

BASES FISIOLÓGICAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA

JOSÉ L. TAPIA-GONZÁLEZ¹ 

FERNANDO Y VALERO F.²

SALVADOR A. NAVARRETE A.³

LUIS LEVEL⁴ 

DAYANA MEDINA²

PHYSIOLOGICAL BASES AND MECHANISMS OF ACTION OF BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY

RESUMEN

En la actualidad la cirugía bariátrica y metabólica es considerada una estrategia terapéutica con indicación formal en el manejo de la obesidad y sus comorbilidades, ya que actúa sobre el organismo no solo en términos de pérdida de peso, también impacta positivamente en el perfil metabólico del individuo, fomentando cambios que influyen directamente sobre múltiples órganos y sistemas, es por esto que el estigma de ser una cirugía para la obesidad se ha derrumbado de forma estrepitosa ante la evidencia científica que avala un cambio metabólico positivo incluso en pacientes con grados bajos de obesidad, sobrepeso y no obesos. Esto ha generado una nueva vertiente hacia el nombre de cirugía metabólica para englobar todos estos efectos y no encasillarla en el contexto solo de los obesos. Esta publicación pretende hacer un resumen breve pero bien fundamentado de los principales mecanismos de acción inducidos por estas técnicas.

Palabras clave: Cirugía bariátrica y metabólica, bases, mecanismos

ABSTRACT

Currently, bariatric and metabolic surgery is considered a therapeutic strategy with formal indication in the management of obesity and its comorbidities, since it acts on the body not only in terms of weight loss, it also positively impacts the metabolic profile of the individual, promoting changes that directly influence multiple organs and systems, which is why the stigma of being a surgery for obesity has collapsed resoundingly in the face of scientific evidence that supports a positive metabolic change even in patients with low degrees of obesity, overweight and not obese. This has generated a new trend towards the name metabolic surgery to encompass all these effects and not pigeonhole it in the context of only the obese. This publication aims to provide a brief but well-founded summary of the main mechanisms of action induced by these techniques.

Key words: Bariatric and metabolic surgery, bases, mechanisms

1. Cirujano General. Adjunto servicio de cirugía Hospital Dr. Luis Razetti. Barinas-Venezuela. Correo- e: jltapia73@gmail.com
2. Cirujano General Unidad Quirúrgica del Centro. Barinas- Venezuela
3. Cirujano General Clínica Santa Sofía. Caracas-Venezuela
4. Cirujano General director del postgrado de cirugía general UCV del Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas- Venezuela

Recepción: 18/06/2024
Aprobación: 28/07/2024
DOI: [10.48104/RVC.2024.77.1.16](https://doi.org/10.48104/RVC.2024.77.1.16)
www.revistavenezolanadecirugia.com

INTRODUCCIÓN

La denominada cirugía bariátrica y metabólica (CBM) "moderna", tiene sus orígenes en el año 1954, cuando Jhon Linner, Richard L. Varco y Owen H. Wangenteen, practicaron en un modelo canino un bypass yeyuno-ileal, procedimiento presentado en el *American Surgical Spring Meeting* de ese año.⁽¹⁾ Generando las bases y abriendo un campo quirúrgico desconocido que inspiró a otros cirujanos a perfeccionar las técnicas y desarrollar nuevas, hasta la actualidad con las que hoy conocemos.

Consiste en una serie de procedimientos quirúrgicos que actúan restringiendo la capacidad gástrica y evitando el paso de los alimentos por el duodeno y parte del yeyuno, produciendo malabsorción de los mismo debido a diversas alteraciones fisiológicas de los péptidos incretinas, los ácidos biliares y del sistema autónomo; cuyo objetivo principal es generar pérdidas significativas de peso a corto y largo plazo.⁽²⁾ Sin embargo, es pertinente preguntarnos ¿Este es el único efecto de estas cirugías? El desarrollo continuo de la especialidad, la investigación, el seguimiento y los avances tecnológicos entre otras cosas, han logrado dar una respuesta clara a esto, poniendo en evidencia múltiples beneficios de índole metabólico que incrementa la calidad y la expectativa de vida.

Clásicamente los principios de la CBM están fundamentados en la restricción y la mala absorción. En relación con la primera, podemos afirmar que se crea una disminución física del tamaño gástrico, limitando la cantidad de alimentos que se pueden consumir, lo cual se traduce en una importante reducción calórica. En la mala absorción se altera el sistema digestivo de manera que los alimentos pasan por alto parte del intestino delgado, donde se absorben nutrientes, disminuyendo la absorción de los mismos y las calorías, contribuyendo a la pérdida de peso. Ahora bien, existen técnicas mayormente restrictivas como la gastrectomía vertical que también tiene acción metabólica elevando el GLP1 y aquellas que combinan ambos principios como el bypass gástrico. Acotando que la restricción es común a todos los procedimientos.

La evidencia científica ha demostrado de forma amplia que la CBM es la modalidad de tratamiento más efectiva para lograr reducciones sostenidas de peso y reducciones demostrables en la morbimortalidad.⁽³⁾ La obesidad se ha transformado en una enfermedad discapacitante, que no solo se refleja en la limitación física evidente que estos pacientes puedan presentar, sino también en el impacto metabólico que tiene sobre sus organismos, quedando clara la relación directa con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y una serie de condiciones que reducen la esperanza y calidad de vida. Además de los costos que generan en forma individual y a los sistemas sanitarios. Es por lo que se pone en primer plano el hecho de la mejoría indiscutible de estas condiciones, gracias a los efectos positivos que vamos a describir más adelante, todos derivados de los cambios anatómicos que se realizan en la CBM.

Es muy importante entender que estos beneficios, no se limitan a pacientes obesos mórbidos, también aquellos con obesidades tipo I y II e incluso sin obesidad que son portadores de patologías metabólicas de difícil control médico. Cada vez hay más evidencia científica de nivel 1 y 2 que respalda esto, tanto es así, que existe una fuerte tendencia a dejar atrás el nombre de CBM y sustituirlo por el de cirugía metabólica.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA

Se han descrito varios mecanismos que tienen un impacto directo o indirecto sobre la pérdida de peso y el control de las morbilidades asociadas, entre ellos podemos mencionar (Figura 1).

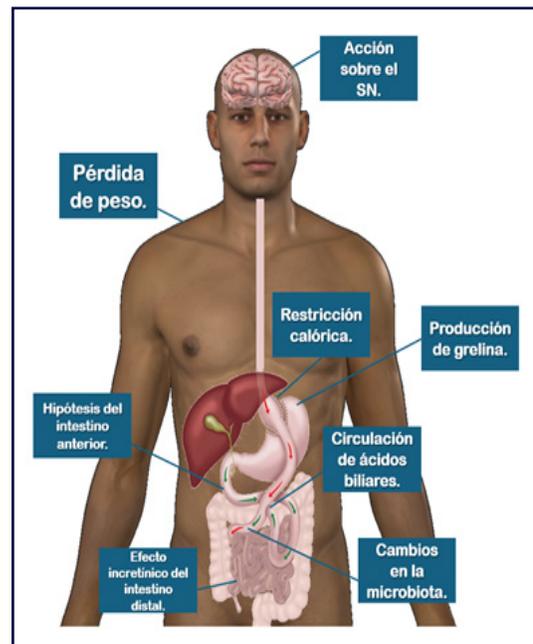


Figura 1. Mecanismos de acción de la cirugía bariátrica y metabólica

1. **Restricción dietética:** se logra fundamentalmente mediante la reducción del volumen gástrico, lo que limita la ingesta alimentaria y provoca saciedad precoz.⁴ Restringiendo el aporte calórico,⁽²⁾ lo cual se traduce en pérdida de peso. Desde el punto de vista metabólico, induce control de la glucemia sin ningún efecto enterohormonal conocido, revirtiendo la resistencia periférica a la insulina hepática sin una significativa pérdida de peso. Este efecto puede obtenerse igualmente sin cirugía y de hecho es uno de los pilares del tratamiento médico de la DM2 asociada a la obesidad, y la base racional de la preparación preoperatoria de la obesidad mórbida mediante dieta estricta.^(5,6) Con pérdidas de un 20% del peso mejora la resistencia periférica a la insulina

muscular, o sólo del 10% si se asocia a malabsorción lipídica. A medio plazo (dos años) la pérdida por sí sola no es suficiente para el control de la DMZ.^(5,7)

2. **Hipótesis del intestino anterior:** surge de los cambios derivados de la modificación anatómica donde se excluye el paso de alimentos por el duodeno y el yeyuno proximal. El impacto en la pérdida de peso se justifica por la disminución de la absorción intestinal secundaria a este procedimiento. La mejoría metabólica que se atribuye a este mecanismo, sugiere un papel del intestino proximal en el control de la homeostasis de la glucosa.⁽⁹⁾ Estudios en modelos animales, primero con exclusión y después con reconstrucción del paso duodenal de alimentos, parecen justificar la existencia de un factor antincretínico segregado en la primera parte del intestino,^(5,8) el cual es identificado como una fracción proteica de 10 a 100 kDa que actuaría impidiendo la liberación de insulina en respuesta a la entrada de glucosa en el duodeno.⁽⁹⁾
3. **Efecto incretínico del intestino distal:** Las células L (productoras de GLP-1 y PYY) son enteroendócrinas con la función de producir y generar varios polipéptidos, se encuentran en el sistema gastrointestinal predominantemente en el íleon y el colon.^(10,11) Posterior a la modificación anatómica propia de las cirugías bariátricas y metabólicas, la llegada más rápida de alimentos y nutrientes al intestino distal, produce activación de las mismas, la mucosa secretora del íleon terminal se estimula en forma excesiva por la presencia de alimentos digeridos de forma incompleta. Es decir, los alimentos llegan precozmente a los segmentos distales del intestino, lo que genera una fuerte estimulación de las células L, con producción de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido YY (PYY), que son anorexígenos con efecto incretínico que enlentece el vaciamiento gástrico y produce un aumento de la saciedad a nivel central.^(4,12,13) Los niveles en sangre de GLP-1 y PYY están significativamente elevados tan temprano como a los dos días después del bypass gástrico y permanecen así más de una década⁽²⁾ Estos péptidos, principalmente el GLP-1, tienen acciones proliferativas y anti-apoptóticas sobre las células beta pancreáticas,5 aumentan la biosíntesis y liberación de insulina, mejorando la captación de glucosa y síntesis de glicógeno en el hígado y tejidos periféricos, disminuye la síntesis de glicógeno hepático y mejora la resistencia a la insulina al disminuir la liberación de glucagón por las células alfa pancreáticas.^(4,14,15) Merece la pena mencionar que este efecto incretínico es la base del desarrollo de fármacos como agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV,^(5,16) los cuales son utilizados como tratamiento médico de la diabetes mellitus tipo 2.
4. **Cambios en la microbiota:** La microbiota intestinal es la población microbiana que vive en el intestino de manera comensal y mutualística con el hospedero. Está compuesta

por bacterias, arqueas, hongos y virus. El microbioma es el número total de microorganismo y su material genético, en términos de cantidad, composición, metabolitos que producen y funciones que ejercen. Las acciones centrales de la microbiota intestinal saludable incluyen la biodegradación de polisacáridos, la producción de ácidos grasos de cadena corta, el enriquecimiento de lipopolisacáridos específicos y la producción de vitaminas y aminoácidos esenciales. En el paciente obeso existe disbiosis, término que implica la incapacidad de individuo de retornar a una microbiota saludable. Lo cual se relaciona con la inflamación sistémica derivada del aumento de peso, particularmente por lipotoxicidad, condicionando resistencia a la insulina e incluso síndrome metabólico y esteatosis hepática de origen no alcohólico.⁽¹⁷⁾ Posterior a la cirugía, la microbiota sufre modificaciones importantes, permitiendo que ocurran aumentos y disminuciones en la abundancia de algunos grupos de bacterias, conformando una nueva comunidad que produce metabolitos que interactúan con el individuo mejorando su perfil metabólico, principalmente el de los carbohidratos y lípidos, lo cual se refleja en el control glicémico y del peso. Este efecto directo sobre el microbioma posterior a la cirugía tiene un origen multifactorial condicionado por la modificación anatómica, que incluye: restricción dietética, modificación de los ácidos biliares, cambios de pH y niveles de oxígeno en la luz intestinal, disminución de la superficie de absorción nutricional y la llegada precoz de alimentos digeridos de forma incompleta al yeyuno proximal e íleon distal. Induciendo cambios en el accionar bacteriano que modulan el metabolismo del huésped. Si bien, los resultados son evidentemente positivos, en la actualidad la mayoría de los estudios son a corto plazo y de series pequeñas de pacientes. Sin embargo, trabajos como el de Magouliotis y col,⁽¹⁸⁾ afirman: "la microbiota intestinal post operatoria de sujetos con obesidad mórbida fue similar a la de sujetos con sobrepeso o con obesidad leve, con aumento de GLP-1, GLP-2, PYY y TMAO y disminución de BCCA (aminoácidos ramificados esenciales), que en su conjunto dieron como resultado la disminución de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, LDL, HOMA IR, disminución del apetito, y remisión de diabetes mellitus".

5. **Ácidos biliares:** Los cambios anatómicos de las cirugías derivativas, hacen que la bilis progrese al intestino distal, sin estar mezclada con el bolo alimentario en su totalidad, mejorando la disponibilidad de ácidos biliares a nivel del intestino distal, lo que produce la activación del receptor TGR5 (receptor acoplado a proteína G específico para ácidos biliares) en las células L, produciendo un incremento en la secreción de GLP-1 y PYY,⁽¹⁹⁾ favoreciendo el efecto incretínico. También se unen al receptor farnesoide X

(FXR), que provoca la liberación del factor de crecimiento fibroblástico 19 con efecto insuline-like induciendo la producción de glucógeno e inhibiendo la producción de insulina.^{5,20} El FXR está ubicado a nivel nuclear, por lo que para su activación es necesaria la entrada a la célula de los ácidos biliares, a diferencia del TGR5 que se encuentra en la membrana por lo que no es necesario que el ácido biliar entre a la célula, siendo el simple paso de estos por el tubo digestivo el que lo activa.⁽²¹⁾ Existe una relación directa entre los ácidos biliares y la microbiota intestinal, ya que estos tienen propiedades antimicrobianas que reducen el tamaño de subpoblaciones bacterianas, con el consecuente impacto directo en el microbioma.⁽²²⁾ Las bacterias los usan como sustratos de biotransformación en el colon, estableciéndose una real comunicación entre ellos, generando en el huésped efectos metabólicos positivos a través de los receptores FXR y TGR5.⁽¹⁷⁾ En conclusión, las modificaciones secundarias a la cirugía bariátrica y metabólica, tienen un impacto directo sobre el pool de ácidos biliares del individuo y la microbiota, que sumado a la mencionada interacción entre estos dos elementos, modifica de manera positiva en el perfil metabólico.

- 6. Acción sobre el sistema nervioso (SN):** Las fibras vagales de la mucosa gástrica son sensibles al estiramiento mecánico para detectar el volumen de los alimentos ingeridos, en cirugías como el bypass gástrico se preservan las fibras terminales a nivel del reservorio y podrían mediar la saciedad al paso de los alimentos por este. La denervación vagal más distal puede alterar la señalización lo que puede influir en la saciedad. La información sensorial visceral del intestino se comunica centralmente mediante la señalización del nervio vago aferente (sensorial) al núcleo del tracto solitario. Aquí, la información sensorial visceral y los aportes hormonales y metabólicos se integran junto con los aportes neuronales de otras áreas del tronco encefálico y bien pueden ser la forma más importante en que estas cirugías envía señales al cerebro.^(2,23) El sistema nervioso es otro regulador clave de los procesos metabólicos. Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático controlan el metabolismo de la glucosa directamente a través de la entrada neuronal e indirectamente a través de la circulación para influir en la liberación de insulina, glucagón y la producción hepática de glucosa.⁽¹⁶⁾ La liberación de hormonas como el GLP-1, ghrelina, péptido YY, o la leptina cuya secreción se modifica en el bypass gástrico, contribuyen a nivel del sistema nervioso central a regular tanto la ingesta como la homeostasis de la glucosa mediados por los sistemas simpático y parasimpático desde el hipotálamo.⁽⁵⁾ Esta región del cerebro también regula la producción de glucosa hepática mediante la acción de la insulina, la

glucosa y los ácidos grasos. La acción de la insulina en este sitio también es vital para regular el peso corporal, con un efecto disminuido que conduce a la obesidad. Más recientemente se ha demostrado que la lesión neuronal inducida por inflamación se produce rápidamente en roedores con una dieta rica en grasas y las imágenes en humanos sugieren cambios estructurales en el hipotálamo en consonancia con la gliosis en obesos en comparación con individuos delgados.⁽¹⁶⁾

- 7. Pérdida de peso:** El tejido adiposo visceral presenta una alta tasa de lipólisis, liberando grandes cantidades de ácidos grasos y citoquinas proinflamatorias hacia el hígado y la circulación sistémica. Los ácidos grasos libres producen resistencia a la insulina en los tejidos efectores en un nivel post receptor y contribuyen a la apoptosis de las células beta pancreáticas, fenómeno conocido como lipotoxicidad. La pérdida de peso y la disminución del tejido adiposo visceral, disminuye de forma exponencial la lipotoxicidad y sus efectos nocivos para la homeostasis metabólica. Este es posiblemente uno de los mecanismos más importantes para lograr control metabólico.⁽⁵⁾
- 8. Impacto sobre la producción de grelina:** La grelina es una hormona conocida por estimular el apetito. Existen numerosas acciones posibles a través de las cuales ejerce su efecto en el cuerpo: sobreproducción, reducción después de las comidas y aumento de la sensibilidad del receptor.⁽²⁴⁾ Posterior a la cirugía bariátrica, particularmente la gastrectomía vertical, existe un descenso importantísimo en la producción de esta, debido a la eliminación del fundus gástrico (sitio de mayor producción),⁽²⁵⁾ en cirugías como el bypass gástrico los resultados son contradictorios.⁽²⁴⁾ Los principales efectos que se le atribuyen a la grelina son: orexigénico, interferir con la leptina en el sistema nervioso central, disminuir la liberación de insulina en el páncreas, aumentar la neoglucogénesis, favorecer la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, aumentar la glucogenólisis y disminuir la lipólisis. Por lo tanto, su descenso se traduce en un impacto metabólico positivo en el paciente y permite sensación de mayor saciedad que se traduce en menor ingesta alimentaria.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Aún hoy existen muchas interrogantes con respecto a los mecanismos de acción que intervienen en la CBM, no existiendo una explicación completamente certera y segura, sin embargo, los avances alcanzados son promisorios y nos obligan a seguir investigando.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno sobre el presente estudio.

REFERENCIAS

1. Chousleb E, Rodriguez JA, O'Leary P. History of the Development of Metabolic/Bariatric Surgery. en *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2a ed., Springer, pp. 37-46. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-27021-6>
2. Sogbe Miguel Eduardo, Di Frisco Isberling Madeleine, Díaz Emilia. Cirugía bariátrica: Cambios fisiológicos en el tratamiento del síndrome metabólico. *Gen* 2016; 70(3): 93-99. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032016000300007
3. David Pacheco Sánchez, Pilar Pinto Fuentes, Enrique Asensio Díaz. Actualización en cirugía bariátrica/metabólica. *Nutr Clin Med* 2019; XIII (2): 113-127. Disponible en: <https://nutricionclinicaenmedicina.com/wp-content/uploads/2022/05/5077.pdf>
4. Hernández Rodríguez José, Arnold Domínguez Yuri, Moncada Espinal Olga María. Teorías y mecanismos que justifican el empleo de la cirugía metabólica en personas con diabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2018; 29(3): 1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000300008
5. Balongo García R, Bejarano Gómez-Serna D, De la Rosa Báez A, Molina García D, García del Pino B, Martínez Mojarro R, *et al.* Cirugía metabólica, un nuevo paradigma para el tratamiento de la diabetes. *Cir Andal.* 2019;30(4):477-85. Disponible en: <https://www.asacirujanos.com/revista/2019/30/4/08>
6. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, *et al.* The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2010; 33: 1438-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890335/>
7. Pok EH, Lee WJ. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 14315-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202361/>
8. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244: 741-9 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856597/>
9. Salinari S, Mingrone G, Bertuzzi A, Previti E, Capristo E, Rubino F. Down-regulation of Insulin Sensitivity After Oral Glucose Administration: Evidence for the "Anti-Incretin Effect". *Diabetes* 2017; 66: 2756-63. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/11/2756/35210/Downregulation-of-Insulin-Sensitivity-After-Oral>
10. El-Salhy M., Mazzawi T., Hausken T., Hatlebakk J.G. Interaction between diet and gastrointestinal endocrine cell. *Biomed Rep.* 2016; 4(6): 651-656. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887949/>
11. Liddle RA. Neuropods. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019; 7(4): 739-747. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463090/>
12. Dixon J. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. *World J Surg.* 2009;33(10):2014-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1007/s00268-009-0062-y>
13. Rubino F, Gagner M. Potential of Surgery for Curing Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2002;236(5):554-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422611/>
14. Papapietro K. Cirugía para la obesidad: efectos generales, beneficios y riesgos. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2012;23(2):189-95.37. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/273093659_Cirugia_para_la_obesidad_efectos_generales_beneficios_y_riesgos
15. Raghov R. Bariatric surgery-mediated weight loss and its metabolic consequences for type-2 diabetes. *World J Diabetes.* 2013;4(3):47-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680623/>
16. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383: 1068-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226760/>
17. Vígil-Guerrero RE, Gasco M, Gonzales GF. La cirugía bariátrica modifica la diversidad bacteriana y los metabolitos de la microbiota intestinal mejorando el perfil metabólico del huésped y contribuyendo a la reducción del peso. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2021;34(4):162-172. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/356985455_La_cirugia_bariatrica_modifica_la_diversidad_bacteriana_y_los_metabolitos_de_la_microbiota_intestinal_mejorando_el_perfil_metabolico_del_huesped_y_contribuyendo_a_la_reduccion_del_peso
18. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. Impact of Bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2017 May;27(5):1345-1357. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-017-2595-8>
19. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005; 28: 481-484. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/28/2/481/23978/Follow-up-of-Nutritional-and-Metabolic-Problems>
20. Potthoff MJ, Kliever SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012; 26: 312-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289879/>
21. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev.* 2009 Jan;89(1):147-9. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00010.2008?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
22. Islam S, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, *et al.* Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1773-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851101081X>
23. Abdeen G, Le Roux CW. Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. *Review. Obes Surg.* 2016 Feb;26(2):410-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-015-1945-7>
24. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malletzis G, Tsilimigras DI, Gueron AD, *et al.* Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In Vivo.* 2017 Nov-Dec;31(6):1047-1050. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756630/>
25. Anderson B, Switzer NJ, Almamar A, Shi X, Birch DW, Karmali S. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: a systematic review. *Obes Surg* 23(9): 1476-1480, 2013. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-013-0999-7>
26. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. *Ann Surg* 257(4): 647-654, 2013. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/abstract/2013/04000/alterations_in_gut_hormones_after_laparoscopic.11.aspx