

Cirugía bariátrica en diabetes: mitos y realidades

Bariatric Surgery in Diabetes: Myths and Facts

 Nadia Shiguango Shiguango, MD^{1,2*}  Gabriela Basantes Jácome, MD^{1,2}  Gissela Arias De la Vega, MD^{1,2}  Daniel Albuja Morán, MD^{1,2}  Carlos Rojas Merchán, MD^{1,2}  Álvaro José Freire Velecela, MD^{1,2}  Álvaro Armendáriz Valverde, MD^{1,2}  Alexis Ulloa Molina, MD^{1,2}

¹Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Nadia Shiguango Shiguango, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: nenas050891@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6055841>

Resumen

La adiposidad visceral se correlaciona con los niveles de sensibilidad a la insulina, por lo que la obesidad tiende a mantener una relación lineal en relación a la aparición de la diabetes mellitus (DM). En efecto, la existencia de un nexo causal entre la obesidad y la DM, particularmente la DM tipo 2 (DM2), es innegable. El impacto generado por la DM2 en la calidad de vida de los pacientes y en los costos de salud pública ha obligado a la comunidad científica a buscar nuevas estrategias para abordar esta problemática. Típicamente, el abordaje terapéutico de la DM2 se concentra en los cambios en el estilo de vida, modificaciones nutricionales y el uso de fármacos dirigidos a contrarrestar la hiperglicemia. No obstante, han tomado popularidad las medidas quirúrgicas para obtener una reducción de peso significativa y, por ende, mejorar el perfil metabólico de los pacientes con DM2. Dado el potente rol regulador que posee el tracto gastrointestinal en relación al control del metabolismo, las intervenciones quirúrgicas que producen derivaciones anatómicas, principalmente las exclusiones duodenoyeyunales, han mostrado de forma consistente mejorar la homeostasis de la glucosa en pacientes con DM. La cirugía bariátrica (CB) tiene como población objeto a los individuos obesos; dada la frecuencia en la coexistencia de la DM y la obesidad, diferentes estudios han señalado que pacientes obesos sometidos a CB han mostrado mejoría significativa en su perfil metabólico. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos que explican dichos beneficios metabólicos en este grupo de pacientes, así como la evidencia clínica que avala dichos hallazgos.

Palabras clave: Obesidad, diabetes mellitus, adiposidad, cirugía bariátrica, hiperglicemia.

Abstract

Visceral adiposity is correlated to insulin sensitivity, and thus obesity tends share a linear relationship with the development of diabetes. Indeed, the existence of a causative link between obesity and diabetes, especially type 2 diabetes mellitus (DM2), is undeniable. The impact of DM2 in patients' quality of life and in public health costs has pushed the scientific community to seeking novel strategies for these problems. Typically, the therapeutic management of DM2 concentrates on lifestyle changes, nutritional modifications, and antihyperglycemic medication. However, surgical alternatives have gained popularity for obtaining significant weight loss along with improvement of the metabolic profiles of patients with DM2. Given the powerful regulating role of the digestive tract on metabolic control, surgical interventions that yield anatomic bypasses, especially duodenal and jejunal exclusions, have proved to consistently ameliorate glucose homeostasis in DM patients. The target population for bariatric surgery (BS) is obese individuals; given the frequent coexistence of DM and obesity, several studies have highlighted that obese patients that have undergone BS have shown significant improvements in metabolic profiles. Therefore, the aim of this review is to assess the mechanisms explaining these metabolic benefits in this group of patients, and the clinical evidence supporting these findings.

Keywords: Obesity, diabetes mellitus, adiposity, bariatric surgery, hyperglycemia.

Introducción

En las últimas décadas, la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) se ha acrecentado drásticamente, al punto de llegar a proporciones epidémicas¹. Esto está directamente relacionado con el aumento exponencial de la prevalencia de la obesidad, fenómeno que podría ser tachado de pandémico². La adiposidad visceral se correlaciona con los niveles de sensibilidad a la insulina, por lo que la obesidad tiende a mantener una relación lineal en relación a la aparición de la DM³. En efecto, la existencia de un nexo causal entre la obesidad y la DM, particularmente la DM tipo 2 (DM2), es innegable.

El impacto generado por la DM2 en la calidad de vida de los pacientes y en los costos de salud pública ha obligado a la comunidad científica a buscar nuevas estrategias para abordar esta problemática. Típicamente, el abordaje terapéutico de la DM2 se concentra en los cambios en el estilo de vida, modificaciones nutricionales y el uso de fármacos dirigidos a contrarrestar la hiperglicemia⁴. No obstante, la hiperglicemia sólo representa una fracción de la infinidad de problemas metabólicos producto de la DM2. Por tal motivo, el objetivo a largo plazo en el manejo del paciente con DM2 debe ser la reducción significativa de peso, predominantemente representado por la pérdida de contenido graso, objetivo que sólo consigue una pequeña proporción de la población y que logra ser mantenido por una proporción aún más pequeña⁵.

En este contexto, han tomado popularidad las medidas quirúrgicas para obtener una reducción de peso significativa y, por ende, mejorar el perfil metabólico de los pacientes con DM2⁶. Dado el potente rol regulador que posee el tracto gastrointestinal en relación al control del metabolismo, las intervenciones quirúrgicas que producen derivaciones anatómicas, principalmente las exclusiones duodenoyeyunales, han mostrado de forma consistente mejorar la homeostasis de la glucosa en pacientes con DM⁷. La cirugía bariátrica (CB) tiene como población objeto a los individuos obesos; dada la frecuencia en la coexistencia de la DM y la obesidad, diferentes estudios han señalado que pacientes obesos sometidos a CB han mostrado mejoría significativa en su perfil metabólico⁸. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos que explican dichos beneficios metabólicos en este grupo de pacientes, así como la evidencia clínica que avala dichos hallazgos.

Cirugía bariátrica y diabetes: mecanismos moleculares

A la fecha se han propuesto múltiples hipótesis que buscan explicar cómo la CB es capaz de generar tantas modificaciones en el perfil metabólico. En definitiva, la pérdida tan significativa de peso representa un fenómeno importante ya que resulta en disminución de la adiposidad visceral y, por tanto, tiene un efecto insulinosensibilizante⁹. Sin embargo, se ha reportado que las modificaciones metabólicas posteriores a la CB aparecen en las primeras semanas luego de la

cirugía, incluso antes de que la reducción del peso sea marcada. En consecuencia, se ha propuesto que la pérdida de peso no es el único beneficio obtenido de la CB, sino que además se instauran otros cambios metabólicos producto de las modificaciones anatómicas resultantes de la cirugía, al punto de conferirle el término de “cirugías metabólicas” a este grupo de procedimientos¹⁰.

Algunos autores proponen que la exclusión anatómica del duodeno y el yeyuno proximal del tráfico gastrointestinal disminuye la señalización anti-incretínica, resultando en mayores niveles de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1)¹¹. Por otro lado, algunos estudios reportan disminución en los niveles circulantes de polipéptido inhibitorio gástrico (GIP), mientras que algunos reportan que los niveles circulantes permanecen con modificaciones apenas notables¹². Adicionalmente, se presume que al llegar los nutrientes al yeyuno distal de forma temprana, se genera mayor estimulación de las células L enteroendócrinas que se encuentran en el íleo distal y el colon proximal, generando mayor secreción de GLP-1, péptido YY (PYY) y oxintomodulina¹³. Esto resulta en una mejoría importante en la secreción de insulina en conjunto con una reducción en los niveles de glucagón, produciendo una mejor respuesta postprandial a la glucosa y reduciendo la resistencia a la insulina.

Estos mecanismos aplican para la derivación biliopancreática (DBP) y el bypass en Y de roux (BYR), procedimientos particularmente complejos¹⁴. Sin embargo, los resultados y beneficios obtenidos a través la manga gástrica (MG), un procedimiento que inicialmente era considerado como puramente restrictivo, parecen tener beneficios añadidos. En efecto, los pacientes sometidos a la MG muestran tener niveles disminuidos de ghrelina, lo que mejora la respuesta postprandial a la insulina y potencia la pérdida de peso¹⁵. Además, estos pacientes muestran niveles postprandiales más elevados de GLP-1 y PYY¹⁶.

También se ha propuesto la modulación de la recirculación enterohepática de los ácidos biliares (AB) como un posible mecanismo contribuyente a los beneficios metabólicos¹⁷. Se propone que el BYR y la DBP, dada la naturaleza de sus modificaciones anatómicas, suscitan una reabsorción más activa de los AB al generar un contacto temprano con la superficie de mayor reabsorción de AB, el íleo¹⁸. Adicionalmente, dado que en la DBP el segmento funcional de reabsorción suele ser menor a un metro, la reabsorción aumentada también se ve acompañada de un incremento en las pérdidas fecales de AB, lo cual parece ser compensado por un incremento en la síntesis hepática de AB¹⁸. Por el contrario, el BYR posee un segmento funcional lo suficientemente extenso como para no presentar modificaciones importantes en las pérdidas fecales de AB, manteniendo o incluso disminuyendo la tasa de síntesis hepática de AB¹⁹.

Los niveles séricos de AB guardan relación con la pérdida de peso y la mejoría en el perfil glicémico debido a que son capaces de estimular la diferenciación intestinal de las células L y, por tanto, incrementar la secreción intestinal de

GLP-1, PYY y oxintomodulina, favoreciendo una mejor respuesta insulínica, mayor secreción de insulina y sensación de saciedad²⁰. Estudios en humanos han demostrado que los beneficios del incremento en los niveles de AB están mediados por la interacción de los AB con receptores nucleares y receptores de membrana como el receptor farnesoides X (RFX) y el receptor acoplado a proteína G Takeda 5 (RAGT5), presentes en el intestino, hígado, páncreas, tejido adiposo y músculo esquelético, por demás mencionar órganos estrechamente relacionados con la regulación del metabolismo de la glucosa²¹. El aumento en la actividad de estos receptores se ha relacionado con una mayor secreción insulínica en conjunto con una mejoría en la tolerancia a la glucosa, además de mayor captación hepática de glucosa acompañada de una mayor síntesis de glucógeno y menor gluconeogénesis²².

En adición, la CB ha demostrado tener una estrecha relación con modificaciones en la microbiota intestinal. Se ha propuesto que los cambios en la microbiota se deben, al menos en parte, a la mejoría en el perfil metabólico²³. En líneas generales, se han reportado incrementos en la cantidad de proteobacterias mientras que otros estudios afirman que hay una disminución en la cantidad de Bacteroides al año del procedimiento quirúrgico²⁴. El nexo entre la microbiota y la obesidad, la DM2 y otras enfermedades metabólicas está más que establecido; por tanto, la presencia de estos cambios en la microbiota intestinal posterior a la CB contribuyen, por diferentes mecanismos, a mejorar el perfil metabólico del paciente²⁵.

Remisión de la Diabetes Mellitus: ¿Hechos o ficción?

Uno de los principales retos al momento de hablar de remisión en DM2 es definir criterios. Los criterios para definir la presencia de DM2 e incluso de prediabetes se rigen bajo parámetros estrictamente regulados y aceptados internacionalmente por todas las sociedades de DM, que para establecerse requirieron de infinidad de investigaciones y el análisis de múltiples paneles de expertos²⁶. En este sentido, los criterios más extensamente aceptados sobre remisión de DM2 fueron emitidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el año 2009, estableciendo que la remisión de la DM2 requería la presencia de valores de glicemia por debajo de los rangos diabéticos durante al menos un año, ausencia de tratamiento farmacológico y mantenimiento de dicho estado en el tiempo, generando tres subdivisiones: a) Remisión parcial, donde existen valores de glicemia en rangos prediabéticos durante al menos un año; b) Remisión completa, definido por valores normales de glicemia durante al menos un año; y, c) Remisión prolongada, definido por la permanencia de la remisión completa durante al menos 5 años²⁷.

En retrospectiva, los primeros reportes en catalogar de “curativos” los procedimientos bariátricos en relación a la DM2 datan del siglo pasado. En 1995, Pories y cols.²⁸, hicieron públicos los resultados de un seguimiento a largo plazo de más de 600 pacientes mórbidamente obesos sometidos al

BYR, de los cuales más de la mitad presentaban algún tipo de alteración en el metabolismo de la glucosa, tanto intolerancia a la glucosa como DM2. Los autores encontraron que posterior a un seguimiento de 14 años, el 83% de los pacientes con DM2 y el 98,7% de los pacientes con intolerancia a la glucosa mantuvieron valores de glicemia en ayuno y HbA1C dentro de parámetros normales. Sin embargo, se debe considerar que para la fecha los métodos de laboratorio utilizados para la medición de la glicemia en ayuno y la HbA1C no eran tan precisos como en la actualidad y los criterios utilizados en la época para definir “euglicemia” distan mucho de los contemporáneos²⁹. No obstante, para la fecha, los resultados de dicho estudio marcaron un antes y un después en relación al manejo de la DM2.

Investigaciones más recientes adaptadas a los criterios de la ADA para remisión de DM2, con ciertas excepciones, mantienen que la CB podría tener un potencial curativo para la DM2; sin embargo, estas aseveraciones deben ser tomadas con cautela. Uno de los ensayos clínicos más populares, el estudio STAMPEDE, buscó comparar la eficacia de la CB en contraste con un tratamiento farmacológico óptimo con la finalidad de obtener criterios de remisión³⁰. Dentro de este estudio se utilizó como criterio de remisión la presencia de HbA1C menor al 6% en ausencia de tratamiento médico, lo cual difiere un poco de los criterios establecidos por la ADA en 2009²⁷. Fuera de los resultados en relación a los desenlaces del estudio, se reportó que los pacientes sometidos a MG y BYR requirieron en menor medida y durante menos tiempo la utilización de tratamiento antidiabético en comparación con el grupo control³¹. En conclusión, luego de 5 años de seguimiento los autores reportaron que el 22,4% de los pacientes tratados con el BYR y el 14,9% de los pacientes sometidos a MG alcanzaron los criterios de remisión del estudio³².

Asimismo, otro ensayo clínico reportó que los pacientes tratados con banda gástrica ajustable (BGA), posterior a 2 años de seguimiento, presentaron una tasa de remisión del 73% en comparación con el 13% del grupo tratado con fármacos convencionales, tomando como criterios de remisión glicemia en ayuno menor a 126 mg/dl y HbA1C menor a 6,5%³³. Aunque la evidencia actual en este sentido tiende a ser alentadora, debe señalarse la heterogeneidad en los criterios de remisión, lo cual pudiera inflar sus resultados percibidos³⁴.

Conclusión

La DM2 es, sin lugar a dudas, uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel internacional. Debido su crecimiento exponencial en los últimos años, probablemente relacionado a la creciente epidemia de obesidad, el entorno médico se ha dado a la tarea de investigar nuevas alternativas para el manejo de esta condición. La CB recientemente ha amasado un buen cúmulo de evidencia en relación a sus beneficios para el manejo no sólo de la obesidad, sino de la DM2. La CB, por medio de diferentes mecanismos moleculares, genera mejoría significativa en el perfil metabólico de los pacientes. Además de la evidencia bioquímica, la evidencia clínica también avala la CB como una buena estrategia para alcanzar la remisión de la DM2. Múltiples estudios reportan cifras alarmantemente altas de remisión de DM2 en pacientes sometidos a procesos como el BYR, obligando a reconsiderar los paradigmas en relación al lugar de la CB como tratamiento exclusivo de la obesidad. No obstante, dada la discrepancia en los criterios y la divergencia en la metodología de los estudios se debe buscar establecer nuevos criterios de remisión para la DM2, así como estandarizar el protocolo de estudio para estudios de esta índole.

Referencias

1. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. diciembre de 2014;42(12):698-702.
2. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. julio de 2015;33(7):673-89.
3. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. mayo de 2017;1863(5):1026-36.
4. Tiwari P. Recent Trends in Therapeutic Approaches for Diabetes Management: A Comprehensive Update. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:340838.
5. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Medical Clinics of North America*. enero de 2018;102(1):183-97.
6. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de agosto de 2014;(8):CD003641.
7. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*. 19 de septiembre de 2019;10:626.
8. Cefalu WT, Rubino F, Cummings DE. Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes: Changing the Landscape of Diabetes Care. *Dia Care*. junio de 2016;39(6):857-60.
9. Clamp LD, Hume DJ, Lambert EV, Kroff J. Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history. *Nutr Diabetes*. junio de 2017;7(6):e282.
10. Neff KJ, Chuah LL, Aasheim ET, Jackson S, Dubb SS, Radhakrishnan ST, et al. Beyond Weight Loss: Evaluating the Multiple Benefits of Bariatric Surgery After Roux-en-Y Gastric Bypass and Adjustable Gastric Band. *OBES SURG*. mayo de 2014;24(5):684-91.
11. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Dia Care*. junio de 2016;39(6):893-901.
12. Laferrière B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins. *Int J Obes Suppl*. diciembre de 2016;6(Suppl 1):S32-6.
13. Jirapinyo P, Jin DX, Qazi T, Mishra N, Thompson CC. A Meta-Analysis of GLP-1 After Roux-En-Y Gastric Bypass: Impact of Surgical Technique and Measurement Strategy. *OBES SURG*. marzo de 2018;28(3):615-26.
14. Wu H, Liang H. [Comparison of different mechanisms in the treatment of type 2 diabetes between biliopancreatic diversion and Roux-en-Y gastric bypass]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. enero de 2012;15(1):88-92.
15. Bužga M, Zavadilová V, Holéczy P, Švagera Z, Švorc P, Foltys A, et al. Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *wiitm*. 2014;9(4):554-61.
16. Still CD, Wood GC, Chu X, Erdman R, Manney CH, Benotti PN, et al. High Allelic Burden of Four Obesity SNPs Is Associated With Poorer Weight Loss Outcomes Following Gastric Bypass Surgery. *Obesity*. agosto de 2011;19(8):1676-83.
17. Wang W, Cheng Z, Wang Y, Dai Y, Zhang X, Hu S. Role of Bile Acids in Bariatric Surgery. *Front Physiol*. 2 de abril de 2019;10:374.
18. Ferrannini E, Camastra S, Astiarraga B, Nannipieri M, Castro-Perez J, Xie D, et al. Increased Bile Acid Synthesis and Deconjugation After Biliopancreatic Diversion. *Diabetes*. octubre de 2015;64(10):3377-85.
19. de Siqueira Cardinelli C, Torrinhas RS, Sala P, Pudenzi MA, Fernando F Angolini C, Marques da Silva M, et al. Fecal bile acid profile after Roux-en-Y gastric bypass and its association with the remission of type 2 diabetes in obese women: A preliminary study. *Clinical Nutrition*. diciembre de 2019;38(6):2906-12.
20. Lund ML, Sorrentino G, Egerod KL, Kroone C, Mortensen B, Knop FK, et al. L-Cell Differentiation Is Induced by Bile Acids Through GPBAR1 and Paracrine GLP-1 and Serotonin Signaling. *Diabetes*. abril de 2020;69(4):614-23.
21. Chiang JYL, Pathak P, Liu H, Donepudi A, Ferrell J, Boehme S. Intestinal Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Couple Receptor 5 Signaling in Metabolic Regulation. *Dig Dis*. 2017;35(3):241-5.
22. Pathak P, Liu H, Boehme S, Xie C, Krausz KW, Gonzalez F, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. junio de 2017;292(26):11055-69.
23. Guo Y, Huang Z-P, Liu C-Q, Qi L, Sheng Y, Zou D-J. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. *European Journal of Endocrinology*. enero de 2018;178(1):43-56.
24. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. *OBES SURG*. abril de 2017;27(4):917-25.
25. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Pre-

- biotics, and Synbiotics for Weight Loss. pnf. 30 de junio de 2020;25(2):113-23.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. enero de 2021;44(Supplement 1):S15-33.
 27. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? Diabetes Care. 1 de noviembre de 2009;32(11):2133-5.
 28. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus: Annals of Surgery. septiembre de 1995;222(3):339-52.
 29. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanadan M. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. WJD. 2016;7(17):396-405.
 30. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. N Engl J Med. 26 de abril de 2012;366(17):1567-76.
 31. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. N Engl J Med. 22 de mayo de 2014;370(21):2002-13.
 32. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 16 de febrero de 2017;376(7):641-51.
 33. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 23 de enero de 2008;299(3):316-23.
 34. Tsilingiris D, Koliaki C, Kokkinos A. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery: Fact or Fiction? IJERPH. 30 de agosto de 2019;16(17):3171.