias. La diabetes desaparece rápidamente en cuestión de días, hasta tal punto que la mayoría de pacientes quirúrgicos bariátricos diabéticos son dados de alta sin ningún tratamiento antidiabético. La cirugía también reduce la mortalidad por diabetes. MacDonald et al., demostraron que en los diabéticos la mortalidad disminuyó de 4,5 a 1% por año (43). La cirugía que mejora la glucemia ha abierto nuevas vías para la investigación de la diabetes con papel destacado del intestino. Hormonas como el p-GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1 está siendo objeto de estudio de investigación. A la larga, el tratamiento para la diabetes se basará en las vías metabólicas descubiertas por la cirugía bariátrica y la aplicación de los hallazgos en el desarrollo de terapias médicas eficaces.

Tal como hemos explicado anteriormente, de TMF hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio que pruebe la eficacia de la misma específicamente para el tratamiento de trastornos metabólicos en humanos. La característica distintiva del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina, donde las células son hipo-reactivas a la insulina y por lo tanto no puede mantener la homeostasis de la glucosa. Se realizó un estudio donde la microbiota fecal de donantes sanos y

magros era transferida a personas obesas diagnosticadas con metabolismo del huésped afectado por DM 2 (44). El estudio comparó los pacientes que recibieron trasplante alogénico (n = 9) (es decir, heces de un donante sano) y trasplante autólogo (n = 9) (es decir, sus propias heces).

Aunque no hubo diferencias en el índice de masa corporal, seis semanas después del trasplante hubo un aumento significativo en la sensibilidad a la insulina. Estos resultados prometedores han sido ampliamente citados en múltiples ensayos clínicos. Aunque TMF puede inducir la alteración del microbioma hacia la población de donantes de hasta 24 semanas después de TMF (45), estudios adicionales son necesarios para determinar si TMF puede tener efectos a largo plazo sobre la sensibilidad a la insulina o el peso. Los resultados de estos ensayos clínicos deberían darnos una mejor idea del papel funcional del microbioma en el trastorno metabólico humano. Estudios futuros deben ser diseñados para identificar qué poblaciones bacterianas o las relaciones funcionales microbio-huésped subyacen a este fenómeno.

En publicaciones y conferencias posteriores, Vrieze et al. señalaron que los pacientes que tuvieron una mejoría más notable de la sensibilidad a la insulina después de TMF recibieron trasplante del mismo número limitado de donantes (46). Es decir, una minoría de muestras de donantes provocó una respuesta mayor, mientras que otras muestras no tuvieron efecto en el metabolismo de los pacientes. Los estudios sobre los efectos de la TMF en la mejora de los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal han observado de manera similar que las muestras fecales de ciertos donantes tienen un efecto terapéutico mucho mayor en múltiples receptores (47). Actualmente no hay forma de identificar super-donantes hasta después de que los experimentos hayan comenzado. Estudios de TMF más recientes tratan de identificar a los súper donantes antes para realizar un análisis más riguroso de su microbioma para la identificación de la microbiota terapéutica, lo que podría permitir el diseño de una mejor alternativa

a la TMF. Debido a que la materia fecal es difícil de estandarizar, las complicaciones éticas y sociales en el trasplante de heces se están llevando a cabo activamente (48). Una nueva técnica prometedora son las cápsulas orales de microbiota fecal que excluye la necesidad de cualquier procedimiento gastrointestinal (49) y es preferido por los pacientes (50). De hecho, las empresas privadas ya suministran TFM a través de cápsulas orales. Sin embargo, no está claro si estas cápsulas son tan efectivas como el propio TMF.

Otro tratamiento potencial es diseñar y producir probióticos de manera independiente de un donante. Si el aumento de las bacterias productoras de butirato es importante para la mejora de los síntomas metabólicos, entonces existe la posibilidad de un tratamiento más directo del síndrome metabólico mediante pro / prebióticos, que sería más fácil de controlar y administrar.

Un desafío con TMF es la dificultad en encontrar medidas exactas de reacciones adversas. Hasta el momento, una gran mayoría de los receptores están enfermos y es difícil diferenciar entre la progresión normal de la enfermedad y los efectos de la TMF. Sin embargo, aunque cientos de individuos han sido sometidos a TMF, se han reportado pocos resultados negativos, incluso en pacientes inmunocomprometidos (51). La mayoría de los síntomas negativos reportados son leves, incluyendo diarrea o fiebre (52) (53). La mortalidad se ha observado en los ensayos de TMF, sin embargo, se atribuyó a causas no relacionadas en pacientes gravemente enfermos o ancianos.

8.- CONCLUSIONES

Tanto el TMF como la cirugía bariátrica han demostrado reducir la resistencia a la insulina y la obesidad. Sin embargo, en el caso del TMF, la experiencia es reducida, y en todos los estudios encontrados se concluye que es necesaria más investigación sobre el tema.

Una ventaja del TMF sobre la cirugía bariátrica, es los pocos efectos adversos que tiene. Además, al tratarse de una técnica que se puede realizar de manera ambulatoria es menos costosa que la cirugía.

Esto, junto con la necesidad de más investigaciones sobre el TMF que han manifestado varios autores, evidencia de manera clara que se debe facilitar el estudio del tema. La necesidad de tratar obesidad y diabetes va en aumento es por lo que la investigación científica debe seguir avanzando para lograr mayor avance.

9.- LIMITACIONES

Una limitación importante del estudio es la obtención de datos por un único revisor, lo que impidió debatir posibles sesgos en la selección de artículos. Los artículos fueron revisados con tablas de lectura crítica para intentar reducir este sesgo.

10.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Elli M, Colombo O, Tagliabue A. A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile. *Medical Hypotheses* 2010;75:350.
- 2.- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:147-162.
- 3.- Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Can We Prevent Obesity- Related Metabolic Disease by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? *Adv Nutr* 2016; 7:90-101; doi:10.3945/an.115.010587.
- 4.- American Medical Association [sede Web] *. Chicago: The Association; c1995-2002 [actualizado 5 de diciembre de 2005; acceso 24 de mayo de 2017]. AMA WIRE; [aproximadamente 2 pantallas]. Available from: <https://www.ama-assn.org/life-career/ama-wire>
- 5.- Organización Mundial de la Salud [sede Web]* Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Junio de 2016.
- 6.- Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Scientific reports* 2011;1:170.
- 7.- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldasano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-108. doi:10.1126/science.1208344.

- 8.- Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-1920.
- 9.- Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:283-307.
- 10.- Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314:1–16-352.
- 11.- Ding S, Lund PK. Role of intestinal inflammation as an early event in obesity and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:328–333. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283478727.
- 12.- Sahil Khanna, MBBS MS, and Pritish K. Tosh, MD. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89:107-114.
- 13.- Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem* 2013; 59:617-28. doi: 10.1373/clinchem.2012.187617. Review. PubMed PMID:23401286; PubMed Central PMCID: PMC3974587.
- 14.- Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, Zucker JD, Doré J, Clément K. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* 2013;98:16-24.

- 15.- Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zhang C, Li Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med* [Internet]. *Genome Medicine*; 2016;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>
- 16.- E. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:89-96.
- 17.- Medina DA, Pedreros JP, Turiel D, Quezada N, Pimentel F, Escalona A, Garrido D. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. *Peer J*. 2017;5:3443. doi: 10.7717/peerj.3443.
- 18.- Clement K. Bariatric surgery, adipose tissue and gut microbiota. *Int J Obes* 2011;35:7-15.
- 19.- Zarrinpar A, Loomba R. Review article: the emerging inter-play among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:909-921.
- 20.- Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clinical infections disease: an official publication of the infections Disease Society of America*. Jan 15 2008;46 suppl 1:12-18.
- 21.- Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:551-561.
- 22.- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.

- 23.- Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oger C, Avci IY, Turker T, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(16): 6479. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201704210-00017>
- 24.- Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol y Nutr* (English Ed. 2016;63:560–568.
- 25.- Shapiro H, Suez J, Elinav E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention. *J Diabetes* 2017; 9:226–36.
- 26.- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;143:913–916.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- 27.- De Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* [Internet]. Taylor & Francis; 2017;8:253–267. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>
- 28.- Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, Finlayson S, Walsh AJ, Samuel D, et al. Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015;21:1600–1606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070003>
- 29.- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases

- insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;143(4):913-916.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- 30.- Smits LP, Bouter KEC, De Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013.
- 31.- Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol*. 2014.
- 32.- Hartstra A V., Bouter KEC, Bekhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015.
- 33.- Casper van Olden, Msc¹; Albert K. Groen, PhD^{1,2}; and Max Nieuwdorp, MD, PhD^{1,3,4} 1. Department. Role of Intestinal Microbiome in Lipid and Glucose Metabolism in Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2015 Jun 1;37(6):1172-7. Doi 10.1016/j.clinthera.2015.03.008
- 34.- Choi HH¹, Cho YS¹. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*. 2016 May;49(3):257-65. doi: 10.5946/ce.2015.117. Epub 2016 Mar 9.
- 35.- Álvaro Zamudio-Tiburcio, Héctor Bermúdez-Ruiz, Hugo Ricardo Lezama-Guzmán, María del Pilar Guevara Ortigoza, Elena Islas-Solares y Francisco Antonio Sosa-López. Breaking paradigms. Intestinal microbiota transplantation: Preliminary report (Nov 2016). <https://doi.org/10.1016/j.cir-cir.2016.11.017>
- 36.- Hongtao Yan, Lijun Tang, Tao Chen, John G. Kral, Li Jiang, Yunming Li, Ruidong Hu, Jiangfeng Cui, Shi Li, Fuzhou Tian. Defining and Predicting Complete Remission of Type 2 Diabetes: A Short-Term Efficacy Study of Open Gastric Bypass. *Obes Facts* 2013;6:176-184. doi: 10.1159/000351018.

- 37.- Kirstine N. Bojsen-Møller,1,2 Carsten Dirksen,1,2 Nils B. Jørgensen,1,2 Siv H. Jacobsen,1,2 Annette K. Serup,3 Peter H. Albers,3,4 Dorte L. Hansen,1 Dorte Worm,1 Lars Naver,5 Viggo B. Kristiansen,5 Jørgen F.P. Wojtaszewski,3 Bente Kiens,3 Jens J. Holst,2,6 Erik A. Richter,3 and Sten Madsbad1. Early Enhancements of Hepatic and Later of Peripheral Insulin Sensitivity Combined With Increased Postprandial Insulin Secretion Contribute to Improved Glycemic Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes* Volume 63, May 2014.
- 38.- Parikh, Chung, Sheth, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery vs. intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg.* 2014 October; 260(4): 617-624. doi:10.1097/SLA.0000000000000919.
- 39.- Tarissa Z. Petry^{1,2}, Elisa Fabbrini³, Jose P. Otoch⁴, Murilo A. Carmona⁴, Pedro P. Caravatto¹, Jo~ao E. Salles², Thais Sarian¹, Jose L. Correa¹, Carlos A. Schiavon¹, Bruce W. Patterson³, Ricardo Cohen¹, and Samuel Klein. Effect of Duodenal/Jejunal Bypass Surgery on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Obesity* (2015) 23, 1973-1979. doi:10.1002/oby.21190
- 40.- Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zhang C, Li Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med* [Internet]. *Genome Medicine*; 2016;1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>.
- 41.- Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, Knight R, Ley RE, Leibel RL. Responses of gut microbiota to diet composition

- and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:738–747.
- 42.- Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 89-96.doi:10.1210/jc2008-1641.
- 43.- MacDonald Jr KG, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, Pories WJ. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997;1:213–220.
- 44.- Clarisse A, Marotz & Amir Zarrinpar. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2016;89:383-388.
- 45.- Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM. et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:551–561
- 46.- (NUEVA REF: Nieuwdorp M, Gijlamse PW, Pai N. et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014; 146:1525–1533.
- 47.- Vermeire S, Joossens M, Verbeke K. et al. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:387–394
- 48.- Hawkins AK, O'Doherty KC. "Who owns your poop?": insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med Genomics*. 2011;4:72.

- 49.- Youngster I, Russell GH, Pindar C. et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312:1772–1778.
- 50.- Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA. et al. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:1652–1658.
- 51.- Ihunnah C, Fischer M. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065–1071.
- 52.- Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect* 2016;92:117–127.
- 53.- Kump PK, Grochenig HP, Lackner S. et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2155–2165.

11.- ANEXO: tablas de revisión bibliográfica

Tabla 1: Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 201

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Vrieze A. (2012)</p>	<p>Diseño: ECA Doble ciego: 2 grupos, donación autóloga o de donante delgado.</p> <p>Objetivos: Demostrar que el TMF de donantes delgados aumenta la sensibilidad a la insulina de los individuos con síndrome metabólico.</p> <p>Periodo de realización: No especificado.</p>	<p>Número de participantes / grupo: No</p> <p>Características de los participantes: Si</p>	<p>Intervención grupo experimental: TMF de donante delgado</p> <p>Intervención grupo control: TMF autóloga</p> <p>Periodo de seguimiento: No</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Parcialmente</p> <p>Efectos adversos: No</p>	<p>Conclusiones: Aumenta la sensibilidad a la insulina.</p>	<p>Comentarios: Calidad Media/ Alta.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 2: Smits LP, Bouter KEC, De Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Smits LP (2013)</p>	<p>Objetivos: Revisar los métodos más actuales y mejores para el trasplante de microbios fecales y resumir las observaciones clínicas que han implicado la microbiota intestinal en diversas enfermedades. Discutir casos de trasplantes de microbios fecales para diferentes trastornos, incluyendo <i>Clostridium difficile</i>, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias intestinales, resistencia a la insulina, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática. Reflejar la relación cada vez más evidente entre el microbioma intestinal, obesidad y enfermedades cardiometabólicas, Explorar estas relaciones y los papeles potenciales de diferentes cepas microbianas.</p> <p>Periodo de búsqueda: No reflejado</p> <p>Diseño: No</p>	<p>Población: Se revisa cómo hacer un trasplante y aplicaciones del mismo.</p>	<p>Intervención: Técnicas de trasplante, selección de donantes y aplicaciones del trasplante de microbiota fecal.</p>	<p>Comparación: No hay comparación.</p>	<p>Nº de estudios y pacientes: Parcialmente</p> <p>Magnitud del efecto: Parcialmente</p>	<p>Conclusiones: Los estudios reflejan que el TMF es seguro para tratar la infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>. Hay relación entre microbiota intestinal y otras enfermedades, pero se necesitan más ensayos clínicos para establecer la eficacia del TMF en el resto de enfermedades. Se puede mejorar el estado de bienestar con la influencia de la microbiota intestinal.</p>	<p>Comentarios: Aunque la evidencia es alta. Se necesitan más ensayos clínicos para evaluar la eficacia del TMF en otras enfermedades que no sean la infección por <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 3: Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17737-17745. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17737>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Han JL (2014)	Objetivos: Evidenciar la relación entre microbiota intestinal y DM 2, para demostrar la necesidad de más estudios que manipulan la microbiota como medida terapéutica. Periodo de búsqueda: No especificado Diseño: No	Población: Personas con DM 2	Intervención: Revisión de la bibliografía existente.	Comparación: Se trata de distintos estudios realizados.	Magnitud del efecto: La microbiota intestinal influye en la DM 2 y la sensibilidad a la insulina.	Conclusiones: Son necesarios estudios futuros para comprender la compleja interacción entre la microbiota intestinal y el huésped con DM 2, y para permitir el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos para DM 2.	Comentarios: En esta revisión se ve la relación entre la microbiota intestinal y la DM 2, deja claro que hacen falta más estudios para poder aplicar nuevos tratamientos ante esta enfermedad tan prevalente.	Calidad de la evidencia: Media

Tabla 4: Hartstra A V., Bouter KEC, Bckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Hartstra (2015)	Objetivos: Revisar varios temas de la microbiota intestinal que influyen en la obesidad y la DM 2. Desarrollar conocimientos en estas áreas para contribuir a una mejora de la obesidad. Periodo de búsqueda: No especificado. Diseño: No	Población: No la hay, es una revisión.	Intervención: Se hace revisión de la relación entre microbiota intestinal y obesidad y DM 2, se revisan nuevos tratamientos como el TMF.	Comparación: No	Magnitud del efecto: El microbioma intestinal influye en la obesidad y el metabolismo en general, y éste se puede manipular con distintas técnicas.	Conclusiones: Nuestro conocimiento sobre los factores ambientales que afectan al microbioma: dieta, infecciones repetitivas y el uso de antibióticos está mejorando. Se espera contribuir a encontrar una solución para la obesidad.	Comentarios: Se comprende mejor los procesos que relacionan obesidad y diabetes con microbiota intestinal.	Calidad de la evidencia: Alta

Tabla 5: Casper van Olden, Albert K, Groen, Max Nieuwdorp. Role of Intestinal Microbiome in Lipid and Glucose Metabolism in Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2015; 37:1172-1177. doi 10.1016/j.clinthera.2015.03.008

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Van Olden (2015)</p>	<p>Objetivos: Proporcionar datos de la función de la microbiota intestinal en el metabolismo humano y la obesidad por la utilidad clínica de estos datos.</p> <p>Periodo de búsqueda: No lo específica. Sólo explica la revisión de la información disponible actualmente Artículos en Pub-Med.</p> <p>Diseño: No</p>	<p>Población: Pacientes con DM 2 y obesidad.</p>	<p>Intervención: Revisión de la evidencia actual de la relación entre microbiota intestinal, obesidad y diabetes.</p>	<p>Comparación: No</p>	<p>Nº de estudios y pacientes: No</p> <p>Magnitud del efecto: No</p>	<p>Conclusiones: Estudio multidisciplinar de la causalidad y magnitud de los efectos metabólicos de la microbiota e interpretar resultados. Una opción es la prospectiva recogida de muestras fecales en sujetos sanos. La suplementación de Bacterias intestinales o sus metabolitos, podría favorecer el metabolismo y por lo tanto, mejorar la resistencia a la insulina y aumentar el gasto energético.</p>	<p>Comentarios: Las conclusiones favorecen seguir investigando sobre el tema.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Tabla 6: Choi HH1, Cho YS1. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. Clin Endosc 2016 ;49:257-265. doi: 10.5946/ce.2015.117. Epub 2016 Mar 9

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Choi HH (2016)	Objetivos: Revisar la eficacia y seguridad de la TMF utilizada en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Revisar también metodología, criterios para la selección y cribado de los donantes, así como otras preocupaciones relacionadas con el TMF. Periodo de búsqueda: No indicado. Diseño: No	Población: Es una revisión de la efectividad del trasplante en distintas enfermedades.	Intervención: Si	Comparación: Ns/No aplicable	Nº de estudios y pacientes: No Magnitud del efecto: No	Conclusiones: Pretenden dar respuesta al uso del TMF en distintas enfermedades y sólo evidencian en el tratamiento de <i>C. difficile</i> . En el resto de enfermedades hacen falta más ECAs	Comentarios: Como artículos revisados previamente, tan solo hay evidencia firme en el tratamiento de <i>Clostridium difficile</i> .	Calidad de la evidencia: Baja

Tabla 7: Álvaro Zamudio-Tiburcio, Héctor Bermúdez-Ruiz, Hugo Ricardo Lezama-Guzmán, María del Pilar Guevara Ortigoza, Elena Islas-Solares y Francisco Antonio Sosa-López. Breaking paradigms. Intestinal microbiota transplantation: Preliminary report (Nov 2016). <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.017>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Zamudio-Tiburcio (2016)</p>	<p>Diseño: Caso clínico. Prospectivo.</p> <p>Objetivos: Confirmar que el trasplante de microbiota intestinal logra reducir el impacto negativo de diversas enfermedades como la diarrea severa, el síndrome de intestino irritable, ansiedad, alergias y síndrome metabólico.</p> <p>Periodo de realización: No especifica fecha de realización del trasplante.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Si</p> <p>Características participantes: En cada caso clínico especifican edad del participante y enfermedades a tratar con el trasplante.</p>	<p>Intervención: Se realizó trasplante de microbiota intestinal. La metodología seguida para el trasplante de microbiota es la misma que la de otros investigadores para el tratamiento de la diarrea por <i>C. difficile</i> y otras enfermedades.</p> <p>Periodo de seguimiento: En cada paciente parece haber un seguimiento distinto según su evolución, no especificado claramente.</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: Se observó mejora de síntomas hasta del 70%. Los resultados se consignan en tres tablas. En todos los casos hubo mejoría clínica de algunos síntomas, que variaron de 5 a 7 en escala de 0 a 10. En ningún caso aparecieron complicaciones de ningún tipo (flatulencia, náuseas, calambres abdominales u otros).</p>	<p>Conclusiones: a) Los resultados preliminares obtenidos en este proyecto de investigación son similares a los de otros investigadores. Hasta este momento no ha habido complicaciones inherentes al trasplante. c) Los resultados de mejoría manifestados por los pacientes han fluctuado entre 1-2 semanas a partir de la fecha en que se hizo el trasplante. d) Con el trasplante se obtiene mejoría clínica, que llega hasta el 70%. e) Se hará seguimiento cuatrimestral clínico y bioquímico durante un año a partir del momento en que se hizo el trasplante de microbiota intestinal. f) Se informará nuevamente resultados y conclusiones cuando los investigadores de este trabajo hayan trasplantado a 25 pacientes.</p>	<p>Comentarios: Los resultados no son extrapolables a la población general porque solo se han estudiado 6 casos. Los autores indican que seguirán con el estudio y publicarán los nuevos resultados, una vez realizados hasta 25 trasplantes más.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Tabla 8: Hongtao Yan, Lijun Tang, Tao Chen, John G, Kral, Li Jiang, Yunming Li, Ruidong Hu, Jiangfeng Cui, Shi Li, Fuzhou Tian. Defining and Predicting Complete Remission of Type 2 Diabetes: A Short-Term Efficacy Study of Open Gastric Bypass. *Obes Facts* 2013;6

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Yan (2013)</p>	<p>Diseño: Estudio retrospectivo.</p> <p>Objetivos: Investigar los efectos metabólicos del bypass gástrico de Roux-en Y (RYGB) en pacientes chinos con sobrepeso / obesidad con DM 2 durante año postoperatorio.</p> <p>Periodo de realización: Los pacientes fueron operados entre marzo de 2009 y marzo de 2011. Publicación en 2013, el análisis retrospectivo de los datos: no especifica fecha.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 99 pacientes.</p> <p>Características participantes: Si</p>	<p>Intervención: 195 pacientes consecutivos con DM2 se sometieron a tratamiento gástrico Bypass en nuestro centro médico; 99 de los cuales tenían 1 año de seguimiento de datos. Análisis retrospectivo que comparó los resultados pre y postoperatorios de los resultados de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa, con determinaciones de insulina y péptido C, Hemoglobina glucosilada (HbA1c), resistencia a la insulina (HOMA-IR) e IMC a los 1, 3, 6 y 12 meses en los 99 pacientes con sobrepeso (IMC 26,3 ± 4,0 kg/m²) 59 hombres con DM 2 en el Hospital de la Región Militar de Chengdu.</p> <p>Periodo de seguimiento: Operados entre marzo de 2009 y marzo de 2011. En seguimiento desde el preoperatorio y a los 1, 3, 6 y 12 meses postintervención.</p> <p>Número de pérdidas: Intervinieron 195 personas, datos durante un año sólo tenían de 99 sujetos, que fue de los que hicieron el estudio.</p>	<p>Resultados: El peso medio preoperatorio, IMC y HbA1c fue significativamente reducido 1 año después de la cirugía. 79 (80%) pacientes tuvieron remisión, 9 (9%) dependiente de la medicación hipoglucémica con una reducción del fármaco de aproximadamente del 50%, y 11 (11%) no se modificaron. Los pacientes en remisión completa eran varones con una media de 6 años más joven que los de otros grupos. La duración media de la diabetes en el grupo de la remisión completa (4,3 ± 3,8 años) fue significativamente menor que en el grupo en el que no remitió la diabetes (7,6 ± 3,8 años)</p>	<p>Conclusiones: El Bypass gástrico alcanzó la remisión completa de la diabetes tipo 2 en los chinos con un sobrepeso / obesidad mayor, más jóvenes, predominantemente hombres y con una duración más corta de la enfermedad que presentan mayor reserva endocrina pancreática.</p>	<p>Comentarios: El bypass es más efectivo en los pacientes que, aun teniendo un grado de obesidad mayor, sean más jóvenes, una evolución menor de la enfermedad y por lo tanto, mayor reserva endocrina pancreática.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 9: Kirstine N. Bojsen-Møller, 1,2 Carsten Dirksen, 1,2 Nils B. Jørgensen, 1,2 Siv H. Jacobsen, 1,2 Annette K. Serup, 3 Peter H. Albers, 3,4 Dorte L. Hansen, 1 Dorte Worm, 1 Lars Naver, 5 Viggo B. Kristiansen, 5 Jørgen F.P. Wojtaszewski, 3 Bente Kiens, 3 Jens J.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Kirstine N. (2014)</p>	<p>Diseño: Pacientes obesos diabéticos y pacientes obesos no diabéticos intervenidos de cirugía bariátrica.</p> <p>Objetivos: Evidenciar que tras la cirugía mejoran las cifras de glucemias y por tanto, la sensibilidad a la insulina.</p> <p>Periodo de realización: No especificado.</p> <p>Factor de riesgo: Cirugía bariátrica de Roux - en - Y.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 10 pacientes obesos y con DM 2 y 10 pacientes obesos no diabéticos.</p> <p>Criterios de caso: Se reclutaron 10 pacientes obesos con DM 2 (edad 43,6 años); Mediana de la diabetes de 2,5 años [rango 1-11] y 10 obesos no diabéticos. Sujetos (40,16 años de edad) que fueron programados para Laparoscópica RYGB en Hvidovre Hospital (Hvidovre, Dinamarca). Antes de la inscripción en el estudio, todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión para la cirugía bariátrica en Dinamarca y habían completado una dieta preoperatoria (Pérdida de peso corporal total de al menos el 8%).</p> <p>Características casos: 10 pacientes obesos con DM 2 (43,6 años de edad) y diabetes de 2,5 años de duración [rango 1-11])</p> <p>Criterios de controles: 10 obesos no diabéticos (40,16 años de edad)</p> <p>Características controles: Sí, pacientes obesos normotolerantes a la glucosa.</p>	<p>Resultados: Se mejoró la sensibilidad a la insulina en el grupo diabéticos. Ambos grupos perdieron peso tras la cirugía, la pérdida de peso fue más acusada en el grupo normotolerante a la glucosa.</p>	<p>Conclusiones: Si, en ambos grupos mejora la sensibilidad a la insulina y hay mejoras en el tejido muscular y graso.</p>	<p>Comentarios: Tras la cirugía, en ambos grupos mejora la sensibilidad a la insulina y hay mejoras en el tejido muscular y graso.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 10: Parikh, Chung, Sheth, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery vs. intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg.* 2014 October; 260(4): 617-624. doi:10.1097/SLA.0000000000000919.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Manish Parikh (2014)</p>	<p>Diseño: Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Objetivos: Comparar la intervención de dieta y la cirugía bariátrica en la remisión de la DM 2.</p> <p>Periodo de realización: No especificado.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 57 asignados al azar en los distintos grupos de los cuales 28 seguimiento intensivo de dieta y 29 en cirugía.</p> <p>Características de los participantes: 57 pacientes con DM 2 e IMC 30-35 kg/m². La mayoría eran mujeres hispanas o no hispanas afroamericanas, consistentes con la población de pacientes de nuestra institución (hospital público). La HbA1c fue de 7,8 y el 36% de pacientes en tratamiento con insulina.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Cirugía bariátrica.</p> <p>Intervención grupo control: Seguimiento intensivo de dieta.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Un paciente cambió de domicilio.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): La cirugía bariátrica fue muy eficaz en el corto plazo en pacientes con DM2 e IMC 30-35kg/m². La cirugía mejoró la resistencia a la insulina respecto el grupo de seguimiento intensivo de pérdida de peso. La tasa de remisión a corto plazo fue del 65%.</p> <p>Efectos adversos: No</p>	<p>Conclusiones: La cirugía bariátrica fue muy eficaz en pacientes con DM2 y IMC 30-35 kg/m². La línea de base RAGE (nuevo biomarcador) puede predecir a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la cirugía. Estos hallazgos deben confirmarse con estudios más amplios.</p>	<p>Comentarios: La cirugía bariátrica demostró una mayor mejoría en la remisión de la DM 2 que los pacientes en programa de pérdida de peso intensivo.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 11: Tarissa Z. Petry^{1,2}, Elisa Fabbrini³, Jose P. Otoch⁴, Murilo A. Carmona⁴, Pedro P. Caravatto¹, Jo-ao E. Salles², Thais Sarian¹, Jose L. Correa¹, Carlos A. Schiavon¹, Bruce W. Patterson³, Ricardo Cohen¹, and Samuel Klein. Effect of Duodenal?Jejunal Bypass Surgery on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Obesity (2015) 23, 1973-1979. doi:10.1002/oby.21190

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Tarissa Z (2015)</p>	<p>Diseño: Se realizó un ensayo controlado aleatorizado de 12 meses en 17 sujetos con sobrepeso / obesidad con DM 2, que recibieron atención médica estándar o derivación duodenal-yeyunal. Cirugía con mínima resección gástrica.</p> <p>Objetivos: Determinar si el bypass del tracto gastrointestinal superior (UGI) tiene efectos beneficiosos en la regulación de la homeostasis en pacientes con DM 2.</p> <p>Periodo de realización: mayo 2012 a octubre 2013.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 23 sujetos finalmente en total, que fueron asignados aleatoriamente en los grupos. Durante el seguimiento, 4 sujetos del grupo estándar y 2 sujetos del grupo cirugía abandonaron el estudio por razones personales. Finalmente, los resultados se analizaron con un total de 17 sujetos, 10 en el grupo de Cirugía (47,68 años de edad e IMC: 29,7 kg /m²) y 7 en el grupo de Atención Estándar (44,65 de edad e IMC: 31,7 kg /m²).</p> <p>Características de los participantes: 10 sujetos en el grupo de Cirugía (47,7 años de edad, IMC: 29,7 kg/m²) y 7 sujetos en el grupo de Atención Estándar (44,65 años de edad e IMC: 31,7 kg /m²). Todos DM 2.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Se sometieron a cirugía laparoscópica de DJB con gastrectomía parcial. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo cirujano (R.C.) en el Hospital Universitario, Universidad de Sao Paulo. La técnica quirúrgica consistía en una duodenojejunostomía de Roux-en-Y en conjunción con una gastrectomía proximal mínima sobre una botella de 62F, equivalente a una "fundectomía". También se realizó una resección para mejorar el vaciado gástrico.</p> <p>Intervención grupo control: Los sujetos asignados al azar al grupo de Atención Estándar fueron tratados de acuerdo con las directrices proporcionadas por la Autoridad Federal de Salud de Brasil. Se les indicó a los pacientes que monitorizaran la glucemia diariamente. En cada visita mensual fue revisada la dieta del sujeto y los hábitos fueron supervisados por el dietista del estudio (T.S.) También se realizó una evaluación médica por el estudio endocrinólogo (T.Z.P.), y los medicamentos fueron ajustados en consecuencia.</p> <p>Periodo de seguimiento: Seguimiento de 12 meses, con revisiones al inicio, al mes, los 6 meses y los doce meses post cirugía.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 4 sujetos del grupo cirugía y 2 sujetos del grupo cuidados estándar.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): El grupo de cirugía redujo más el peso que el grupo control, aunque en los niveles de glucemia postintervención no se vieron cambios significativos entre ambos grupos. La tolerancia a la sobrecarga de glucosa fue menor en el grupo cirugía que en el grupo control. Sólo un caso remitió diabetes del grupo cirugía (glucemia basal < 126 mg/dl) y ninguno en el grupo control.</p> <p>Efectos adversos: No</p>	<p>Conclusiones: La cirugía posibilita una mayor pérdida de peso. Para la remisión de diabetes debe haber una pérdida de peso superior del 10%. Las glucemias estaban mejor controladas por el tratamiento farmacológico en este grupo. No es posible separar los efectos beneficiosos de la cirugía, de una pérdida de peso de manera habitual.</p>	<p>Comentarios: La cirugía es más efectiva en la pérdida de peso, pero no mejora la DB 2 de manera significativa en comparación con la dieta.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 12: *Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zhang C, Li Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and per-sistent changes of the individual gut microbiota. Genome Med [Internet]. Genome Medicine; 2016;1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>.*

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Palleja A (2016)</p>	<p>Diseño: Serie de casos. Prospectivo.</p> <p>Objetivos: Investigar los cambios a corto y largo plazo en la composición microbiana intestinal y potencial funcional después de la reorganización intestinal inducida por RYGB y los cambios asociados en el peso corporal y el metabolismo.</p> <p>Periodo de realización: No especificado.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 13 pacientes (cinco hombres y ocho mujeres)</p> <p>Características participantes: Si</p>	<p>Intervención: La cirugía de derivación gástrica en Y de Roux.</p> <p>Periodo de seguimiento: Los participantes fueron examinados antes y 3 meses y 1 año después de RYGB.</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: 3 meses después de la cirugía, el IMC, la p-glucosa en ayunas y la HbA1c disminuyeron significativamente, mientras que la secreción de p-GLP-1 postprandial aumentó significativamente en los sujetos estudiados. Cambio general en marcadores antropométricos y clínicos después de RYGB. Observaron que el cambio hacia un metabolismo más saludable se produjo principalmente en los primeros 3 meses después de RYGB y aunque estas mejoras se mantuvieron durante el siguiente período de nueve meses, la tasa de mejora fue notablemente menor.</p>	<p>Conclusiones: La microbiota intestinal cambia, pero solo se estudia hasta un año después. ¿Persistirá el cambio a más largo plazo?</p>	<p>Comentarios: Sólo analizan 13 pacientes por lo que extrapolar los resultados a la población no es factible. Esto baja un poco la calidad del estudio, pese a tener bien presentada la metodología y los resultados.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

