

Ariadna Morell Alcaina

**TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA RECUPERACIÓ DE PES DESPRÉS DE LA CIRURGIA
BARIÀTICA. UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA.**

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per: Francesc Xavier Sureda Batlle

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2021

*** Treball grupal realitzat amb: Lluís Pérez Pérez**

INTRODUCCIÓ

L'obesitat. Importància per a la salut i el sistema sanitari:

El sobrepès i l'obesitat suposen un creixent problema de salut pública arreu del món ^[1]. Segons la OMS, el 2016, el 39% de les persones adultes de més de 18 anys tenien sobrepès, i el 13% obesitat ^[2]. A Espanya, i segons dades del 2017, el 37.07% de la població presenta sobrepès mentre que el 17.43% pateix obesitat (xifres que són més elevades en homes que en dones) ^[3]. No obstant, en l'últim any 2020 la situació de pandèmia donada pel COVID-19 pot haver agreujat aquestes xifres: la quarantena està associada a l'estrès i la depressió, i també condueix a una dieta poc saludable i una activitat reduïda, així com canvis en els comportaments dels individus com el consum d'alcohol o el tabaquisme ^[4].

El balanç energètic positiu (entès com una ingesta d'energia major a les necessitats de cada individu) significa una major taxa de diabetis mellitus tipus 2 (DM2) i resistència a la insulina, juntament amb complicacions com hipertensió arterial (HTA), accidents cardiovasculars (CV) i altres malalties cardíaques, apnea de la son i trastorns de la son, anomalies de lípids en sang i malaltia del fetge gras no alcohòlica. A més existeix un vincle amb diversos tipus de càncers com el d'endometri, mama, ovari, pròstata, fetge, vesícula biliar, ronyó i colorectal ^[5]. L'obesitat induïx un estat inflamatori crònic sistèmic, que es pot originar per la interacció de la microbiota intestinal, els àcids biliars, les hormones intestinals, i el sistema immunològic ^[6].

Tractaments per a l'obesitat:

En la primera línia d'actuació contra l'obesitat es recorre, com a primera opció de tractament, a canvis en l'estil de vida (modificació de la dieta i promoció de l'activitat física), però en alguns casos aquests resulten ser insuficients i es requereix de procediments addicionals com la farmacoteràpia, o en casos més extrems (normalment quan hi han comorbiditats associades o bé en els graus superiors d'obesitat) cirurgia bariàtrica o metabòlica. Segons una revisió sistemàtica i metanàlisis realitzada per Kehra R., i cols. els medicaments utilitzats en el tractament de l'obesitat han demostrat majors probabilitats de perdre pes en comparació amb els grups placebo, remarcant que l'enfoc ideal per a la pèrdua de pes ha de ser altament individualitzat, identificant aquells candidats que són adequats per la farmacoteràpia, intervencions conductuals i/o quirúrgiques ^[7].

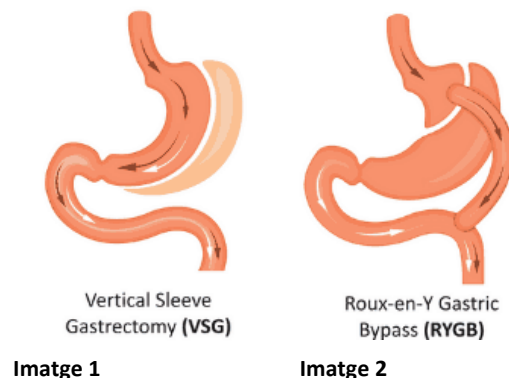
La cirurgia metabòlica en la terapèutica de l'obesitat:

Segons un recent estudi, la cirurgia bariàtrica augmenta la longevitat i resulta en estalvis per la cura de la salut ^[8]. Segons la Societat Espanyola de la Cirurgia de l'Obesitat i l'Associació Espanyola de Cirurgians, es plantegen com a candidats per a intervencions bariàtriques (segons criteris de IMC i de comorbiditats associades) els pacients que tenen un IMC ≥ 40 kg/m², els de >35 kg/m² amb una o més comorbiditats greus susceptibles de millora amb la cirurgia, i pacients amb un IMC >30 kg/m², amb l'objectiu terapèutic de millorar els marcadors de risc cardiovascular i/o el control glucèmic (valorant-se els casos individualment) ^[9]. Els tipus de cirurgia més habituals són:

- *By-pass* gàstric en Y de Roux.
- Gastrectomia tubular (*sleeve gastrectomy*, SG; o *vertical sleeve gastrectomy*, VSG).
- Banda gàstrica ajustable (AGB)..
- Gastroplàstia amb banda vertical.
- Derivació biliopancreàtica amb o sense creuament duodenal (o *duodenal switch*, DS).
- *By-pass* gàstric d'anastomosi única (SAGB).
- Creuament duodenal d'anastomosi única (SADS).

Els dos procediments més realitzats arreu del món són la gastrectomia tubular (SG) (Imatge 1) i el *by-pass* gàstric en Y de Roux (RYGB) (Imatge 2) ^[10], per això gran part dels estudis comparen aquestes dues intervencions en termes de pèrdua de pes. En la majoria d'aquests es mostra que els pacients resolen o redueixen les comorbiditats que pateixen després d'ambdues intervencions, però a curt termini perden més pes amb la tècnica quirúrgica de RYGB, en comparació amb SG ^[10, 11]. No obstant, aquesta major pèrdua de pes es dona perquè la RYGB és una tècnica més invasiva i sol presentar més efectes secundaris ^[12].

En alguns estudis es revisa l'eficàcia d'altres procediments realitzats amb menys freqüència, com la derivació biliopancreàtica (amb o sense creuament duodenal (DS)) que també podrien ser considerats segons el tipus de pacient com una bona opció, generalment en els casos de súper obesos (definitos com pacients obesos amb un IMC ≥ 50 kg/m²) ^[13], o en cas de que la primera cirurgia no hagi rendit els efectes desitjats, sobretot si hi ha presència de comorbiditats com la DM2 o hiperlipidèmies ^[14].



Cal remarcar que hi ha un cert consens on procediments com la banda gàstrica ajustable (AGB) i la gastroplàstia amb banda vertical, que anteriorment eren molt populars però actualment no es consideren adequades, fet que evidencia la importància de la dinàmica en l'evolució científica ^[15].

Per últim, existeix certa evidència sobre noves intervencions, que de moment es realitzen en pocs centres però que poden ser prometedores i aportar noves opcions quirúrgiques amb més avantatges que totes les esmentades anteriorment. Aquests són el *by-pass* gàstric d'anastomosi única (SAGB) sobretot, i el creuament duodenal d'anastomosi única (SADS). El SAGB presenta una tècnica més simple (més senzilla en comparació amb RYGB ja que només hi ha una anastomosi) ^[15] i amb una recuperació de pes mínima, tot i que s'ha de monitoritzar rigorosament i en alguns casos suplementar, degut que presenta malabsorcions que poden desencadenar en hipoalbuminèmies o anèmies severes ^[16].

Tot i que SG i RYGB ser les tècniques més utilitzades solen provocar complicacions postoperatòries o efectes adversos: fuites, estenosis, malaltia del reflux gastroesofàgic (GERD), síndrome de dúmping, malabsorció, i ulceracions en són algunes ^[14]. D'entre aquests problemes, destaquen la pèrdua de pes insuficient i la recuperació de pes, que han resultat motiu de preocupació en els últims anys. És relativament habitual per corregir les operacions amb resultats no esperats, realitzat una segona intervenció (també anomenada cirurgia de revisió) amb altres tècniques, incloent una repetició de la que ja s'havia utilitzat, encara que les taxes de complicacions són més elevades després d'una segona intervenció ^[12].

Chaar i cols. emfatitzen que per a la determinació del procediment més adequat s'hauria d'individualitzar el tractament quirúrgic, tenint en compte paràmetres com l'edat, el IMC, la presència o absència de comorbiditats, la preferència del pacient, l'experiència quirúrgica local... Aspectes com els resultats a curt termini com taxes de complicació, intervenció i reoperació són aspectes importants que s'haurien de revisar i incloure en el consentiment informat ^[8].

No obstant, si ens centrem en la recuperació de pes o pèrdua de pes inadequada després de la cirurgia veiem que són un fet conegut i afecten una proporció significativa d'individus, tot i que els mecanismes no estan tan clars ^[17].

Causes de la recuperació de pes després de la cirurgia:

Entre el 10 i el 20% dels pacients recuperen pes després de la cirurgia bariàtrica ^[18]. Cal remarcar que encara no hi ha cap fórmula estàndard per calcular la recuperació de pes degut a que hi ha una gran varietat de mètodes, i els resultats depenen de molts factors: des del tipus de cirurgia utilitzat, fins característiques personals del pacient, fet que es veu agreujat per la falta de consens en la comunitat mèdica pel que es considera en relació a l'assoliment d'objectius en la cirurgia ^[19]. Hi ha diferents definicions de recuperació de pes: Recuperació de més de 25% del pes perdut des del pes més baix (1), recuperació de més de 10 kg del pes nadir (menor pes des de la cirurgia) (2), recuperació de més de 5 punts de IMC des del pes més baix (3) ^[20].

Les causes que poden produir el nou guany de pes són diverses: l'incompliment de les recomanacions dietètiques, els mecanismes compensatoris fisiològics, els desequilibris d'hormones relacionades amb el metabolisme hormonal (com per exemple l'hipotiroidisme), els canvis de comportament com els trastorns per afartaments, l'estil de vida sedentari o inactivitat física, i les complicacions postoperatòries. A més, com qualsevol malaltia crònica, un subconjunt de pacients es refractari al tractament com a resultat d'influències genètiques i ambientals ^[21].

Així mateix, també s'ha vist que la presència de disfàgia és un predictor de recuperació de pes en pacients, segurament degut a que aquests pacients tenen una major ingesta d'aliments líquids o tous. Aquests poden conduir a un consum elevat de calories per falta de sacietat o per un alt contingut calòric propi de l'aliment. Això comporta un balanç energètic positiu i per tant a la recuperació de pes ^[22].

Per tal de tractar aquests problemes, a banda de la cirurgia de revisió, (que a més de les complicacions, comporta més costos sanitaris), en la pràctica clínica també s'utilitza la farmacoteràpia. Per tal de comprendre millor les opcions farmacològiques disponibles, es facilita una taula amb les característiques més rellevants dels diferents fàrmacs antiobesitat disponibles tant a la UE com als EUA (Taula 1):

Taula 1. Característiques dels principals fàrmacs antiobesitat.

| Principi(s) actiu(s) | Nom comercial | Grup de fàrmacs | Països on està autoritzat | Pauta posològica | Observacions |
|--------------------------|-------------------------|--|---------------------------|--|--|
| Orlistat | Xenical® Alli® | Inhibidor de la lipasa pancreàtica | UE, EUA | Xenical® 120mg, Alli® 60mg, càpsules | Requereix la presa de multivitamínics (vitamines liposolubles) |
| Liraglutida | Saxenda® Victoza® | Anàlegs GLP-1 | UE, EUA | 3mg, injectable subcutani | Indicada pel tractament de diabetis tipus 2 i en obesitat |
| Naltrexona/ bupropiòn | Mysimba® Contrave® | Activador del sistema POMC/CART | UE, EUA | 8mg/90mg, pastilles | - |
| Fentermina | Adipex-P® | Anorexigen simpaticomimètic | EUA | Variable, càpsules o pastilles | Indicat per un tractament a curt termini (poques setmanes) |
| Topiramet | Acomil® Topamax® | Antiepilèptics. Mecanisme d'acció antiobesitat desconegut | UE, EUA | Variable, càpsules o pastilles | Indicat en epilèpsies i migranyes. |
| Fentermina/ topiramet | Qsymia® | Combinació anorexigen / antiepilèptic | EUA | 3.75mg/23mg fins 7.5mg/46mg, càpsules | - |
| Lorcaserina | Belviq® Belviq XR® | Antagonista serotoninèrgic 5HT2C | EUA* | Belviq® 10mg Belviq XR® 20mg, pastilles | * Mai ha estat comercialitzada a la UE i retirada dels EUA al 2020 |
| Metformina | Dianben® Glucophage® | Hipoglucemiant oral. Mecanisme d'acció antiobesitat desconegut | UE, EUA | 850mg, pastilles | Indicada pel tractament de la diabetis tipus 2 |
| Exenatida | Byetta® | Anàleg GLP-1 | UE, EUA | 5 o 10mg, injectable subcutani | Utilitzat fora d'indicació en obesitat |

La hipòtesis que ens plantegem és que la farmacoteràpia pot utilitzar-se com a tractament adjuvant a canvis en l'estil de vida en individus que presenten recuperació de pes després de la cirurgia bariàtrica. Per comprovar si aquesta hipòtesis és certa ens proposem els següents objectius: en primer lloc analitzar si el tractament farmacològic és una bona opció terapèutica en els anomenats casos; i en cas afirmatiu, quins fàrmacs, en quines dosis, quins temps d'administració, i altres aspectes a considerar com a objectius secundaris.

MÈTODES

Aquesta revisió sistemàtica s'ha realitzat gairebé en la seva totalitat d'acord amb els criteris PRISMA, tret de l'avaluació de la qualitat de la evidència per falta d'informació. S'ha cercat a la base de dades electròniques de PubMed, amb restricció de data dels 10 anys de publicació més recents, i sense restricció d'idioma. La base de dades i les cerques manuals es van completar el dia 26/04/2021. Els membres de l'equip van avaluar de manera individual cadascun dels articles, i l'estratègia de cerca es va basar en termes de paraules clau predefinides: (("weight loss medications" OR "weight loss medication" OR "liraglutide" OR "phentermine" OR "topiramate" OR "pharmaceuticals" OR "exenatide" OR "dulaglutide" OR "lixisenatide" OR "semaglutide" or "bupropion" OR "naltrexone") AND ("bariatric" OR "Roux-en-Y" OR "sleeve gastrectomy")). Figura 1.

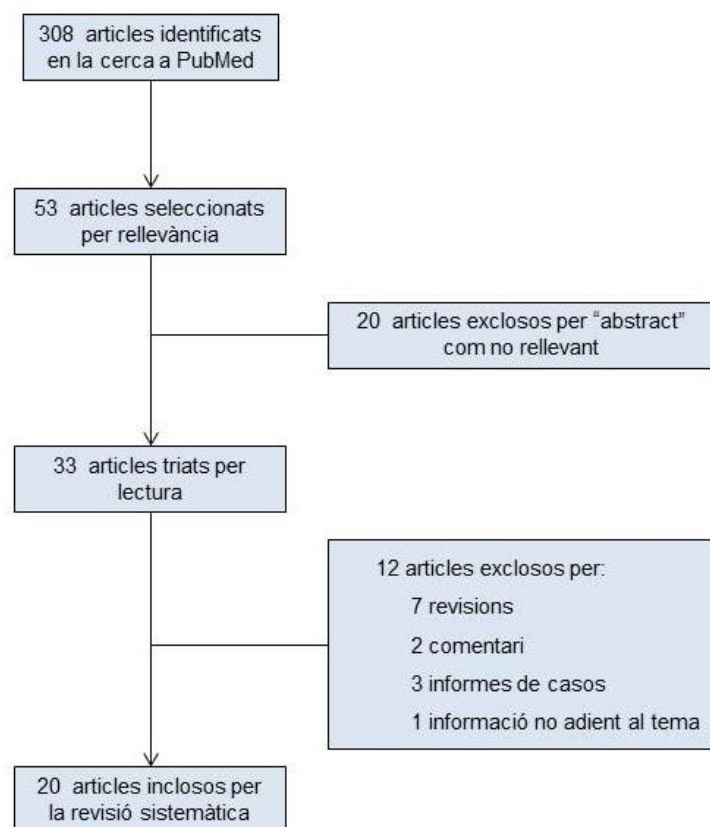


Figura 1. Diagrama de flux d'estudis des de la identificació fins la selecció per a revisió

Criteris d'elecció:

En l'anàlisi realitzat de manera independent per títols i resums, els articles triats es van seleccionar per la següent fase (lectura complerta) on es van excloure tots els articles que no van complir amb els criteris d'inclusió: (1) realitzats en humans; (2) subjectes d'edat ≥ 18 anys; (3) sotmesos o per sotmetre a cirurgia bariàtrica; (4) intervenció farmacològica inclosa; (5) tipus d'estudi: articles d'intervenció, estudis pilot, o revisions prospectives o retrospectives. També es va excloure un estudi per informació no concordant amb els paràmetres que es volien investigar, ja que s'avaluava el compliment de la medicació juntament amb la dieta estricta per a reducció del pes abans de la cirurgia.

Selecció d'estudis i extracció de dades:

Les següents dades van ser extretes de cada estudi pels 2 autors: Entorn (autor, data de publicació i zona geogràfica de realització de l'estudi), mida de la mostra, durada de l'estudi/seguiment, tipus de procediment quirúrgic, característiques de la intervenció, definició

de recuperació de pes, fàrmacs utilitzats amb les dosis corresponents, durada de tractament, i principals troballes (Taula 2).

Les discrepàncies en la extracció de les dades, van ser revisades de nou de manera conjunta, avaluant el document inicial i debatent les idees per l'equip fins arribar a un acord.

Valoració de la qualitat:

La qualitat dels articles va ser avaluada pels dos autors utilitzant l'eina d'avaluació de la qualitat metodològica per assajos controlats de Jadad, on cada estudi va rebre una puntuació de 0 (més baixa) a 5 (més alta) ^[42]. Els paràmetres avaluats per obtenir les classificacions van ser: (1) descripció de l'estudi com a aleatori, (2) exposició i adequació del mètode utilitzat per generar la seqüència d'aleatorització, (3) estudi doble cec, (4) especificació i adequació del mètode de cegament, (5) definició d'abandonaments. A més de dos paràmetres correctors per si en els punts (2) i (4) només es dona com correcte un dels dos requisits (per exemple si el mètode emprat per generar la seqüència va ser descrit però no va ser apropiat).

En cas de desacord en la puntuació, es van tornar a revisar els criteris per a determinar en quin punt hi havia la disconformitat, i després es van tornar a qualificar de manera conjunta la secció, arribant a un consens.

RESULTATS

Inicialment es van examinar un total de 308 articles a través de bases de dades. Després d'excloure duplicats i seleccionar títols i resums, 33 manuscrits es van considerar escollits per a lectura. Després de llegir tots els articles es van incloure 20 per a l'anàlisi qualitatiu (Taula 2).

Característiques de l'estudi:

El nombre de participants va comprendre entre 15 i 2.092 . Els intervals de durada d'estudi o de seguiment van oscil·lar entre els 6 mesos i 11 anys. Nou estudis es van realitzar als Estats Units (EUA), dos a Espanya, a Canadà, al Regne Unit i a Aràbia; i un assaig a Índia, a Suïssa, i a Brasil. El procediment bariàtric més realitzat va ser RYGB ^[18, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 37, 40, 41], seguit de SG ^[18, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 37, 38], i AGB ^[18, 24, 28, 37, 40, 41], però en alguns es van avaluar procediments com la banda gàstrica vertical ^[28], creuament duodenal ^[41] o baló intragàstric ^[36].

17 articles van avaluar paràmetres en el període post-quirúrgic, mentre que 3 els van analitzar abans de que els pacients es sotmetessin a cirurgia (període pre-quirúrgic).

Taula 2. Característiques dels estudis que van complir amb els criteris d'inclusió.

| Autor, país i any de publicació | Mida de la mostra | Seguiment dels pacients o durada de l'estudi | Procediment quirúrgic | Intervenció i grups | Definició de recuperació de pes | Fàrmac i dosi | Durada tractament | Resultats |
|---|-------------------|--|---|---|---|--|---|---|
| Istfan NW i cols. EUA. 2020 ^[23] | n=1.196 | 11 anys (durada de l'estudi) | RYGB | Estudi retrospectiu en que es revisa l'historial dels pacients. | Pes guanyat / pes perdut. També pes guanyat / pes nadir. | Fentermina, topiramat, fentermina / topiramat, bupropiòn i naltrexona. | No especificat | Fentermina i topiramat individual o de conjuntament poden reduir de forma significativa la recuperació de pes després de RYGB. |
| Wharton S, i cols. Canadà. 2019 ^[24] | n = 117 | Fins 2 anys (seguiment) | AGB (45.3 %) RYGB (42.7%), SG (12%) | Estudi d'intervenció, no randomitzat (el metge i el pacient van escollir el tractament que s'aplicaria). | [(canvi de pes màxim després de la cirurgia bariàtrica) / (canvi de pes des del pes més baix després de la cirurgia bariàtrica fins l'inici de la liraglutida 3,0 mg)] × 100. | Liraglutida de 0.6 mg augmentant dosi fins arribar a 3.0 mg | 7,6 ± 7,1 mesos | Els pacients van experimentar una pèrdua de pes significativa tant com 1 a 2 mesos després de l'inici del tractament, seguint significativa fins 1 any després, independentment del tipus de cirurgia. |
| Nor Hanipah Z, i cols. EUA. 2018. ^[18] | n= 209 | Mínim 1 any (seguiment) | RYGB (n=126) SG (n=52) AGB (n=21) gastric plication (n=4) | Prescripció de medicaments supressors de la gana en pacients amb recuperació de pes. | Pèrdua de l'excés de pes <50%, o la recuperació del 5% del pes nadir. | Fentermina = 37,5 mg un cop al dia. Fentermina/topiramat = fins dosi diària de 7,5 mg / 46 mg. Lorcaserina = 10 mg dos cops al dia. Naltrexona / bupropiòn (alliberament sostingut) = fins a 32 mg / 360 mg. | Un mínim de 3 mesos | Un 37% dels pacients va perdre >5% del pes total a l'any. Diferències significatives en la pèrdua de pes en banda gàstrica versus gastrectomia de màniga (4,6% versus 0,3%,) i by-pass gàstric de Roux-en-Y versus gastrectomia de màniga (2.8% versus 0,3%). |
| Stanford FC, i cols. EUA. 2017 ^[25] | n = 319 | No especificat | RYGB (n=258), SG (n=61) | Estudi retrospectiu en que es recreen fàrmacs anti-obesitat a pacients intervinguts quirúrgicament i recuperació de pes o pèrdua insuficient. | Pes altiplà es definit com un pes dins del 3% del pes nadir post-cirurgia. Si és superior, es considera recuperació de pes. | Qualsevol fàrmac anti-obesitat comercialitzat | Inici en la presència d'altiplà o recuperació de pes. Final no hi ha dades. | Els grup que va iniciar el tractament a l'altiplà van perdre més pes que amb recuperació de pes. El topiramat va ser l'únic fàrmac amb una pèrdua de ≥10%. Els pacients de RYGB tenien més probabilitats de perdre pes. |

| Autor, país i any de publicació | Mida de la mostra | Seguiment dels pacients o durada de l'estudi | Procediment quirúrgic | Intervenció i grups | Definició de recuperació de pes | Fàrmac i dosi | Durada tractament | Resultats |
|--|-------------------|--|--|--|--|--|---|---|
| Stanford FC, i cols. EUA. 2018 ^[26] | n = 35 | No especificat | RYGB (n=24) i SG (n=11) | Estudi retrospectiu en pacients ≥ 60 anys, sotmesos a cirurgia bariàtrica, als quals van rebre medicaments per la pèrdua de pes. | Pes altiplà es definit com un pes dins del 3% del pes nadir post cirurgia. Si és superior, es considera recuperació de pes. | Qualsevol fàrmac anti-obesitat comercialitzat | Inici en la presència d'altiplà o recuperació de pes. Final no hi ha dades. | Els pacients van aconseguir un canvi de IMC de $-2.74 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$. El grup de RYGB va perdre un major % de IMC. Disminució d'IMC significativa quan els medicaments es van prescriure a l'altiplà. Liraglutida va ser l'únic fàrmac que es va acostar a un valor significatiu. |
| Toth AT, i cols. EUA. 2018 ^[27] | n = 37 | No especificat | RYGB (n=28) i SG (n=9) | Estudi de cohort retrospectiu per disminuir el pes de joves de 21 a 30 anys després de RYGB i SG. | Pes altiplà es definit com un pes dins del 3% del pes nadir post cirurgia. Si és superior, es considera recuperació de pes. | Fentermina, topiramata i metformina | Inici en la presència d'altiplà o recuperació de pes. Final no hi ha dades. | El 54.1% dels pacients van perdre ≥5% del seu pes post-quirúrgic, el 34.3% van perdre el ≥10%, i el 22.9%, el ≥15%. En RYGB es va donar una mitja de pèrdua de pes més elevada. Sense diferències en el moment d'inici de tractament. |
| Rye P, i cols. Canadà 2018 ^[28] | n = 20 | 28 setmanes (seguiment) | RYGB (35%), SG (35%), VGB (15%), AGB (15%) | Revisió retrospectiva de les històries clíniques de 33 pacients d'entre 18 i 65 anys que van rebre liraglutida per reduir pes en context de qualsevol cirurgia bariàtrica. | Reincidència de pes (>10% de recuperació de pes des del nadir), pèrdua de pes inadequada (pèrdua de pes <20%), i altiplà (cap de les anteriors categories) | Liraglutida 3.0mg un cop al dia | 28 setmanes | Els pacients amb reincidència de pes van perdre una mitja de 12.9% del pes corporal, els pacients en altiplà un 8.9%, i els pacients amb pèrdua de pes inadequada un 8.4%. Liraglutida en dosis elevades és, per tant, un tractament complementari eficaç. |
| Miras AD, i cols. Regne Unit. 2019 ^[29] | n = 71 | 2 anys (durada de l'estudi) | RYGB n=19 i SG n=61 | Assaig aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Es va administrar liraglutida a pacients amb diabetis tipus 2, intervinguts quirúrgicament. | Cirurgia fallida (pèrdua de pes inadequada o recuperació de pes). | Liraglutida amb dosi de 0.6 mg de fins a 1.8 mg (o dosi tolerada) un cop al dia. | 26 setmanes | El grup tractat amb liraglutida va tenir una pèrdua de pes mitjana de -4.23 kg respecte al grup placebo. |

| Autor, país i any de publicació | Mida de la mostra | Seguiment dels pacients o durada de l'estudi | Procediment quirúrgic | Intervenció i grups | Definició de recuperació de pes | Fàrmac i dosi | Durada tractament | Resultats |
|---|-------------------|--|--------------------------|---|--|---|--|--|
| Thakur U, i cols. Índia del nord. 2021 ^[30] | n = 22 | 6 mesos (seguiment) | SG | Control prospectiu de doble cec, aleatoritzat, amb placebo. Pacients post cirurgia bariàtrica dividits en 2 grups: placebo i liraglutida. | No especificat | Liraglutida de 0.6 mg a 3 mg. Dosi mitjana d'1,41 ± 0,49 mg / dia. | Des de les 6 setmanes post operació, fins als 6 mesos. | L'IMC va disminuir en 11,7 ± 3,5 en el grup tractat amb liraglutida en comparació amb 9,5 ± 4,0 en el grup placebo. |
| Ard JD, i cols. EUA. 2019 ^[31] | n = 55 | 2 anys (seguiment) | SG | Ús pre i post quirúrgic de fentermina/topiramata en pacients súper obesos. 15 pacients van realitzar el tractament farmacològic. | Intervenció en període pre-quirúrgic | Fentermina/topiramata amb dosi de 3.75 / 23 mg un cop al dia durant 2 setmanes, fins a 7.5/46 mg al dia. La màxima dosi va ser de 15/92 mg. | Inici del tractament 3 mesos abans de la cirurgia | El grup de tractament amb fentermina/topiramata va perdre 2 vegades més pes (28.1 ± 12.8kg davant 12.3±125 kg) en el preoperatori en comparació amb els controls. |
| Horber FF, i cols. Suïssa, 2021 ^[32] | n = 95 | 24 mesos (seguiment) | RYGB | Estudi d'intervenció en pacients amb RYGB. El grup control (n=30) canvi d'estil de vida. La resta, tractament amb liraglutida (n=34), altres intervencions (n=31). | Guany de més del 10% del pes nadir després de la cirurgia. | Liraglutida (dosi màxima 3.0mg al dia) | 24 mesos | La pèrdua de pes mitjana en el grup liraglutida va ser de 13 ± 8kg, i A més va resultar en una millora de la HTA i la dislipidèmia. |
| Edgerton C, i cols. Regne Unit. 2021 ^[33] | n = 197 | No especificat | RYGB (n=72) i SG (n=125) | Estudi retrospectiu on es van analitzar pacients de cirurgia bariàtrica que van iniciar tractaments amb fàrmacs per la pèrdua de pes. | Recuperació de pes = recuperació de >20% del pes perdut. No responedors = sense aconseguir la fita de pèrdua de pes. | Qualsevol fàrmac anti-obesitat comercialitzat. | Mitja de 11,2 mesos | % pèrdua de pes corporal total promig de 7.5 (± 5.9), des de l'inici de la teràpia fins el nadir en la teràpia. Fentermina / topiramata va mostrar una major probabilitat de pèrdua de pes del 5%, 10% i 15%. |
| Guisado-Macías JA, i cols Espanya. 2016 ^[34] | n = 75 | 6 mesos (seguiment) | No especificat | Estudi d'intervenció en pacients amb obesitat mòrbida i un mal comportament alimentari (EDI-2) abans de la cirurgia bariàtrica. Grup A (n=20), grup B (n=25) i grup C (n=30). | Intervenció en període pre-quirúrgic | Grup A: fluoxetina 40 mg/dia, grup B: topiramata 200 mg/dia, grup C: fluoxetina 40 mg/dia i topiramata 200 mg/dia | 6 mesos | Els pacients tractats amb fluoxetina i topiramata van perdre més pes als 3 i 6 mesos abans de la cirurgia, seguit de monoteràpia amb topiramata i en últim lloc fluoxetina |

| Autor, país i any de publicació | Mida de la mostra | Seguiment dels pacients o durada de l'estudi | Procediment quirúrgic | Intervenció i grups | Definició de recuperació de pes | Fàrmac i dosi | Durada tractament | Resultats |
|--|---------------------------|--|---|---|---|--|---|--|
| Suliman M, i cols. Aràbia. 2019 ^[35] | n = 2092 (n=787 tractats) | No especificat | SG (63%), RYGB (25%) i no especificat (12%) | Estudi prospectiu sobre l'ús de liraglutida en pacients amb obesitat. Dels 787 tractats amb liraglutida, 188 havien sigut operats prèviament. | No especificat | Liraglutida 3 mg (inici 0.6 mg amb increments de 0.6mg al dia fins la dosi màxima) | 787 pacients durant ≥16 setmanes, 340 pacients durant ≥ 28 setmanes | El 60% dels pacients van aconseguir una pèrdua de >5% del pes inicial, i un 23% van aconseguir una pèrdua de pes de >10%. Els intervinguts amb RYGB van aconseguir una major pèrdua en comparació amb SG. |
| Mosli MM, i cols. Aràbia 2017 ^[36] | n = 108 | 21 mesos (durada de l'estudi) | Baló intra-gàstric | Estudi retrospectiu de casos tractats amb baló gàstric. Grup amb només baló gàstric (n = 64), i grup amb baló gàstric + liraglutida (n = 44). | Diferència de pes entre el moment de retirar el baló gàstric i sis mesos després. | Liraglutida dosi de 0,6 mg al dia fins 1,2 mg / dia. En pacients diabètics s'arribava als 1.8 mg /dia. | Des de la inserció del baló gàstric, fins un més després de la seva retirada. | 6 mesos després de retirar el baló, els pacients tractats amb liraglutida van tenir una pèrdua de pes mitjana més alta després de finalitzar el tractament (10,2 ± 6,7 vs. 18,5 ± 7,6) que els tractats només amb baló gàstric. |
| Srivastava G, i cols. EUA. 2018 ^[37] | n = 48 | 6 mesos (seguiment) | RYGB (n=25), SG (n=14), AGB (n=9) | Avaluació retrospectiva on pacients bariàtrics van ser sotmesos a intervenció d'estil de vida + un o més medicaments anti-obesitat. | ≥ 20% superior al pes nadir després de la cirurgia. | Qualsevol fàrmac anti-obesitat comercialitzat | No especificat | La mitja de pes per als quirúrgics va ser als 3 i 6 mesos de -2.3 kg (2.2%) i -4.4 kg (4.2%), i en no quirúrgics van ser de -4.2 kg (4%) i -7.7 kg (7.3%). 2 o més medicaments van ser més efectius per reduir la pèrdua de pes. |
| Gorgojo-Martínez JJ i cols. EUA 2016 ^[38] | n = 164 | 3 anys (durada de l'estudi) | SG | Estudi retrospectiu cohort en pacients amb diabetis mellitus 2 tractats amb liraglutida. Grup intervingut amb SG (n=15), i grup no intervingut (n=149). | Recuperació de > 5% del pes nadir post operació. Pèrdua de pes insuficient = IMC superior a 35 kg o % excés de pes perdut inferior al 50%. | Liraglutida dosi de 0,6 mg al dia fins 1,2 mg / dia. | Un mínim de 24 mesos | Als dos anys, la A1C i pes es van reduir significativament en ambdós grups (grup SG: disminució de A1C del 0,39%, disminució de pes del 3,4 kg; grup no SG: disminució de A1C del 0,67%, disminució del pes de 3,8 kg). |

| Autor, país i any de publicació | Mida de la mostra | Seguiment dels pacients o durada de l'estudi | Procediment quirúrgic | Intervenció i grups | Definició de recuperació de pes | Fàrmac i dosi | Durada tractament | Resultats |
|---|-------------------|--|--|--|--|--|--|---|
| Iglesias P, i cols. Espanya. 2015 ^[39] | n = 100 | 6 mesos (seguiment) | No detallat | Estudi d'intervenció prospectiu no controlat, en individus amb obesitat i diabetis mellitus tipus 2, abans de la intervenció quirúrgica. | Intervenció en període pre-quirúrgic. | Exenatida 5 µg 2 cops al dia, augmentant fins 10 µg | 6 mesos | El 59% dels pacients va respondre bé (≥ 10 kg de pes perdut), el 27% no va respondre bé (5-9 kg de pes perdut) i el 13% no va respondre (<5 kg de pes perdut). |
| Schwartz J, i cols. EUA. 2016 ^[40] | n = 65 | 12 setmanes (90 dies) (seguiment) | RYGB (n=51), AGB (n=14) | Revisió retrospectiva de dades de pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica amb fàrmacs. Fentermina (n=52), fentermina/ topiramat (n=123). | No especificat. | Fentermina 37.5 mg un cop al dia i fentermina/topiramat 3.75/23 mg un cop al dia durant 14 dies, seguit de una dosi diària de 7.5/46 mg. | 12 setmanes (90 dies) | En el grup amb fentermina, es va perdre una mitja de 6.3 kg (o 12.8% pèrdua d'excés de pes), i als de fentermina/topiramat una mitja de 3.8 kg (o 12.9% pèrdua d'excés de pes). |
| Pajecki D, i cols. Brasil. 2013 ^[41] | n = 15 | 4.2 mesos de mitja (entre 3 i 7 mesos) (seguiment) | RYGB (n=9), AGB (n=4), SG (n=1) i DS (n=1) | Anàlisi retrospectiu de l'ús de liraglutida en pacients operats amb pèrdua de pes insatisfactòria o recuperació de pes. | Recuperació de més del 15% del pes mínim aconseguit o excés de pèrdua de pes de <50% | Liraglutida, amb dosis que d'entre 1.2 a 1.8 mg, començant amb 0.6 mg/dia, i augmentant. | 4.2 mesos de mitja (entre 3 i 7 mesos) | Durant la utilització del fàrmac, tots els pacients van informar una millora de sacietat i van mostrar una pèrdua de pes que va oscil·lar entre 2 i 18 kg (-7,5 ± 4,3 kg) |

Definició de recuperació de pes:

A excepció dels 3 estudis ^[31, 34, 39] que van avaluar períodes pre-quirúrgics (entès com el temps abans de la realització de la cirurgia), en la bibliografia consultada es van concebre múltiples definicions de recuperació de pes: (1) pes guanyat/pes perdut o pes guanyat/pes nadir ^[23], (2) $[(\text{canvi de pes màxim post-cirurgia})/(\text{canvi de pes des del nadir fins el moment})]*100$ ^[24], (3) consideració de recuperació de pes com guany de un % des del pes nadir (que varia en funció de l'estudi) després de la cirurgia:

- $\geq 3\%$ ^[25, 26, 27],
- $\geq 5\%$ ^[18,38],
- $\geq 10\%$ ^[28, 32],
- $\geq 15\%$ ^[41],
- $\geq 20\%$ ^[33, 37].

Altres articles no ho consideren un paràmetre específic, sinó que es pot observar que els pacients havien patit una recuperació de pes per (4) diferències entre valors de pes o IMC anteriors ^[36, 40], o perquè (5) es van considerar cirurgies fallides per altres motius ^[29, 30].

Pel que fa al terme de pèrdua de pes inadequada també hi han disconformitats: en la majoria es considera insuficient quan la pèrdua de l'excés de pes és $<50\%$ ^[18, 38, 41], tot i que també es contempla aquesta idea quan la pèrdua és $<20\%$ ^[28].

Per últim, es menciona el concepte d'altiplà, considerant-se en 3 estudis el pes fins a un 3% per sobre del pes nadir post-cirurgia ^[25, 26, 27]. En un article, els pacients van ser considerats en l'altiplà de pes quan no es trobaven ni en la categoria de recuperació de pes, ni en la de pèrdua de pes inadequada ^[28].

Fàrmacs i dosis:

Els medicaments anti-obesitat receptats van variar molt entre els articles. En total es van veure en les diferents intervencions: fentermina, topiramà, fentermina/topiramà, liraglutida, metformina, naltrexona, bupropiòn, naltrexona/bupropiòn, exenatida, orlistat, lorcaserina, canagliflozina, zonisamida, i fluoxetina. La majoria van prescriure liraglutida ^[24, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 38, 41], seguit de la teràpia combinada de fentermina i topiramà ^[18, 23, 31, 32, 40], monoteràpia de fentermina ^[18, 23, 27, 40], i topiramà ^[23, 27, 34]. En 4 estudis es va fer una revisió general de qualsevol fàrmac comercialitzat que pugui tenir indicació en el tractament de l'obesitat ^[25, 26, 33, 37].

Tanmateix la indicació per l'inici de la medicació va diferir en entre els estudis, sent: (1) recuperació de pes (entenent el concepte de recuperació de pes per l'especificat en cada article) [18, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 41], (2) l'altiplà del pes [25, 26, 27], (3) pèrdua de pes inadequada [28, 33, 38, 41], (4) pre-intervenció quirúrgica [31, 34, 39], (5) no especificat [29, 30, 35].

Els períodes de tractament van oscil·lar entre els 3 i els 24 mesos, tot i que en alguns estudis no es va determinar la durada [23, 37], i en altres només es va informar de l'inici (mencionant, per exemple, que la medicació es va iniciar al presenciar recuperació de pes) [25, 26, 27, 31].

Els efectes secundaris dels medicaments per baixar de pes es van informar en 10 estudis, els quals van tractar liraglutida, fentermina/topiramata i exenatida. Per a liraglutida, es van informar efectes adversos principalment a nivell gastrointestinal: nàusees (el més freqüent), restrenyiment, diarrea, o reflux gastroesofàgic entre d'altres, però també es va notificar mal de cap, disgèusia, fatiga... [24, 27, 28, 29, 32, 35, 41]. Respecte l'exenatida, investigada en un dels manuscrits, es va detenir el la presa del fàrmac en 13 pacients (19% dels participants) a causa d'efectes secundaris, principalment gastrointestinals, però també per ineficàcia en la pèrdua de pes [39]. En un dels estudis es va interrompre el tractament amb fentermina/topiramata en 3 individus (20% dels intervinguts amb tractament farmacològic) per l'aparició d'efectes adversos com depressió / ideació suïcida, insomni i irritabilitat [31]. En un altre sobre la liraglutida es va informar de la manifestació de pancreatitis aguda en una pacient, que es va corregir amb la suspensió del fàrmac i un tractament conservador [35].

Principals resultats dels estudis examinats:

Malgrat les diferències mencionades anteriorment, en els 20 estudis es va notificar pèrdua de pes. Dels 3 articles que van estudiar l'ús de diversos medicaments comercialitzats per l'obesitat, un d'ells va reportar que topiramata era l'únic fàrmac amb una pèrdua de pes de $\geq 10\%$ de l'excés de pes [25]; un altre va mencionar que tot i haver canvis en l'IMC, l'única medicació que es va acostar a un valor significatiu va ser la liraglutida [26]; i en l'últim es va informar d'una mitja de pèrdua de pes del 7.5 (± 5.9)% fins el nadir, comunicant que la combinació de fentermina/topiramata era la que més freqüentment presenta una major pèrdua de pes (5%, 10% o 15% de l'excés de pes) [33].

En altres articles on s'ha avaluat fentermina i topiramata com a teràpia individual o combinada han mostrat beneficis per reduir de forma significativa la recuperació de pes [18, 23, 27, 31, 40]. Un estudi de Toth AT, i cols. va trobar que amb tractament amb fentermina, topiramata o

metformina, el 54.1% dels seus pacients va tenir una pèrdua de $\geq 5\%$, el 34.3% va perdre un $\geq 10\%$, i un 22.9%, el $\geq 15\%$; tot i que per a metformina els resultats en percentatge de pèrdua de pes van ser menors que la resta de la cohort de l'estudi ^[27]. Així mateix, Ard JD, i cols. van mostrar que en la intervenció realitzada amb un grup control, el grup de tractament amb fentermina i topiramato com a teràpia conjunta va perdre el doble de pes en comparació amb els seus controls ($28.1 \pm 12.8\text{kg}$ davant $12.3 \pm 12.5\text{ kg}$) ^[31].

Pel que fa els articles que van investigar la liraglutida, s'han trobat beneficis tant en 1 o 2 mesos després de l'inici del tractament com al cap d'un any, i disminucions significatives tant de pes com d'IMC ^[24, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 38, 41]. En l'estudi de Rye P, i cols. on es van revisar retrospectivament les històries clíniques de pacients amb reincidència de pes major al 10% del seu pes des del nadir, després del tractament amb liraglutida, aquests van perdre una mitja del 12.9% del pes corporal, i els que van rebre el tractament en l'altiplà del pes, un 8.9% ^[28]. De la mateixa manera, en l'estudi prospectiu de Suliman M, i cols., el 60% dels pacients de la intervenció van aconseguir una pèrdua de pes de $>5\%$ del pes inicial, i un 23% va aconseguir una pèrdua de pes de $>10\%$ ^[35]. A més en s'han reportat en pacients tractats amb liraglutida, millores significatives en la HTA i dislipidèmia ^[32], i en la A1C (hemoglobina glucosilada) ^[38].

Per últim un article en el que es va avaluar l'eficàcia de l'exenatida es va veure que el 59% dels pacients va respondre amb una pèrdua igual o superior a 10 kg, el 27% va obtenir una pèrdua d'entre 5 i 9 kg, i el 13% va perdre menys de 5 kg de pes ^[39].

Dels 12 manuscrits que van analitzar diferents tècniques quirúrgiques, 9 van realitzar una comparació dels procediments amb més pèrdua de pes o que més freqüentment aconseguen de pèrdua de pes, el que va resultar en 6 dels articles, en la notificació de una menor pèrdua de pes en SG, davant RYGB i AGB ^[18, 24, 25, 26, 27, 33]. D'aquests estudis, 3 havien analitzat diversos fàrmacs comercialitzats pel tractament de l'obesitat, 1 liraglutida, i 2 fentermina/topiramato però també fentermina en monoteràpia, lorcaserina, naltrexona/bupropiòn i metformina. Els 3 restants que van contemplar la distinció entre procediments no van trobar diferències significatives entre ells ^[29, 37, 40]. Dins d'aquests, 1 article havia tractat diversos fàrmacs anti-obesitat, 1 liraglutida i 1 la combinació fentermina/topiramato.

Qualificació global de la qualitat dels articles:

La classificació segons la qualitat global de cada estudi es pot veure a la Taula 3. En general els articles van rebre una qualificació de qualitat baixa (90%, n = 18 de 20), tot i que la majoria va

obtenir una qualificació d'1 (60%, n = 12 de 20). Només dos articles van rebre una qualificació bona (10%).

Taula 3. Classificació (de 0 a 5) segons la qualitat dels articles avaluats (segons Jadad ^[42]).

| Autor | Classificació | Autor | Classificació |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
| Istfan NW ^[23] | 0 | Horber FF ^[32] | 1 |
| Wharton S ^[24] | 1 | Edgerton C ^[33] | 0 |
| Nor Hanipah Z ^[18] | 0 | Guisado-Macías JA ^[34] | 1 |
| Stanford FC ^[25] | 1 | Suliman M ^[35] | 1 |
| Stanford FC ^[26] | 0 | Mosli MM ^[36] | 1 |
| Toth AT ^[27] | 0 | Srivastava G ^[37] | 0 |
| Rye P ^[28] | 1 | Gorgojo Martínez JJ ^[38] | 1 |
| Miras AD ^[29] | 5 | Iglesias P ^[39] | 1 |
| Thakur U ^[30] | 4 | Schwartz J ^[40] | 1 |
| Ard JD ^[31] | 1 | Pajecki D ^[41] | 1 |

DISCUSSIÓ

Avaluació de la farmacoteràpia en l'evidència actual:

Actualment els fàrmacs per l'obesitat aprovats per la AEMPS (“Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”) són: orlistat, liraglutida, i naltrexona/bupropiòn. Tanmateix, la FDA també inclou la fentermina/topiramata. D'aquesta llista de fàrmacs, el més emprat en els estudis revisats ha estat la liraglutida. A Espanya, el topiramata és un medicament inicialment aprovat com a antiepilèptic, però sí s'ha utilitzat fora d'indicació (*off-label*) en obesitat en determinades ocasions.

La liraglutida és un fàrmac que ha demostrat ser efectiu, tant en aquells pacients que no han assolit una pèrdua de pes suficient, com en aquells que han patit una recuperació d'aquest pes després de la cirurgia. A més, l'ús de liraglutida post cirurgia, en determinats casos podria ajudar a assolir un menor pes nadir, i per tant una millor línia de partida de cara a la posterior recuperació de pes. No obstant, s'ha de deixar passar un temps prudencial des de l'operació fins l'inici del tractament per evitar que els efectes adversos de la presa de liraglutida s'agreguin als de la pròpia operació. A més, Dit això, si l'objectiu és prevenir una recuperació de pes després del pes nadir, és recomanable un inici de tractament precoç ^[25, 26, 33]. Per tal de

fer un cribratge d'aquells pacients que podrien patir recuperació de pes, i que per tant son candidats al tractament amb liraglutida, segons un estudi realitzat per Byrne SM i cols., es interessant estudiar dos indicadors: en primer lloc el factor cognitiu actual del pacient i la capacitat de fer canvis de manera sostinguda en l'estil de vida; i en segon lloc el pes màxim del pacient.

L'estudi realitzat per Horber i cols., malgrat no ser un estudi cec ni aleatoritzat, és molt assimilable a la pràctica clínica real, ja que en aquest, classifiquen els participants en grups segons el seu IMC. Com s'aprecia en la imatge, el grup control està format per aquells pacients que van assolir la pèrdua de pes pautaada, i que no van patir recuperació de pes. Seguidament als pacients amb IMC d'aproximadament 31 kg/m², se'ls va tractar o bé amb liraglutida, o se'ls va practicar una endocirurgia correctora. Per últim, els participants amb un IMC al voltant de 34 van sotmetre's a una cirurgia correctora amb anell Fobi. El que es pot extreure d'aquest article és que la liraglutida (4.8±2.9) ofereix una pèrdua de pes similar a la cirurgia Fobi (5.5±2.9). S'hauria d'avaluar el cost d'ambdues intervencions, i veure l'impacte que tenen sobre l'estil de vida dels pacients. No obstant, la liraglutida sembla ser més bona opció valorant la relació entre eficàcia i efectes adversos. El grup al que se'ls va practicar cirurgia endoscòpica van escollir, en la seva totalitat, seguir un tractament adicional amb liraglutida 12 mesos després d'haver estat sotmesos la correcció quirúrgica. Per últim, també es pot apreciar una pèrdua de pes continua i sostinguda fins als 2 anys després de l'inici del tractament.

OBES SURG

Table 2 Impact of treatment modality on weight regain 9 years after RYGB

| Group | N | BMI-0 [†] | BMI-24 [*] | delta BMI-lost | Follow-up of weight change (kg) after intervention (months) | | | | | | |
|------------------------|----|-------------------------|-------------------------|------------------------|---|----------|----------|----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | | kg/m ² | kg/m ² | kg/m ² | 0 months | 3 months | 6 months | 9 months | 12 months | 18 months | 24 months |
| DC (controls) | 30 | 27.1 ± 5.0 | 27.2 ± 4.5 | -0.1 ± 1.7 | 75 ± 15 | 75 ± 15 | 75 ± 15 | 76 ± 14 | 76 ± 13 | 75 ± 13 | 75 ± 13 |
| LG (liraglutide) | 34 | 31.2 ± 4.0 [#] | 26.4 ± 3.5 | 4.8 ± 2.9 [‡] | 84 ± 13 [#] | 80 ± 13 | 77 ± 12 | 76 ± 12 | 74 ± 11 | 73 ± 10 | 72 ± 9 [‡] |
| ES (endosurgery) | 15 | 31.0 ± 4.2 [#] | 30.0 ± 4.4 [§] | 1.0 ± 0.9 | 83 ± 14 [#] | 80 ± 14 | 80 ± 14 | 80 ± 14 | 80 ± 14 [§] | ----- | ----- |
| FP (Fobi) [§] | 16 | 34.2 ± 4.9 [#] | 28.7 ± 4.6 | 5.5 ± 2.9 [‡] | 96 ± 12 [#] | 90 ± 12 | 88 ± 12 | 85 ± 12 | 83 ± 11 | 82 ± 12 | 79 ± 10 [‡] |

Values are given as mean ± standard deviation (SD)

[†] BMI-0 depicts BMI at the beginning of liraglutide therapy, endosurgery, or Fobi-ring implantation, respectively

^{*} BMI-24 depicts BMI after 24 months of liraglutide therapy or after Fobi-ring implantation and 12 months after endosurgery, respectively

[‡] Daily dose of subcutaneous liraglutide at 24 months (m): 2.0 ± 0.9 mg (range 0.6 to 3.0 mg)

[#] p < 0.01 controls vs other groups before treatment (ANOVA)

[§] All patients demanded additional drug therapy after 12 months of treatment

[§] Laparoscopic pouch revision with Fobi-ring [11, 17]

[‡] p < 0.001, ANOVA for repeated measures 0 vs 24 months of treatment

Imatge 3. Taula de resultats de Horber i cols.

En la fitxa tècnica del medicament consta que el mode d'acció de la liraglutida consisteix en la unió als receptors GLP-1. No obstant, el mecanisme pel qual augmenta la sacietat i provoca pèrdua de pes encara no està completament clar. En els estudis duts a terme amb animals s'ha vist que actua en regions específiques del cervell implicades en la regulació de la gana.

El protocol d'administració de liraglutida més emprat en els estudis revisats ^[24, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 38, 41] i que ha demostrat una bona relació entre eficàcia i seguretat és el següent: iniciar amb una dosi de 0.6 mg/dia de liraglutida i augmentar cada setmana 0.6 mg/dia segons la tolerabilitat individual de cada pacient fins a una dosi màxima de 3 mg/dia. No obstant, amb dosis de 1.2 o de 1.8 mg ja s'ha vist canvis significatius en el pes (entre 2 i 18 kg (-7,5 ± 4,3 kg) en 4,2 mesos de mitja ^[41]).

Els efectes adversos de l'administració de liraglutida registrats en els estudis revisats, concorden amb els de la fitxa tècnica del medicament ^[44].

El següent medicament més investigat en els estudis revisats ha estat la combinació fentermina/topiramata tot i que, com s'ha mencionat anteriorment, a la UE la fentermina no està comercialitzada i el topiramata no es considera actualment com un fàrmac anti-obesitat.

Per últim cal destacar que, com s'ha vist en alguns manuscrits que han comparat els resultats de pèrdua de pes en diversos procediments bariàtrics, l'administració d'un fàrmac pot donar diferents resultats segons la tècnica quirúrgica empleada, essent RYGB i banda gàstrica més sensibles al tractament amb fàrmacs per a la pèrdua de pes que SG. No obstant 3 dels estudis revisats no han trobat diferències significatives entre tècniques. Son necessaris estudis de major qualitat que comparin l'administració de fàrmacs en diferents tècniques quirúrgiques.

Fortaleses i debilitats:

Malgrat que inicialment la recerca es va restringir a estudis post-cirurgia i en un context de guany de pes posterior a la intervenció, més endavant es va decidir incloure també aquells en els que la farmacoteràpia es va utilitzar en qualsevol moment ^[31, 34, 39]. Tot i que tots tres són d'una qualitat baixa segons la nostra classificació, de l'estudi de Ard i cols., hem pogut extreure informació interessant sobre l'ús de la fentermina/topiramata. Per altra banda, la majoria d'ells són retrospectius o no controlats. Aquesta és una de les limitacions del nostre estudi. Per tal de poder comparar l'efecte de dos fàrmacs, o d'un mateix fàrmac respecte a un grup control, les variables independents han d'estar estandarditzades, i en el cas dels estudis retrospectius, algunes variables com la durada de tractament, la dosi i l'administració del fàrmac, entre

d'altres, són diferents. No obstant, aquests estudis retrospectius són més fàcils de fer, i permeten estudiar una mostra més gran. Així doncs, d'una banda manca una estandardització de la metodologia, però d'altra banda la mostra analitzada és relativament gran.

Tot i que no hem pogut classificar la qualitat dels articles seguint els criteris CONSORT, ens hem basat en el mètode de puntuació de Jadad. Malgrat que som conscients de les seves limitacions, ens ha resultat un mètode fàcil d'aplicar i ens ha permès valorar la qualitat dels estudis malgrat la falta d'informació.

Un altre inconvenient que existeix a l'hora d'analitzar els diferents estudis i intervencions és la falta d'un consens general per definir el terme de "weight regain", ja que el concepte oscil·la entre la recuperació de pes de més del 3% del pes nadir després de l'operació (Stanford FC, i cols. ^[25]), fins la recuperació del $\geq 20\%$ del pes nadir post operació (Srivastava G, i cols. ^[37]). A més, també hi ha un estudi que utilitza una recuperació de pes del 20% del pes perdut post cirurgia com a referència (Edgerton C, i cols. ^[33]).

Igual que succeeix amb la idea de recuperació de pes, hi ha una falta d'estandardització amb el concepte de percentatge del pes sobrant perdut (utilitzat com a mesura per considerar la cirurgia fallida en termes de pèrdua de pes), fet que dificulta la interpretació dels resultats. En aquest cas, 3 dels estudis que han utilitzat aquest filtre, han estat d'acord en que el es considera que la pèrdua de pes no ha estat suficient quan la pèrdua de l'excés de pes es inferior al 50% ^[18, 38, 41]. Altres estudis no han especificat cap percentatge concret ^[29, 33], i d'altres han estimat que la pèrdua de pes no és suficient si el pacient no estava conforme ^[28]. En la revisió realitzada per Brandon T. Groover i cols. es notifica la remissió o millora de les comorbiditats relacionades amb l'obesitat, com ara T2D i hiperlipidèmia després d'una pèrdua de pes del 20% del pes total preoperatori, i amb una pèrdua del 50% de l'excés de pes ^[45]. No obstant, el percentatge de pes total perdut depèn menys del IMC preoperatori que l'IMC o el percentatge d'excés de pes perdut. Per aquest motiu pot ser interessant la utilització del 20% del pes total perdut com a paràmetre estàndard per definir l'èxit de l'assoliment de pèrdua de pes post cirurgia.

De la mateixa manera el concepte de pes altiplà (anglès: *weight loss plateau*) és un terme molt utilitzat en els estudis, malgrat que la seva definició és molt divergent entre ells. En 3 dels estudis revisats es considera pes altiplà un pes fins un 3% major del pes nadir post operació ^[25, 26, 27]. No obstant, aquests estudis són dels mateixos autors (Stanford FC, i Toth AT). Es sap que després de la cirurgia hi ha una sèrie d'adaptacions fisiològiques que condueixen a un

estancament de la pèrdua de pes. Malgrat això, hi ha molts factors que influeixen en el pes de la persona, i per tant es donen fluctuacions de pes.

Els pacients que passen per una cirurgia bariàtrica pateixen una sèrie d'adaptacions metabòliques que provoquen un petit guany de pes que després sol establir-se (pes altiplà). Per aquest motiu, pensem que partint del pes nadir, donar un marge de només el 3% com a pes altiplà és molt poc, i que un percentatge molt alt de les operacions acabarien considerant-se fallides des del punt de vista de recuperació de pes, tot i que això també dependrà de si el pacient ha assolit l'objectiu de pèrdua de pes determinada pel professional. D'altra banda, la pèrdua de pes post-operació aporta molts beneficis tant en la prevenció primària com en la prevenció secundària de patologies associades a la obesitat. Si es recupera el 20% del pes nadir, molts dels beneficis que comporta la pèrdua de pes es perdrien. Per tant, considerem que un bon llindar per definir que s'ha donat recuperació de pes és el 10% sobre el pes nadir, sempre que el pacient hagi assolit l'objectiu de pèrdua de pes prèviament pautaada, i valorant l'edat, i si presenta comorbiditats associades.

Perspectives de futur:

En els estudis avaluats en la present revisió s'ha considerat només el tractament de la obesitat o la recuperació de pes, però no els possibles causants de la recuperació de pes (incompliment de les recomanacions, mecanismes compensatoris fisiològics, desequilibris hormonal, canvis de comportament com els afartaments, estil de vida sedentari, complicacions post-operatòries, i malalties cròniques, ja siguin genètiques i/o ambientals). L'incompliment de les recomanacions dietètiques i els canvis de comportament com el trastorn per afartament, poden ser conseqüència de trastorns psiquiàtrics. Per aquest motiu, és important en determinats casos dur a terme una teràpia multidisciplinària individualitzada i aplicar altres estratègies terapèutiques com psicoteràpia o tractaments concomitants amb fàrmacs antidepressius, ansiolítics, etc. A més, pot ser interessant l'ús d'escala d'ansietat per a una detecció precoç de la probabilitat de patir recuperació de pes, i començar el més aviat possible amb el tractament amb fàrmacs anti-obesitat com la liraglutida.

Tot i que els mecanismes d'interacció específics encara no estan clars, alguns estudis han suggerit que hi ha correlació entre la microbiota intestinal i el metabolisme de la serotonina^[46]. D'altra banda, després de la cirurgia bariàtrica s'han apreciat canvis en aquesta microbiota,

i també s'ha vist que aquests canvis poden influir en la pèrdua de pes post-cirurgia ^[47]. Per aquest motiu, caldria que en futurs estudis s'avalués la relació entre la recuperació de pes i la microbiota intestinal, i que es valori la implementació d'estratègies per restaurar el perfil microbiòtic com el trasplantament fecal, o l'ús de pre i probiòtics.

En conclusió, la farmacoteràpia pot ser una bona opció terapèutica per afavorir una major pèrdua de pes en pacients amb pèrdua de pes insuficient o recuperació de pes un cop realitzada la cirurgia bariàtrica.

Malgrat això, calen més estudis d'intervenció ben controlats i randomitzats i amb una metodologia estandarditzada, on s'avaluï l'eficàcia dels fàrmacs anti-obesitat per a prevenir o tractar la recuperació de pes després de la cirurgia bariàtrica, amb una posterior revaluació al cap d'un temps suficient per poder apreciar resultats a llarg termini. També seria interessant realitzar estudis com el de Sheppard CE i cols. ^[48], on es revisa l'impacte econòmic que suposa la recuperació de pes, però considerant la farmacoteràpia i comparant ambdós tractaments.

- [1] Abraham A, Ikramuddin S, Jahansouz C, Arafat F, Hevelone N, Leslie D. Trends in Bariatric Surgery: Procedure Selection, Revisional Surgeries, and Readmissions. *Obes Surg.* 2016 Jul;26(7):1371-7.
- [2] Obesidad y sobrepeso [Internet]. who.int. 2020 [consultat 15 març 2021]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [3] Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe "The heavy burden of obesity" (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos (12/11/2019). [consultat 15 març 2021]. Disponible a: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf
- [4] Mattioli AV, Sciomer S, Cocchi C, Maffei S, Gallina S. Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Aug 28;30(9):1409-1417.
- [5] Hellström PM. GLP-1 analogue liraglutide as adjunct treatment in diabetes type 2 after failed bariatric/metabolic surgery. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(Suppl 6):S240.
- [6] Heshmati K, Lo T, Tavakkoli A, Sheu E. Short-Term Outcomes of Inflammatory Bowel Disease after Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *J Am Coll Surg.* 2019 Jun;228(6):893-901.e1.
- [7] Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jun 14;315(22):2424-34.
- [8] Chaar ME, Lundberg P, Stoltzfus J. Thirty-day outcomes of sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: first report based on Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program database. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 May;14(5):545-551.
- [9] Martín García - Almenta E. Vía Clínica de Cirugía Bariátrica 2017 (AEC - SECO) [Internet]. 2017. Disponible a: <https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/via-clinica-obesidad.pdf>
- [10] Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, Williams N, Coleman KJ, Courcoulas A, Coley RY, Anau J, Pardee R, Toh S, Janning C, Cook A, Sturtevant J, Horgan C, McTigue KM; PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Dec 4;169(11):741-750.
- [11] Ahmed B, King WC, Gourash W, Belle SH, Hinerman A, Pomp A, Dakin G, Courcoulas AP. Long-term weight change and health outcomes for sleeve gastrectomy (SG) and matched Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *Surgery.* 2018 Oct;164(4):774-783.
- [12] Cheema F, Choi M, Moran-Atkin E, Camacho D, Choi J. Outcomes in revisional bariatric surgery: a high-volume single institution experience. *Surg Endosc.* 2020 Aug 4.
- [13] Bettencourt-Silva R, Neves JS, Pedro J, Guerreiro V, Ferreira MJ, Salazar D, Souteiro P, Magalhães D, Oliveira SC, Queirós J, Belo S, Varela A, Freitas P; AMTCO Group, Carvalho D. Comparative Effectiveness of Different Bariatric Procedures in Super Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2019 Jan;29(1):281-291.
- [14] Carmeli I, Golomb I, Sadot E, Kashtan H, Keidar A. Laparoscopic conversion of sleeve gastrectomy to a biliopancreatic diversion with duodenal switch or a Roux-en-Y gastric bypass due to weight loss failure: our algorithm. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jan-Feb;11(1):79-85.
- [15] Almalki OM, Lee WJ, Chen JC, Ser KH, Lee YC, Chen SC. Revisional Gastric Bypass for Failed Restrictive Procedures: Comparison of Single-Anastomosis (Mini-) and Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2018 Apr;28(4):970-975.
- [16] Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *Obes Surg.* 2016 May;26(5):926-32.
- [17] Concon MM, Jimenez LS, Callejas GH, Chaim EA, Cazzo E. Influence of post-Roux-en-Y gastric bypass weight recidivism on insulin resistance: a 3-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Nov;15(11):1912-1916.

- [18] Nor Hanipah Z, Nasr EC, Bucak E, Schauer PR, Aminian A, Brethauer SA, Cetin D. Efficacy of adjuvant weight loss medication after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Jan;14(1):93-98.
- [19] King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1560-1569.
- [20] Baig SJ, Priya P, Mahawar KK, Shah S; Indian Bariatric Surgery Outcome Reporting (IBSOR) Group. Weight Regain After Bariatric Surgery-A Multicentre Study of 9617 Patients from Indian Bariatric Surgery Outcome Reporting Group. *Obes Surg*. 2019 May;29(5):1583-1592.
- [21] Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013 Nov;23(11):1922-33.
- [22] Runge TM, Jirapinyo P, Chan WW, Thompson CC. Dysphagia predicts greater weight regain after Roux-en-Y gastric bypass: a longitudinal case-matched study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Dec;15(12):2045-2051.
- [23] Istfan NW, Anderson WA, Hess DT, Yu L, Carmine B, Apovian CM. The Mitigating Effect of Phentermine and Topiramate on Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1023-1030.
- [24] Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes*. 2019 Aug;9(4):e12323.
- [25] Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, Pratt JS, Pomp A, Rubino F, Aronne LJ. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Mar;13(3):491-500.
- [26] Stanford FC, Toth AT, Shukla AP, Pratt JS, Cena H, Biino G, Aronne LJ. Weight Loss Medications in Older Adults After Bariatric Surgery for Weight Regain or Inadequate Weight Loss: A Multicenter Study. *Bariat Surg Pract Patient Care*. 2018 Dec 1;13(4):171-178.
- [27] Toth AT, Gomez G, Shukla AP, Pratt JS, Cena H, Biino G, Aronne LJ, Stanford FC. Weight Loss Medications in Young Adults after Bariatric Surgery for Weight Regain or Inadequate Weight Loss: A Multi-Center Study. *Children (Basel)*. 2018 Aug 29;5(9):116.
- [28] Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018 Nov;28(11):3553-3558.
- [29] Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, Chahal H, Batterham RL, McGowan B, Khan O, Greener V, Ahmed AR, Petrie A, Scholtz S, Bloom SR, Tan TM. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):549-559.
- [30] Thakur U, Bhansali A, Gupta R, Rastogi A. Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy3W: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes Surg*. 2021 Jan;31(1):84-92.
- [31] Ard JD, Beavers DP, Hale E, Miller G, McNatt S, Fernandez A. Use of phentermine-topiramate extended release in combination with sleeve gastrectomy in patients with BMI 50 kg/m² or more. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Jul;15(7):1039-1043.
- [32] Horber FF, Steffen R. Reversal of Long-Term Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Using Liraglutide or Surgical Revision. A Prospective Study. *Obes Surg*. 2021 Jan;31(1):93-100.
- [33] Edgerton C, Mehta M, Mou D, Dey T, Khaodhiar L, Tavakkoli A. Patterns of Weight Loss Medication Utilization and Outcomes Following Bariatric Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2021 Feb;25(2):369-377.
- [34] Guisado-Macías JA, Méndez-Sánchez F, Baltasar-Tello I, Zamora-Rodríguez FJ, Escudero-Sánchez AB, Vaz-Leal FJ. Fluoxetine, topiramate, and combination of both to stabilize eating behavior before bariatric surgery. *Actas Esp Psiquiatr*. 2016 May;44(3):93-6. Epub 2016 May 1. PMID: 27254401.

- [35] Suliman M, Buckley A, Al Tikriti A, Tan T, le Roux CW, Lessan N, Barakat M. Routine clinical use of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity: Outcomes in non-surgical and bariatric surgery patients. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1498-150.
- [36] Mosli MM, Elyas M. Does combining liraglutide with intragastric balloon insertion improve sustained weight reduction? *Saudi J Gastroenterol*. 2017 Mar-Apr;23(2):117-122.
- [37] Srivastava G, Buffington C. A Specialized Medical Management Program to Address Post-operative Weight Regain in Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2018 Aug;28(8):2241-2246.
- [38] Gorgojo-Martínez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Dec;12(10):1856-1863.
- [39] Iglesias P, Civantos S, Vega B, Pavón I, Guijarro G, Monereo S. Clinical effectiveness of exenatide in diabetic patients waiting for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015 Mar;25(3):575-8.
- [40] Schwartz J, Chaudhry UI, Suzo A, Durkin N, Wehr AM, Foreman KS, Tychonievich K, Mikami DJ, Needleman BJ, Noria SF. Pharmacotherapy in Conjunction with a Diet and Exercise Program for the Treatment of Weight Recidivism or Weight Loss Plateau Post-bariatric Surgery: a Retrospective Review. *Obes Surg*. 2016 Feb;26(2):452-8.
- [41] Pajeccki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleve R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2013 May-Jun;40(3):191-5. English, Portuguese.
- [42] Berger VW, Alperson SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Rev Recent Clin Trials*. 2009 May;4(2):79-88.
- [43] Byrne SM, Cooper Z, Fairburn CG. Psychological predictors of weight regain in obesity. *Behav Res Ther*. 2004 Nov;42(11):1341-56.
- [44] CIMA AEMPS. FICHA TECNICA VICTOZA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. AEMPS. 2021 [consultat 2 maig 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09529002/FT_09529002.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- [45] Grover BT, Morell MC, Kothari SN, Borgert AJ, Kallies KJ, Baker MT. Defining Weight Loss After Bariatric Surgery: a Call for Standardization. *Obes Surg*. 2019 Nov;29(11):3493-3499.
- [46] Stasi C, Sadalla S, Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Curr Drug Metab*. 2019;20(8):646-655.
- [47] Karami R, Kermansaravi M, Pishgahroudsari M, Talebi M, Mohammadzadeh N, Pazouki A. Changes in gut microbial flora after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy and their effects on post-operative weight loss.
- [48] Sheppard CE, Lester EL, Chuck AW, Birch DW, Karmali S, de Gara CJ. The economic impact of weight regain. *gastroenterol res pract*. 2013;2013:379564.
- Imatges 1 i 2: Jet Medical Tourism. Gastric Sleeve vs Bypass vs Lap Band [Internet]. 2020 [citado 10 mayo 2020]. Disponible en: <https://jetmedicaltourism.com/gastric-sleeve-vs-gastric-bypass-vs-lap-band-which-is-the-best-weight-loss-surgery/>
- Imatge 3: Horber FF, Steffen R. Reversal of Long-Term Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Using Liraglutide or Surgical Revision. A Prospective Study. *Obes Surg*. 2021 Jan;31(1):93-100.