



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Laura  
Uribarri Gonzalez

Tesis doctoral

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO,  
PROSPECTIVO DE COHORTES DE  
LA PREVALENCIA DE  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA  
EXOCRINA Y SU IMPACTO CLÍNICO  
EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGÍA BARIÁTRICA RESECTIVA Y  
MALABSORTIVA

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, PROSPECTIVO DE  
COHORTES DE LA PREVALENCIA DE  
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA Y SU  
IMPACTO CLÍNICO EN PACIENTES SOMETIDOS  
A CIRUGÍA BARIÁTRICA RESECTIVA Y  
MALABSORTIVA**

Laura Uribarri Gonzalez

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**



**SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO**

**AÑO 2022**



D./Dna. **Laura Uribarri Gonzalez**

Título da tese: **Estudio epidemiológico, prospectivo de cohortes de la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina y su impacto clínico en pacientes sometidos a cirugía bariátrica resectiva y malabsortiva**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela, 30 de Maio de 2022.**

## AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

**[Estudio epidemiológico, prospectivo de cohortes de la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina y su impacto clínico en pacientes sometidos a cirugíabariátrica resectiva y malabsortiva]**

D./Dna. J. Enrique Dominguez Muñoz.

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. Laura Uribarri Gonzalez, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reprodución de publicacións, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela 30, de Maio  
de 2022





El doctorando Laura Uribarri González con DNI  
44483084A declara no tener ningún conflicto de interés en  
relación con la tesis de doctorado.

**En Santiago de Compostela, a 30 de Mayo de 2022**

Fdo. Laura Uribarri Gonzalez



# ÍNDICE

# INDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>Lista de acrónimos.....</b>	<b>16</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>19</b>
Definición y prevalencia de obesidad .....	20
Consecuencias de la obesidad .....	22
Abordajes del tratamiento de la obesidad .....	21
Cirugía bariátrica .....	22
Consecuencias de la cirugía bariátrica .....	24
Función pancreática exocrina y dinámica de la digestión .....	27
Diagnóstico de IPE .....	29
Consecuencias clínicas de la IPE .....	38
<b>Justificación, hipótesis y objetivos .....</b>	<b>41</b>
<b>Métodos .....</b>	<b>44</b>
<b>Parte Común.....</b>	<b>45</b>
Diseño del estudio .....	45
Reclutamiento de pacientes.....	45
<b>Parte 1: Impacto de los síntomas gastrointestinales y alteraciones psicológicas sobre la calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía bariátrica restrictiva o malabsortiva .....</b>	<b>47</b>
Procedimientos durante el estudio .....	47
Definición cambios físicos.....	47
Definición antropométrica .....	47
Definición trastornos psicológicos.....	48
Evaluación calidad de vida .....	48
Análisis estadístico .....	49
<b>Parte 2: Función pancreática exocrina y dinámica de la digestión tras la cirugía bariátrica restrictiva y malabsortiva: un estudio prospectivo, transversal y comparativo.....</b>	<b>51</b>
Procedimientos durante el estudio .....	51
Criterios de diagnóstico de IPE.....	51
Análisis estadístico .....	52
<b>Parte 3: Prevalencia de insuficiencia exocrina pancreática y su impacto en el riesgo de malnutrición en pacientes después de la cirugía bariátrica .....</b>	<b>54</b>
Procedimientos durante el estudio .....	54
Definición insuficiencia pancreática exocrina .....	54
Definición cambios físicos.....	55
Definición estado nutricional alterado .....	55
Análisis estadístico .....	55
Comité de ética .....	56

<b>RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
<b>Parte 1: Impacto de los síntomas gastrointestinales y alteraciones psicológicos sobre la calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía bariátrica restrictiva o malabsortiva .....</b>	<b>58</b>
Población a estudio .....	58
Características basales .....	59
Comorbilidades.....	59
Cambios físicos y psicológicos .....	61
Calidad de vida evaluada por los cuestionarios SF-36 y GIQLI .....	64
<b>Parte 2: Función pancreática exocrina y dinámica de la digestión tras la cirugía bariátrica restrictiva y malabsortiva: un estudio prospectivo, transversal y comparativo.....</b>	<b>70</b>
Población a estudio .....	70
Características basales .....	70
Diagnóstico IPE.....	71
<b>Parte 3: Prevalencia de insuficiencia exocrina pancreática y su impacto en el riesgo de malnutrición en pacientes después de la cirugía bariátrica .....</b>	<b>76</b>
Población a estudio .....	76
Características basales .....	76
Diagnóstico IPE.....	76
Impacto clínico y nutricional secundario a IPE.....	77
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>81</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>93</b>
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES.....</b>	<b>110</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>113</b>

# RESUMEN

## Resumen

### Introducción:

La prevalencia de la obesidad ha aumentado drásticamente en los últimos años, y la importancia y la frecuencia de la cirugía bariátrica no dejan de aumentar. Los enfoques quirúrgicos de la cirugía bariátrica pueden dividirse en restrictivos (por ejemplo, la tubulación gástrica (TG)) y malabsortivos (bypass gástrico en Y de Roux [BGYR] y la derivación biliopancreática con cruce duodenal [DBP/CD]).

Los cambios anatómicos gastrointestinales (GI) tras estos tipos de cirugía provocan importantes alteraciones en el proceso de digestión y absorción de nutrientes y podrían dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina (IPE). La IPE condiciona una reducción en la absorción de grasas, incluidos los ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y proteínas. La malnutrición secundaria a IPE podría aumentar la incidencia de osteopenia, fracturas, enfermedades cardiovasculares, infecciones y la mortalidad en este tipo de pacientes.

### Objetivos:

- a. Evaluar y comparar el impacto que producen la TG, BGYR, DBP/CD sobre la calidad de vida (CV), los cambios físicos y psicológicos, y los síntomas GI en este tipo de pacientes.
- b. Evaluar la función pancreática exocrina, la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes mediante la prueba de aliento de  $^{13}\text{C}$ -MTG tras diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos (TG, BGYR y DBP/CD) utilizando como grupo control

pacientes con obesidad en lista de espera de cirugía bariátrica.

- c. Evaluar la prevalencia de IPE mediante la prueba de aliento de  $^{13}\text{C}$ -MTG y su impacto a nivel nutricional y clínico en pacientes sometidos a TG, BGYR y DBP/CD.

**Métodos:**

- a) Para evaluar la CV, los síntomas GI, los cambios físicos y psicológicos tras la cirugía bariátrica se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD.
- b) Para evaluar la función pancreática, la dinámica de la digestión y la absorción de nutrientes se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD utilizando como grupo control pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía.
- c) Para evaluar la prevalencia de IPE y su impacto a nivel nutricional y clínico se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD.

**Resultados:**

- a) Se incluyeron 95 pacientes (edad media de 50.5 años, rango 22-70; 76 mujeres). La presencia de síntomas GI fue un hallazgo constante en todos los pacientes, y la pesadez postprandial, la distensión abdominal y la flatulencia tuvieron un impacto negativo en la CV de los pacientes. Los pacientes después de la TG mostraron un empeoramiento de su estado psicológico inicial y una puntuación más baja en los cuestionarios de CV. Los

pacientes después de la BGYR presentaron la mejor puntuación en la CV relacionada con los síntomas GI.

- b) Se incluyeron 105 pacientes (edad media, 49.8 años, rango 22-70; 84 mujeres). El porcentaje de  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas se redujo significativamente después de la DBP/CD ( $p < 0.001$ ), pero no después de la TG y el BGYR. La IPE estuvo presente en el 77.8% de los pacientes tras la DBP/CD, en el 8.3% de los pacientes tras el BGYR y en el 4.3% de los pacientes tras la TG. En comparación con el grupo control, la digestión y la absorción de nutrientes tendieron a producirse antes tras la TG, mientras que se retrasaron después de el BGYR y principalmente tras la DBP/CD ( $p < 0.001$ ).
- c) Se incluyeron 95 pacientes (edad media de 50.5 años, rango 22-70; 76 mujeres). La IPE estuvo presente en el 77.8% de los pacientes tras la DBP/CD, en el 8.3% de los pacientes tras el BGYR y en el 4.3% de los pacientes tras la TG. Pacientes con IPE presentaron más riesgo de presentar un estado nutricional alterado ( $p < 0.05$ ) y unos niveles significativos más bajos de vitamina E, colesterol total y calcio que pacientes sin IPE. También este grupo de pacientes, describieron heces de consistencia más blanda (BSFS 5-7), que pacientes sin IPE ( $p < 0.05$ ). En el análisis de regresión logística, BSFS (OR: 2.259 (IC 95%: 1.35-3.78),  $p = 0.002$ ] y un estado nutricional alterado (OR: 3.094 (IC 95%: 1.05-9.10),  $p = 0.04$ ]) fueron factores de riesgo significativamente independientes de IPE, ajustado por posibles factores de confusión como edad, sexo, tabaco, tiempo tras cirugía y tipo de cirugía.

### **Conclusión:**

Tanto los procedimientos de cirugía bariátrica restrictivos como malabsortivos se asocian a síntomas GI que afectan negativamente la CV de los pacientes. Los pacientes con BGYR presentaron la mejor CV relacionada con los síntomas GI. La cirugía

bariátrica altera de una forma considerable la dinámica de la digestión. La IPE es muy común tras DBP/CD, frecuente tras el BGYR y menos frecuente tras la TG. Pacientes con IPE presentan un mayor riesgo de malabsorción y malnutrición, presentando un estado nutricional más alterado, más síntomas de malabsorción, independientemente del tipo de reconstrucción realizado. Esta información es clínicamente relevante ya que la IPE es una condición tratable que mediante tratamiento enzimático sustitutivo (TES) puede mejorar el estado nutricional y los síntomas de este tipo de pacientes.

## Resumo

### Introdución:

A prevalencia da obesidade ha aumentado drasticamente nos últimos anos, e a importancia e a frecuencia da cirurxía bariátrica non deixan de aumentar. Os enfoques cirúrxicos da cirurxía bariátrica poden dividirse en restritivos (por exemplo, a tubulación gástrica (TG)) e malabsortivos (bypass gástrico en E de Roux [BGYR] e a derivación biliopancreática con cruzamento duodenal [BBP/CD]).

Os cambios anatómicos GI tras estes tipos de cirurxía provocan importantes alteracións no proceso de dixestión e absorción de nutrientes e poderían dar lugar a unha insuficiencia pancreática exocrina (IPE). A IPE condiciona unha redución na absorción de graxas, incluídos os acedos grasos esenciais, vitaminas liposolubles e proteínas. A malnutrición secundaria a IPE podería aumentar a incidencia de osteopenia, fracturas, enfermidades cardiovasculares, infeccións e a mortalidade neste tipo de pacientes.

### Obxectivos:

Avaliar e comparar o impacto que producen a TG, BGYR, DBP/CD sobre a calidade de vida (CV), os cambios físicos e psicolóxicos, e os síntomas GI neste tipo de pacientes.

Avaliar a función pancreática exocrina, a dinámica da dixestión e absorción de nutrientes mediante a proba de alento de  $^{13}\text{C}$ -MTG tras diferentes procedementos cirúrxicos bariátricos (TG, BGYR e DBP/CD) utilizando como grupo control pacientes con obesidade en lista de espera de cirurxía bariátrica.

Avaliar a prevalencia de IPE mediante a proba de alento de 13C-MTG e o seu impacto a nivel nutricional e clínico en pacientes sometidos a TG, BGYR e DBP/CD.

### **Métodos:**

- a) Para avaliar os CV, os cambios físicos e psicolóxicos, e os síntomas GI tras a cirurxía bariátrica deseñouse un estudo de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD.
- b) Para avaliar a función pancreática, a dinámica da dixestión e a absorción de nutrientes deseñouse un estudo de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD utilizando como grupo control pacientes con obesidade mórbida antes da cirurxía.
- c) Para avaliar a prevalencia de IPE e o seu impacto a nivel nutricional e clínico deseñouse un estudo de cohortes prospectivo en pacientes sometidos a TG, BGYR, DBP/CD.

### **Resultados:**

- a) Incluíronse 95 pacientes (idade media de 50.5 anos, rango 22-70; 76 mulleres). A presenza de síntomas GI foi un achado constante en todos os pacientes, e a pesadez postprandial, a distensión abdominal e a flatulencia tiveron un impacto negativo nos CV dos pacientes. Os pacientes despois do TG mostraron un empeoramento do seu estado psicolóxico inicial e unha puntuación máis baixas nos cuestionarios de CV. Os pacientes despois da BGYR presentaron a mellor puntuación na CV relacionada cos síntomas GI.
- b) Incluíronse 105 pacientes (idade media, 49.8 anos, rango 22-70; 84 mulleres). A

porcentaxe de 13C-CRR ás 6 horas ao seis horas reduciuse significativamente despois da DBP/CD ( $p < 0.001$ ), pero non despois do TG e o BGYR. A IPE estivo presente no 77.8% dos pacientes tras a DBP/CD, no 8.3% dos pacientes tras o BGYR e no 4.3% dos pacientes tras o TG. En comparación co grupo control de pacientes non sometidos a cirurxía, a dixestión e a absorción de nutrientes tenderon a producirse antes tras o TG, mentres que se atrasaron despois do BGYR e principalmente tras a DBP/CD ( $p < 0.001$ ).

- c) Incluíronse 95 pacientes (idade media de 50.5 anos, rango 22-70; 76 mulleres). A IPE estivo presente no 77.8% dos pacientes tras a DBP/CD, no 8.3% dos pacientes tras o BGYR e no 4.3% dos pacientes tras o TG. Pacientes con IPE presentaron máis risco de presentar un estado nutricional alterado ( $p < 0.05$ ) e uns niveis significativos máis baixos de vitamina E, colesterol total e calcio que pacientes sen IPE. Tamén este grupo de pacientes, describiron feces de consistencia máis branda (BSFS 5-7), que pacientes sen IPE ( $p < 0.05$ ). Na análise de regresión loxística, BSFS (OR: 2.259 (IC 95%: 1.35-3.78),  $p = 0.002$ ) e un estado nutricional alterado (OR: 3.094 (IC 95%: 1.05-9.10),  $p = 0.04$ ) foron factores de risco significativamente independentes de IPE, axustado por posibles factores de confusión como idade, sexo, tabaco, tempo tras cirurxía e tipo de cirurxía.

### **Conclusión:**

Tanto os procedementos de cirurxía bariátrica restritivos como malabsortivos asóciase a síntomas GI que afectan negativamente os CV dos pacientes. Os pacientes con BGYR presentaron os mellor CV relacionada cos síntomas GI. A cirurxía bariátrica altera dunha forma considerable a dinámica da dixestión. A IPE é moi común tras DBP/CD, frecuente tras o BGYR e menos frecuente tras o TG. Pacientes con IPE

presentan un maior risco de malabsorción e malnutrición, presentando un estado nutricional máis alterado, máis síntomas de malabsorción, independentemente do tipo de reconstrución realizado. Esta información é clinicamente relevante xa que a IPE é unha condición tratable que mediante TES pode mellorar o estado nutricional e os síntomas deste tipo de pacientes.

## Abstract

### Introduction:


The prevalence of obesity has increased dramatically over the last years, and the relevance and frequency of bariatric surgery are steadily increasing. Surgical approaches for bariatric surgery can be divided into restrictive (e.g., gastric band and sleeve gastrectomy [SG]) and malabsorptive (Roux-en-Y gastric bypass [RYGB] and biliopancreatic diversion with duodenal switch [BPD/DS]).

Gastrointestinal anatomical changes after restrictive and malabsorptive bariatric surgery lead to important disturbances in the process of digestion and absorption of nutrients and could lead to exocrine pancreatic insufficiency (PEI). PEI cause reduction of fat absorption, including essential fatty acids, fat-soluble vitamins and proteins.

Malnutrition secondary to PEI could increase the incidence of osteopenia, low trauma fractures, cardiovascular disease, infections, and mortality in this type of patients.

### Aims:

a) Evaluate and compare the presence and impact of GI symptoms, physical and psychological disturbances on patients' QoL after sleeve gastrectomy (SG), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS).

b)  Evaluate exocrine pancreatic function, the dynamic of digestion and absorption of nutrients by <sup>13</sup>C-mixed triglyceride (MTG) breath test after different bariatric surgical procedures (SG, RYGB, or BPD/DS).

- c) Evaluate the prevalence of EPI by <sup>13</sup>C-MTG breath test and its nutritional and clinical impact in patients after SG, RYGB, and BPD/DS

### **Methods:**

- a) To evaluate the presence and impact of GI symptoms, physical and psychological disturbances on patients' QoL we designed a prospective cohort study in patients with SG, RYGB, and BPD/DS
- b) To evaluate exocrine pancreatic function, the dynamic of digestion and the absorption of nutrients we performed a prospective cohort study with patients underwent SG, RYGB, and BPD/DS using as control group patients with obesity on the waiting list for bariatric surgery.
- c) To evaluate the prevalence of EPI by <sup>13</sup>C-MTG breath test and its nutritional and clinical impact we designed a prospective cohort study in patients with SG, RYGB, and BPD/DS.

### **Results:**

- a) 95 patients were included (mean age 50.5 years, range 22-70; 76 females). Presence of GI symptoms was a consistent finding in all patients, and postprandial fullness, abdominal distention and flatulence had a negative impact on patients' QoL. Patients after SG showed a worsening of their initial psychological condition and the lowest QoL scores. Patients after RYGB showed the best GI symptoms-related QoL.
- b) One-hundred five patients were included (mean age, 49.8 yr, range 22-70; 84 women). Six-hour <sup>13</sup>C-CRR was significantly reduced after BPD/DS ( $p < 0.001$ ) but not after SG and RYGB. EPI was present in 77.8% of patients after BPD/DS, 8.3% of patients after RYGB, and 4.3% of patients after SG. Compared with the control group

who did not undergo surgery, digestion and absorption of nutrients tended to occur earlier after SG, whereas it was delayed after RYGB and mainly after BPD/DS ( $p < 0.001$ ).

- c) 95 patients were included (mean age 50.5 years, range 22-70; 76 females). EPI was present in 77.8% of patients after BPD/DS, 8.3% of patients after RYGB, and 4.3% of patients after SG. Patients with EPI were shown to have a higher risk of altered nutritional status ( $p < 0.05$ ). Similarly, vitamin E, total cholesterol and calcium were significantly lowest in patients with EPI ( $p < 0.05$ ). On binary logistic regression analysis BSC (OR: 2.259 (CI95%: 1.35-3.78),  $p=0.002$ ] and altered nutritional risk status (OR: 3.094 (CI95%: 1.05-9.10),  $p=0.04$ ]) were significant predictor factors associated with EPI adjust for possible confounding effects of age, gender, tobacco, TAS and type of surgery.

### **Conclusion:**

Both restrictive and malabsorptive bariatric surgical procedures are associated with GI symptoms negatively affecting patients' QoL. Compared to SG and BPD/DS, patients after RYGB showed the best GI symptoms-related QoL. Bariatric surgery significantly alters the dynamic of the digestive process. EPI is very common after BPD/DS, frequent after RYGB, and less frequent after SG. Patients with EPI have a higher risk of malabsorption and malnutrition, having a higher risk of altered nutritional status, more symptoms of malabsorption, regardless of the type of reconstruction performed. This information is clinically relevant since EPI is a treatable condition that through pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) can improve the nutritional status and symptoms of these patients.

# **LISTA DE ACRÓNIMOS**

## Lista de acrónimos

### Lista de acrónimos:

ANOVA; análisis de varianza de una vía

BGYR; bypass gástrico en Y de Roux

BSFS; escala Bristol

CCK; colecistoquinina

CPRM; colangiopancreatografía por resonancia magnética

CV; calidad de vida

DBP/CD; derivación biliopancreática con cruce duodenal

DE; desviación estándar

DM; diabetes mellitus

FDA; administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos

GI; gastrointestinal

GIQLI; índice gastrointestinal de calidad de vida

HTA; hipertensión arterial

IFSO; Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos

IMC; índice de masa corporal

IPE; Insuficiencia pancreática exocrina

MDT; equipo multidisciplinar

NBT-PABA; ácido N-benzoil-L-tirosil- p-aminobenzoico

OMS; organización mundial de la salud

PC; Pancreatitis crónica

PEG; polietilenglicol

RBP; proteína fijadora del retinol

SAOS; síndrome de apnea obstructiva del sueño

TES; tratamiento enzimático sustitutivo

TG; tubulación gástrica

%EBMIL; porcentaje perdido del exceso de IMC

% EWL; porcentaje exceso de pérdida de peso

<sup>13</sup>C MTG; test de triglicéridos mixtos marcados con carbono 13

# INTRODUCCIÓN

## Introducción

La obesidad se conoce en la historia desde la edad de piedra. Hipócrates describió la relación directa entre las personas obesas con la muerte súbita. Vágue, en 1947, clasificó la obesidad humana con base en la distribución morfológica del tejido adiposo. La Cirugía de la Obesidad se inició por Henrikson en 1952. En 1954, se inician las derivaciones intestinales malabsortivas y en los años 70 se inicia la cirugía restrictiva y de las derivaciones gástricas. En España se realiza la primera cirugía por el Prof. Sebastián García en el año 1973.

### DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La obesidad se define según la organización mundial de la salud (OMS) como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo que puede ser perjudicial para la salud [1]. Un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se considera obesidad. Se entiende como un porcentaje normal de grasa en hombres entre un 12-20% y en mujeres entre un 20-30%. Se habla de obesidad cuando este porcentaje supera el 25 % en hombres y el 33% en mujeres [2,3].

Entre 1975 y 2016, la prevalencia de sobrepeso u obesidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años se cuadruplicó con creces en todo el mundo, y pasó del 4% al 18%. La prevalencia de obesidad en la población adulta española se estima en un 23% [2]. Previamente se consideraba una enfermedad propia del primer mundo, pero se ha visto que actualmente este trastorno aumenta en los países en vías de desarrollo, principalmente a nivel de zonas urbanas [1].

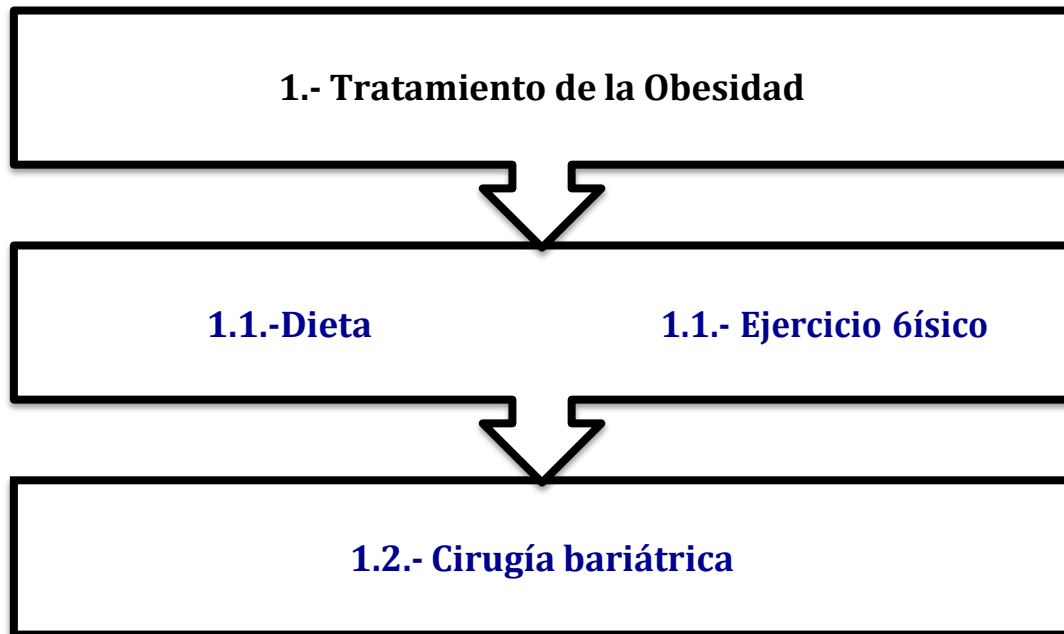
## **CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD**

Existen múltiples consecuencias secundarias al sobrepeso y la obesidad. No solo problemas osteoarticulares que pueden condicionar una mayor limitación de movilidad e incluso incapacidad, sino también un mayor riesgo de infertilidad, alteraciones menstruales e incluso disfunción eréctil. Asociado se ha descrito un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) tipo 2, dislipidemia, accidentes cerebrovasculares, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), y desarrollo de determinados tipos de cáncer [4-5].

## **ABORDAJES DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Los cambios en el estilo de vida (dieta y aumento de la actividad física) constituyen los pilares fundamentales en el tratamiento de la obesidad. Cuando la modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico fallan, debe considerarse el tratamiento quirúrgico. Mediante la cirugía bariátrica se consigue una pérdida significativa de peso, considerándose un tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con la obesidad [6-7] (figura 1).

**Figura 1.-** Abordaje en el tratamiento de la obesidad



## **CIRUGIA BARIATRICA**

La Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos (IFSO) presentó datos de 51 países diferentes con 394.431 procedimientos quirúrgicos bariátricos realizados desde 2014 (8) [5]. Según ella, la TG y el BGYR son actualmente los procedimientos más realizados, mientras que la DBP/CD cada vez se realiza de forma menos frecuente.



### **TUBULACION GASTRICA**

Su inicio comienza en 1990 con la modificación de la clásica DBP de Scopinaro. Se realiza una gastrectomía, eliminando aproximadamente el 75% del estómago, dejando finalmente, un estómago formado por un reservorio proximal paralelo a la curvatura

menor a pocos centímetros por debajo del cardias [9]. El estómago tubulizado que queda, permanece longitudinalmente cerrado mediante grapas (figura 2).

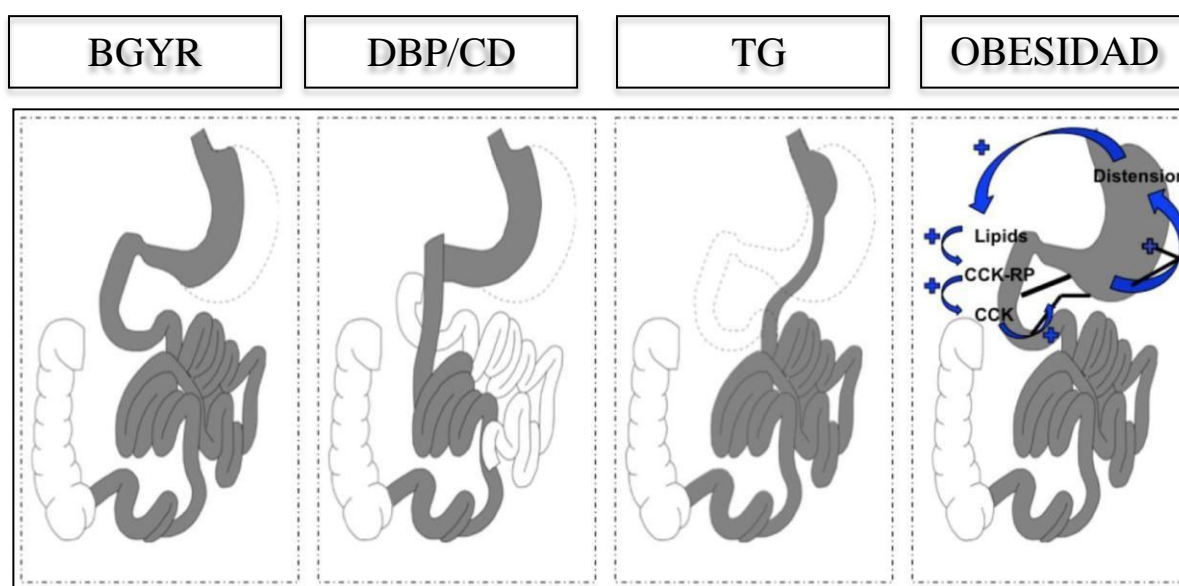
- **BYPASS GASTRICO EN Y DE ROUX**

Es la técnica de cirugía bariátrica más utilizada en todo el mundo. Consiste en crear un pequeño reservorio gástrico para limitar la ingesta, asociado a una anastomosis gastro-yeyunal en Y de Roux, con una longitud variable del asa yeyunal que se encarga de originar el componente malabsortivo [3] (figura 2).

- **DERIVACION BILIOPANCREATICA CON CRUCE DUODENAL**

Técnica quirúrgica empleada como una modificación de la DBP de Scopinaro descrita en 1979 [11]. Consiste en la combinación de dos técnicas. La primera parte consiste en realizar una TG (previamente descrita), manteniendo la válvula pilórica y una pequeña parte duodenal. La segunda parte, consiste en dividir el duodeno justo antes donde se mezclan el jugo pancreático y biliar, uniéndose la parte duodenal con el extremo distal del intestino delgado a 150cm de la válvula ileocecal (asa alimentaria), y uniendo el extremo de intestino delgado que transporta los jugos digestivos (llamado “rama biliopancreática”) al asa común, la cual se inicia a 100 cm de longitud de la válvula ileocecal (figura 2).

**Figura 2.-** Cambios en la anatomía gastrointestinal secundarios a técnicas restrictivas y malabsortivas de cirugía bariátrica. BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.



## CONSECUENCIAS DE LA CIRUGIA BARIATRICA

- CAMBIOS FISICOS

Mediante una revisión sistemática realizada durante más de 10 años se evaluó el impacto de los diferentes tipos de cirugía bariátrica sobre el porcentaje de pérdida de exceso de peso (%EWL). Se incluyeron 18 estudios con pacientes sometidos a un BGYR, describiendo un %EWL del 56.7% [12-29]. Para la banda gástrica ajustable por laparoscopia se describieron 17 estudios informando un 45.9%EWL [30-46] y para la DBP +/- CD se realizaron 11 estudios, obteniéndose una media ponderada del 74.1%EWL [47-57]. Se observaron diferencias entre los estudios que incluyeron

únicamente la DBP (N = 4) (71.5%EWL) [44-50, 52] con los que la DBP se asoció al CD (N = 7) (75.2% EWL) [47, 51, 53-57]. También se incluyeron 2 estudios en pacientes a los que se le realizó una TG, obteniendo un 57 %EWL [58-59]. En conclusión, la DBP/CD produjo una pérdida de peso significativamente mayor en comparación con todos los demás tipos de cirugía [12].

- CAMBIOS PSICOLÓGICOS

Los resultados psicológicos tras la cirugía bariátrica, hoy en día están menos estudiados y se conocen menos. Se trata de un problema clínico importante dado el impacto que tienen sobre la pérdida de peso. Los estudios hasta ahora han demostrado resultados psicológicos contradictorios que pueden ser debido a periodos de seguimiento corto y a una falta de estructuración en las entrevistas realizadas.

Aunque la mayoría de los pacientes muestran una reducción de los síntomas psicológicos, una parte significativa experimenta preocupaciones psicológicas persistentes y, en algunos casos, un empeoramiento de su salud mental [60-65]. Se realizó una revisión sistemática que incluyó estudios realizados durante los últimos 16 años y el objetivo principal fue revisar si la cirugía bariátrica reducía significativamente los síntomas psicológicos (depresión, ansiedad y atracón) en función del período de seguimiento (es decir, 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses). Se emplearon diferentes escalas y cuestionarios a la hora de evaluar estos ítems. Se incluyeron finalmente 48 estudios (39 evaluaron la depresión, 23 la ansiedad y 19 los atracones, y algunos de ellos englobaron los tres ítems) y observaron que el impacto de la cirugía bariátrica en la depresión varió según los diferentes estudios. Los síntomas de depresión y ansiedad previos a la cirugía se redujeron en la mayoría de los individuos a corto plazo; sin embargo, a partir de los

36 meses de seguimiento los síntomas aumentaron progresivamente e incluso volvieron a los niveles previos a la cirugía [66]. Una explicación de este efecto es que la recuperación de peso suele producirse varios años después de la cirugía, lo que es un factor asociado con el aumento de los síntomas de la depresión. Otros estudios han demostrado que los síntomas de depresión y ansiedad postoperatorios difieren según el procedimiento utilizado [67,68]. En uno de ellos se observó, que hubo una mejora de la salud mental en personas que se sometieron a TG y al BGYR en comparación con la banda gástrica ajustable por laparoscopia y la gastroplastia vertical, pudiendo ser debido a conseguir una mayor pérdida de peso [69].

- SINTOMAS Y SIGNOS DIGESTIVOS

A pesar de que la cirugía bariátrica es efectiva en conseguir una pérdida de peso y mejora de comorbilidades, pueden aparecer síntomas médicos, nutricionales y quirúrgicos que pueden perjudicar la calidad de vida (CV) y requerir un tratamiento primario. Entre las complicaciones descritas están los cálculos biliares [70,71], cálculos renales [72], síndrome de dumping [73-76] la hipoglucemia [77], la diarrea [78] y la anemia [79-81]. Por otro lado, síntomas habituales como dolor abdominal y la fatiga también han sido registrados [82], observándose como la CV se asocia inversamente con el número de síntomas [82-83]. Además, las molestias abdominales son un problema común a largo plazo, llevando a un elevado número de visitas a urgencias, reingresos y visitas a clínicas ambulatorias [84]. El problema surge, que una parte significativa de las molestias abdominales sigue sin objetivarse la causa [83,85].

También se ha observado que la alteración a nivel de hábito deposicional y la flatulencia pueden estar más alteradas dependiendo del tipo de intervención realizada,

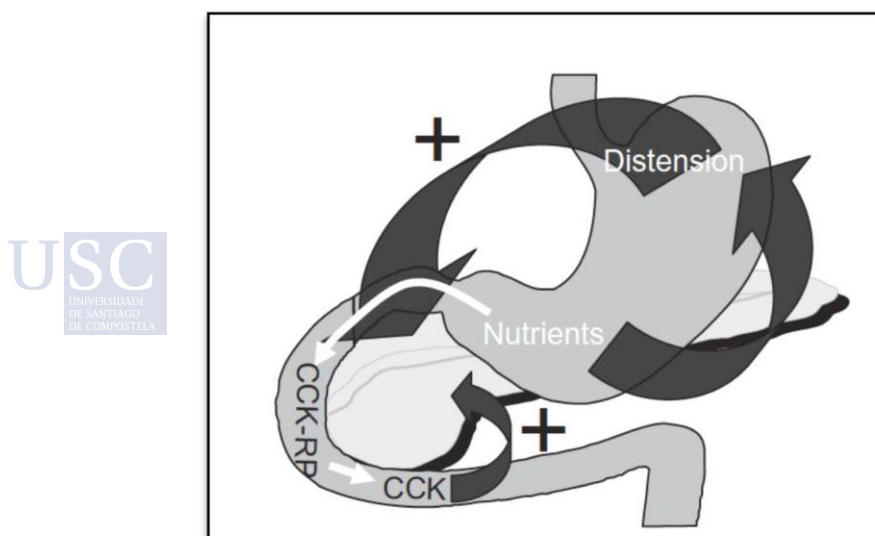
observándose una mayor afectación a nivel del CD vs BGYR o la banda gástrica ajustable [86]. Por otro lado, también se ha descrito que la CV se puede asociar significativamente con el % de pérdida de peso [87-99].

## **FUNCION PANCREATICA EXOCRINA Y DINAMICA DE LA DIGESTION**

La cirugía bariátrica también podría conducir a una secreción insuficiente de enzimas pancreáticas, también conocido como una IPE. La IPE puede ser debida a enfermedades pancreáticas y afecciones extrapancreáticas, principalmente tras la cirugía GI y pancreática [91-93]. Los cambios que se producen a nivel de la función digestiva producido por los diferentes tipos de intervención de cirugía bariátrica son complejos y con frecuencia se solapan entre los distintos procedimientos. Aunque la TG se considera un procedimiento puramente restrictivo, también produce una alteración a nivel de la estimulación neural postprandial de la secreción pancreática [94]. Con la pérdida del antro y la ausencia de píloro, se pierde la capacidad de trituración del alimento y partículas de mayor tamaño pasan a la luz intestinal, siendo difíciles de digerir por las secreciones pancreáticas y biliares. Además, existe una producción deficitaria de gastrina y por tanto una hipoclorhidria, responsable de la llegada de un quimo a duodeno con un pH >4, reduciendo la liberación de secretina y bicarbonato por parte del páncreas, y una no estimulación de producción de ácidos biliares a nivel hepático. Por otro lado, tras el BGYR y la DBP/CD, no solo se ve alterada la digestión y absorción de nutrientes a nivel del intestino delgado, sino que también se ve afectada la fisiología gástrica [95]. En ambos procedimientos queda excluido el intestino proximal, por lo que no se produce una liberación inadecuada de colecistoquinina (CCK), la cual es secretada por las células I que se encuentran principalmente en la mucosa del

duodeno y del yeyuno proximal. Por tanto, se espera que la liberación de CCK postprandial y la secreción biliopancreática se reduzcan tras estos tipos de cirugía. Sin embargo, esto es controvertido ya que algunos autores han reportado un aumento de la liberación de CCK después de el BGYR en respuesta a una comida [96]. Estos procedimientos mixtos conducen además a una asincronía entre el vaciado gástrico de los nutrientes y la secreción biliopancreática, limitando la mezcla adecuada de los nutrientes con las enzimas digestivas [97]. Esta asincronía provoca una digestión incompleta y el tránsito de nutrientes grandes y difíciles de digerir a la luz yeyunal. Además, el desarrollo de la IPE debido a la gastrectomía puede propagarse aún más por la pérdida del suministro de nervios al páncreas debido a la disección de los ganglios linfáticos del estómago y la vagotomía troncal (figura 3). Todas estas alteraciones explican el potencial desarrollo de IPE después de la cirugía bariátrica, que puede desempeñar un papel en la pérdida de peso y la malabsorción de nutrientes en pacientes después de RYGB y BPD/DS [98].

**Figura 3.-** Mecanismos de control de la función gástrica y pancreática postprandial



## DIAGNOSTICO DE IPE

El enfoque diagnóstico para la IPE se puede abordar mediante la evaluación de la maldigestión de nutrientes o mediante la cuantificación específica de la secreción pancreática exocrina. Se distinguen dos categorías de pruebas diagnósticas: directas o indirectas (Tabla 1). Las pruebas indirectas evalúan las consecuencias de la insuficiencia exocrina, evaluando la digestión mediada por enzimas pancreáticas. Las pruebas directas, por el contrario, evalúan directamente la secreción pancreática [99].

Tabla 1. Pruebas de función pancreática. Modificado de R.S.Chowdhury et al. Aliment Pharmacol Ther 2003

Directas Indirectas	Directas Indirectas
Invasivas	Invasivas
Test de secretina Test de pancreolauril	Test de secretina Test de pancreolauril
Test de secretina-ceruleina Test de NBT-PABA	Test de secretina-ceruleina Test de NBT-PABA
Test de secretina-colecistoquinina Cuantificación de excreción fecal de grasa	Test de secretina-colecistoquinina Cuantificación de excreción fecal de grasa
Test de secretina-bombesina Test de aliento con triglicéridos	Test de secretina-bombesina Test de aliento con triglicéridos
Test de secretina intraductal Análisis de grasa fecal	Test de secretina intraductal Análisis de grasa fecal
Test de Lundh Test de consumo de aminoácidos	Test de Lundh Test de consumo de aminoácidos
No invasivas	No invasivas
Tripsinógeno sérico	Tripsinógeno sérico
Quimotripsina fecal	Quimotripsina fecal
Test de Elastasa fecal-1	Test de Elastasa fecal-1

**TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA DIRECTOS NO INVASIVAS:**

## a) Test de elastasa fecal-1:

La determinación de los niveles de elastasa fecal es la prueba de función pancreática más común. El kit comercial disponible es un ELISA que cuantifica las isoformas CELA2 y/o CELA3. La elastasa-1 es una enzima proteolítica producida por las células acinares pancreáticas, que se une a las sales biliares y pasa a través del intestino con una ligera degradación, por lo tanto, se puede cuantificar en muestras fecales. La concentración de esta enzima en las heces es cinco veces más alta que la concentración que presenta en el jugo pancreático. Refleja el nivel de producción pancreática y se correlaciona también con la producción de otras enzimas pancreáticas como la lipasa, la amilasa y la tripsina [100]. La elastasa-1 es altamente estable en las heces y puede durar hasta 1 semana a temperatura ambiente, y durante 1 mes cuando se almacena a 4 °C. La única precaución es que la medición debe realizarse en heces sólidas; en heces líquidas se puede asociar con resultados falsos positivos. Se considera una concentración <200 µg/g en heces como patológica. El test de elastasa fecal-1 monoclonal tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de IPE grave y moderada en comparación con la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Sin embargo, la sensibilidad sigue siendo pobre en casos de IPE leve [101]. Hasta ahora, se han realizado pocos estudios con pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Se han publicado datos de IPE tras la realización de BGYR mediante este test. En uno de ellos realizado con 188 pacientes, el 19.7% tuvieron unos niveles elastasa fecal <200 µg/g, observándose una mayor prevalencia de IPE en el BGYR distal vs proximal (48% vs 19% p <0.01) [102]. En otro estudio realizado con 22 pacientes se observó un nivel <200 µg/g en 2 pacientes (9,1%) [103]. Recientemente se ha publicado otro estudio

evaluándose la IPE antes y tras 6 meses de la cirugía, no observándose IPE antes de la cirugía, presentándola el 26.1% a los 6 meses ( $p = 0.5$ ) [104]. La IPE también se ha estudiado en pacientes tras la TG; pero en este caso sugirieron que su prevalencia disminuía después de la cirugía [105, 106]. A pesar de los datos aportados, se ha descrito que esta prueba en este tipo de pacientes, podría no ser la más óptima, dado que no es posible determinar si las enzimas pancreáticas se mezclan de una forma correcta con los alimentos y es conocido que la IPE puede producirse por mecanismos no pancreáticos y no sólo por la reducción de la secreción exocrina. Por tanto, podría ser útil para detectar la IPE en determinadas poblaciones de pacientes [107], sin embargo su precisión diagnóstica es limitada tras esta cirugía.

b) Tripsinógeno sérico:

Los niveles séricos de tripsinógeno están asociados con la cantidad de tejido pancreático [108]. Sin embargo, el tripsinógeno sérico no es específico para IPE y aunque su sensibilidad es alta en IPE grave (niveles de tripsinógeno  $<20$  ng/mL), tiene baja sensibilidad en caso de IPE leve (niveles de tripsinógeno entre 20 y 29 ng/ml). Esta prueba no se emplea habitualmente en práctica clínica.

c) Quimotripsina fecal:

La quimotripsina es otro producto enzimático de la secreción pancreática, que se puede cuantificar en muestras fecales y se utiliza en el enfoque diagnóstico de IPE. La especificidad de la quimotripsina en heces para IPE es menor en comparación con la elastasa fecal-1 (49% y 85%, respectivamente, para IPE leve a moderada y avanzada). Además, se produce una degradación variable durante el tránsito intestinal y su

cuantificación requiere la suspensión del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) [109].

#### TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA DIRECTOS INVASIVAS:

Las pruebas directas de la función pancreática invasivas son las pruebas diagnósticas más sensibles para el diagnóstico de IPE. Se basan en estimular el páncreas con hormonas secretagogas, para posteriormente recoger el líquido duodenal para medir directamente el contenido secretado (enzimas y bicarbonato). La CCK y la secretina se han utilizado para estimular la secreción pancreática [110]. Sin embargo, no está claro qué secretagogo proporciona la mayor sensibilidad para la IPE leve. Los estudios que evaluaron estas pruebas de función pancreática directa en pacientes con pancreatitis crónica (PC) han demostrado una sensibilidad del 72% –94% [111]. También se ha publicado algún estudio en pacientes sometidos a gastrectomía total evaluándose la IPE mediante la prueba de secretina-ceruleína, observando que todos estos pacientes desarrollaron una IPE grave en los 3 meses posteriores a la cirugía [94]. La prueba tradicional de función pancreática directa consiste en la colocación mediante fluoroscopia de un tubo de doble luz a nivel gastroduodenal (Dreiling). La luz proximal está situada en el antro gástrico para recoger y eliminar la secreción gástrica. La luz distal se sitúa a nivel del ligamento de Treitz para la recolección continua de líquido duodenal. Después de una dosis de prueba (0.2 mcg) de secretina se inyecta una dosis completa (0.2 µg/kg) de forma intravenosa. Los aspirados duodenales se obtienen a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de secretina (Figura 4). Se cuantifica el volumen de fluido, concentración y secreción de bicarbonato. Una concentración de bicarbonato <80 mEq/L en las cuatro muestras es diagnóstico de IPE

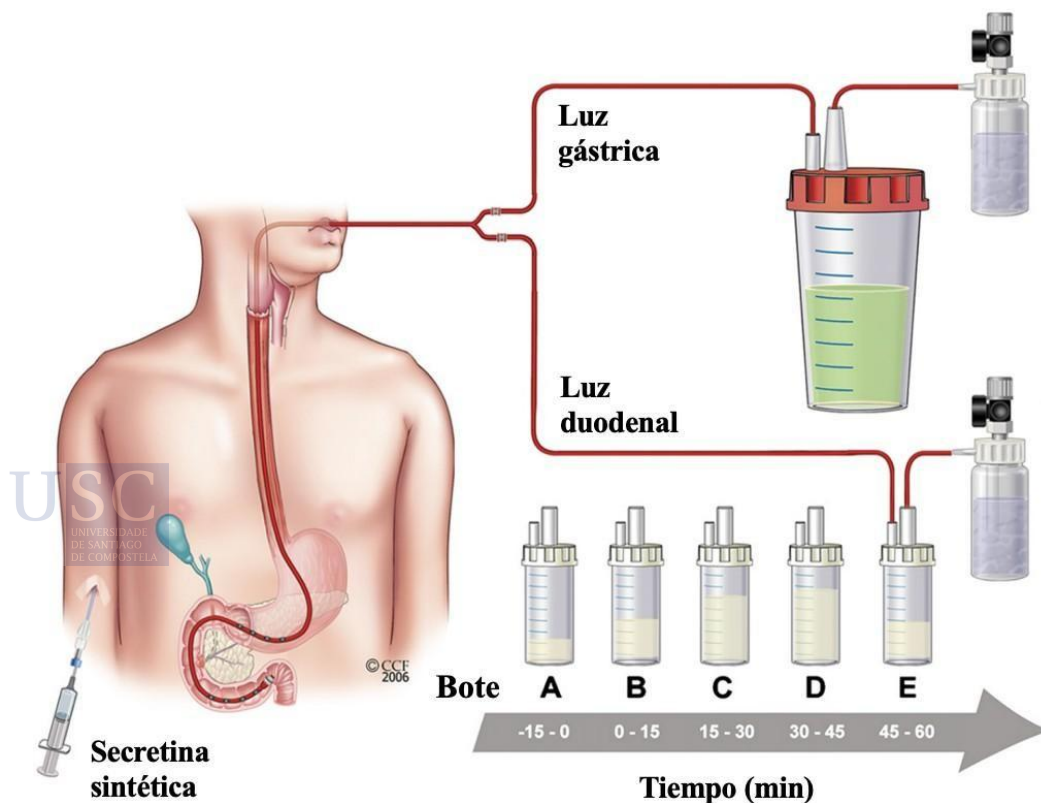
[112]. La IPE grave se caracteriza por un pico de concentración de bicarbonato  $<50$  mEq/L. Las pruebas endoscópicas de función pancreática se llevan a cabo bajo sedación y son mejor toleradas que las tradicionales pruebas directas de función pancreática. El protocolo para el test de función pancreática endoscópica de secretina es análogo al protocolo tradicional de la prueba de secretina. Los aspirados duodenales se obtienen en alícuotas cada 15 minutos durante 1 hora (0, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de secretina). Un pico de concentración de bicarbonato  $<80$  mEq/L es considerado anormal. La precisión de la prueba endoscópica de secreción pancreática es igual a la tradicional prueba de secretina [113]. El uso de agonistas del receptor CCK proporciona información sobre la capacidad secretora enzimática del páncreas. Sin embargo, no se ha determinado un valor mínimo de las concentraciones de lipasa, y los resultados de los estudios han sido contradictorios. Tradicionalmente, esta prueba requiere la colocación de dos tubos: un tubo duodenal y uno gástrico. El tubo gástrico recoge y desecha el fluido gástrico para evitar la acidificación del duodeno. El tubo duodenal, que tiene doble luz, recoge continuamente el líquido duodenal y, al mismo tiempo, administra una solución salina de manitol con un marcador no absorbible polietilenglicol (PEG). La determinación precisa se realiza mediante el volumen de fluido, la concentración y producción enzimática se basa en la recogida del marcador PEG. El test de CCK también se puede realizar de forma endoscópica [109].

El test de Lundh también requiere intubación intestinal para la medición directa de la producción de enzimas en el jugo duodenal. Sin embargo, en contraste con la prueba de secretina, la secreción exocrina pancreática se estimula mediante una comida de prueba estandarizada. Consiste en 300 ml de líquido compuesto de leche en polvo, aceite

vegetal y dextrosa (67% de grasa, 5% de proteína, 15% de carbohidratos). En consecuencia, es necesaria la liberación de mediadores reguladores desde mucosa intestinal para la estimulación de la secreción pancreática y pueden producirse resultados falsos positivos en enfermedades intestinales como la celiaquía o cuando la anatomía gastroduodenal está alterada. Por lo general, solo se mide la actividad de la tripsina.

Por último y mas novedoso son los test endoscópicos que no solo realizan una evaluación funcional de la glándula, sino que, además, empleando un Ecoendoscopio, permiten evaluar de forma simultánea las alteraciones morfológicas parenquimatosas y ductales presentes [114].

Figura 4. Test de función pancreática directo mediante la administración de secretina sintética y la recolección del fluido pancreático mediante un tubo de Dreiling. Stevens et al, Gastrointestinal Endoscopy 2008. Con el permiso de Elsevier.



Aunque las pruebas directas de la función pancreática son las más precisas para detectar la secreción pancreática, son métodos que no han sido empleados tras la cirugía bariátrica, y una explicación podría ser los cambios que se producen a nivel del tracto digestivo, que podrían alterar el método de realización de la prueba y sus resultados. Además, son métodos invasivos que requieren mucho tiempo, además de ser técnicas caras y no estar totalmente estandarizadas [115,116].

- TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA INDIRECTOS

a) Test de aliento:

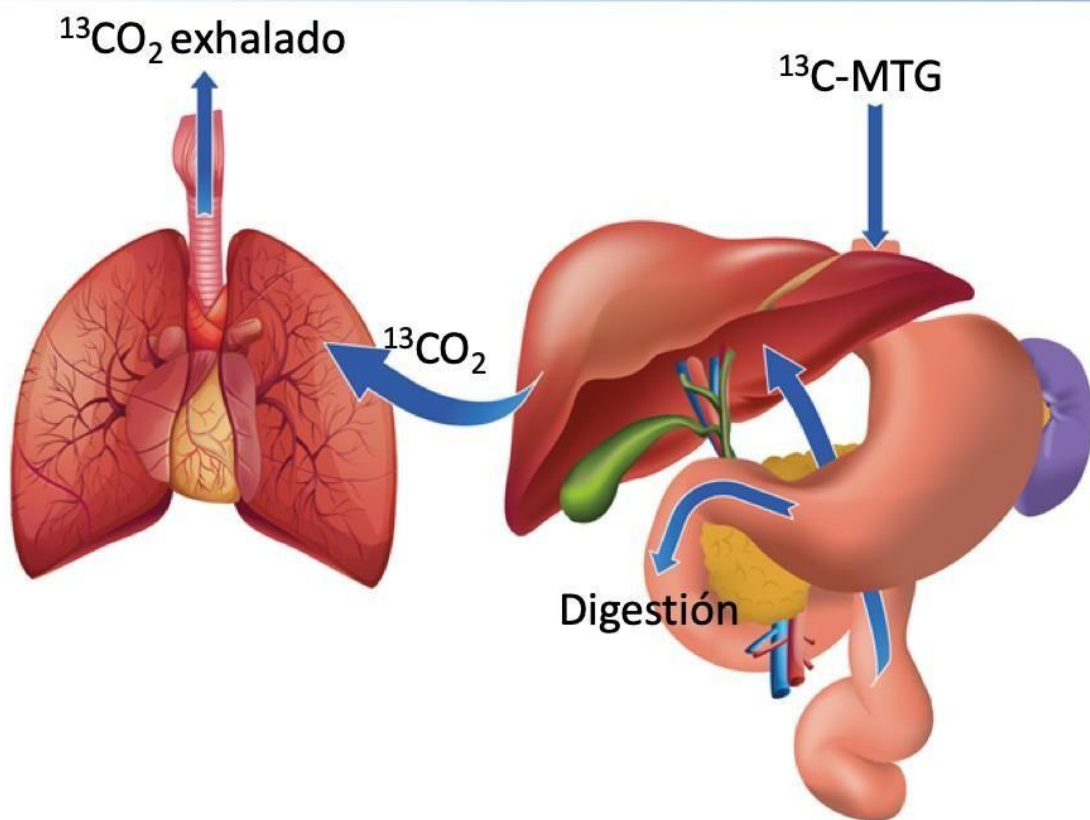
Las pruebas de aliento para la evaluación de la IPE consisten en administración oral de una comida de prueba marcada con carbono 13. Las muestras de aliento se recogen dos veces justo antes de la ingesta de la comida de prueba y posteriormente cada 15 minutos durante las 6 horas siguientes. En presencia de una actividad normal de lipasa, los  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos serán degradados en la luz intestinal, y los ácidos grasos con  $^{13}\text{C}$  serán absorbidos y posteriormente metabolizados a nivel hepático, y finalmente medidos, mediante el  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire exhalado. Los sustratos se hidrolizan en proporción a la cantidad de actividad de lipasa pancreática. Los sujetos que presenten una disminución en la actividad de la lipasa, pueden ser detectados con una disminución en la recuperación de  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire exhalado. Se medirá el cociente  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  mediante espectrometría de masas. El resultado del test es el porcentaje total de  $^{13}\text{C}$  que es recuperado en aire espirado en relación al administrado vía oral ( $^{13}\text{C}$ -cumulative recovery rate,  $^{13}\text{C}$ -CRR) [117] (Figura 5). La principal limitación de la prueba es que no es específica y tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de IPE leve. Además, la prueba es relativamente lenta, requiere instrumentos específicos y reactivos, solo está

disponible en pocos centros de referencia, y no está aprobada en los Estados Unidos.

Por otro lado, la prueba tiene la ventaja de que se modifica por el TES, lo que permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

Figura 5.- Test de aliento con triglicéridos marcados con carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ - MTG). Modificado del Dr.

Enrique Domínguez Muñoz.



b) Coeficiente de absorción grasa en heces:

Esta prueba consiste en una recogida de grasa fecal durante 72 horas. El resultado se expresa como CAG (es decir, el porcentaje de grasa en la dieta que se absorbe, conociendo el contenido de grasa en la dieta). El CAG normal es ~ 93% del contenido

de grasa. La esteatorrea se define clásicamente como la presencia de al menos 7 g de grasa fecal durante 24 horas, en el contexto de una prueba de heces de 72 horas, cuando la dieta incluye 100 g de grasa al día. Representa el estándar oro para la evaluación de esteatorrea y actualmente es la única prueba aceptada por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos para la indicación y seguimiento del TES en ensayos clínicos. Esta prueba tiene varias limitaciones en la práctica clínica debido al cumplimiento limitado de los pacientes y que requiere demasiado tiempo para obtener la muestra de heces. La prueba hoy en día se utiliza con poca frecuencia en la práctica clínica [109].

c) Test de pancreolauril y test de NBT-PABA:

El test de pancreolauril y el test de NBT-PABA (test de ácido N-benzoil-L-tirosil- p-aminobenzoico) ya no están disponibles comercialmente en muchos países.

Brevemente, para ambas pruebas, el paciente ingiere un sustrato que se metaboliza en dos o más productos mediante las enzimas pancreáticas. Al menos uno de los metabolitos (fluoresceína o PABA) se absorbe desde el intestino, se conjuga y se excreta en la orina, donde se puede medir. El aumento de la excreción fecal de la molécula no dividida y la disminución de la absorción, con niveles sanguíneos más bajos y una mayor excreción urinaria del metabolito ocurrirán en pacientes con IPE.

Para tener en cuenta la variabilidad interindividual de la absorción intestinal y la función renal, el test de pancreolauril incluye la aplicación del metabolito absorbible (fluoresceína) en un segundo día y los resultados de la prueba se expresan como ratio de fluoresceína excretada en la prueba y la del día del control. Una relación de menos del 20% es claramente anormal. Una prueba de suero modificada elimina la necesidad de

un segundo día de test, pero no aumenta la sensibilidad y especificidad [117].

Mediante estas pruebas indirectas, si que es posible evaluar las consecuencias de la IPE, evaluando la digestión mediada por enzimas pancreáticas ya que detectan los niveles de productos no digeridos o digeridos, respectivamente, y no las secreciones pancreáticas. Aunque el CFA tras la cuantificación de la grasa fecal es el método de elección para la evaluar la malabsorción de grasas, es un método engorroso y desagradable. La prueba de aliento de triglicéridos mezclados con  $^{13}\text{C}$  (MTG) es una alternativa sencilla y precisa a la CFA que no sólo cuantifica la función pancreática, sino que también evalúa la dinámica de la digestión y la absorción de nutrientes, lo cual es de especial interés en los pacientes después de la cirugía bariátrica [16].

### **CONSECUENCIA CLINICAS DE LA IPE**

Tras la cirugía bariátrica, aparecen muchas deficiencias nutricionales, siendo necesario reconocer el riesgo de posibles deficiencias de vitaminas y minerales [118]. Existe un mayor riesgo en aquellos procedimientos con derivación de una parte del intestino delgado, siendo proporcional a la longitud del intestino proximal puenteado, ya que éste es el lugar principal de absorción de la vitamina D, el calcio, el cobre y el hierro [119]. Por lo tanto, es necesario realizar un seguimiento y una suplementación adecuada después de este tipo de procedimientos (118-121). Sin embargo, a pesar de la suplementación, la prevalencia de deficiencias nutricionales entre los pacientes bariátricos sigue siendo alta [81, 122 -126]. Por otro lado, la principal consecuencia de la IPE es la malnutrición. Esta malnutrición da lugar a déficits de micronutrientes debido a la absorción alterada de vitaminas liposolubles: déficit de vitamina K (equimosis debido a la alteración de la coagulación), déficit de vitamina E (ataxia,

neuropatía periférica) déficit de vitamina A (ceguera nocturna, xeroftalmia), déficit de vitamina D (espasmos musculares, osteomalacia y osteoporosis), déficit de proteínas como prealbúmina, proteína fijadora del retinol (RBP), apolipoproteínas, lipoproteínas de alta densidad y transferrina [127]. También existe una incapacidad de unión entre la vitamina B12 y el factor intrínseco dando como resultado una anemia megaloblástica y neuropatía periférica, junto a otros riesgos, debidos a la disminución de micronutrientes con propiedades antioxidantes como el selenio, zinc y metionina, sabiendo que la oxidación celular conduce a la destrucción de la propia célula. Otra de las consecuencias estudiadas ha sido la alteración del perfil de las lipoproteínas plasmática, presentando un aumento a nivel de los triglicéridos, quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad, conllevando a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica [128]. Además, se ha observado un aumento de homocisteína y fosfatos junto a una disminución de la leptina, y como consecuencia una disminución de la lipólisis y de liberación de grasa hacia los tejidos periféricos (músculo e hígado), produciendo mayor depósito de grasa en el tejido vascular y por consiguiente la aparición de vasculopatía [129].

En el estudio de Sikkens et al [130] se observó que los pacientes con IPE sin TES tenían significativamente menor densidad mineral ósea y mayor proporción de osteoporosis que aquellos pacientes sin IPE, sin embargo, no se evidenciaron diferencias entre el grupo de IPE con TES y sin IPE. En relación con el estudio previo, en el estudio de Haas et al, se evidenció una tendencia a la correlación entre la densidad mineral ósea y los niveles de elastasa fecal-1, además de que los pacientes con TES tenían valores de densidad ósea más elevados que aquellos pacientes que no recibían TES [131]. La IPE también se encuentra asociada a la presencia de sarcopenia. En un estudio que evaluaba la relación entre la IPE (definida por un test de aliento mediante  $^{13}\text{C}$  MTG

<5% a las 7 horas) secundaria a diferentes enfermedades pancreáticas y la presencia de sarcopenia, se objetivó que la sarcopenia se asociaba de forma estadísticamente significativa a la presencia de IPE (OR = 7,4) [132].

# **JUSTIFICACIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **Justificación, hipótesis y objetivos**

La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz en la pérdida de peso y trastornos relacionados con la obesidad. A pesar de ello, se producen importantes cambios a nivel del tracto GI que dependen del tipo de intervención realizada. Ello conlleva a una alteración a nivel de la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes junto a un mayor riesgo de IPE que incrementa el riesgo de malnutrición. Estos pacientes a pesar de realizar un tratamiento nutricional con suplementos vitamínicos y proteicos, persisten con alteración a nivel de los parámetros de nutrición. Además, según la intervención realizada se asocia a un mayor incremento de síntomas digestivos, cambios físicos y psicológicos que alteran la calidad de vida de estos pacientes.

## **Hipótesis**

- a) Los pacientes tras cirugía bariátrica presentan síntomas GI y alteraciones físicas y psicológicas que afectan negativamente a su CV.
- b) Los pacientes tras cirugía bariátrica, presentan una alteración a nivel de la dinámica de la digestión y proceso de absorción que depende del tipo de intervención realizada.
- c) Los pacientes tras cirugía bariátrica desarrollan IPE con una frecuencia que depende del tipo de procedimiento quirúrgico realizado.
- d) La IPE en estos pacientes se asocia a mayor riesgo de malnutrición, pérdida de peso y síntomas digestivos a pesar de realizar un correcto soporte nutricional.

## Objetivos:

### OBJETIVOS PRINCIPALES:

- a) Evaluar y comparar el impacto que producen la TG, BGYR, DBP/CD sobre la CV, cambios físicos y psicológicos, y síntomas GI en este tipo de pacientes.
  
- b) Evaluar la función pancreática, la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes mediante la prueba de aliento de  $^{13}\text{C}$ -MTG tras diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos (TG, BGYR y DBP/CD) utilizando como grupo control pacientes con las mismas condiciones previas antes de la cirugía.
  
- c) Evaluar la prevalencia de IPE mediante la prueba de aliento de  $^{13}\text{C}$ -MTG y su impacto a nivel nutricional y clínico en pacientes sometidos a TG, BGYR y DBP/CD.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- a) Evaluar y comparar la presencia e impacto de los síntomas GI, los cambios físicos y psicológicos en la CV de los pacientes después de la TG, BGYR y DBP/CD.
  
- b) Identificar los factores asociados a la IPE en pacientes sometidos a TG, BGYR y DBP/CD.

# MÉTODOS

## Métodos

### PARTE COMÚN (3 ESTUDIOS)

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la realización de los tres estudios, se diseñó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes sometidos a TG, BGYR y DBP/CD durante los años 2001 y 2015 que se encontraban a seguimiento a largo plazo siguiendo un protocolo predefinido en la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. En el segundo estudio se incluyeron como grupo control pacientes con obesidad mórbida que se encontraban en lista de espera para realización de cirugía bariátrica, y estaban a seguimiento Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España.

#### RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Se incluyeron pacientes con obesidad mórbida previamente sometidos a TG, BGYR y DBP/CD. La toma de decisiones clínicas que implicaba decidir si un paciente recibía un tipo de intervención u otro dependió de un equipo multidisciplinar (MDT) que incluía endocrinos, cirujanos bariátricos, psicólogos, psiquiatras y anestesiólogos. Todos los procedimientos fueron realizados por dos cirujanos bariátricos experimentados.

El tipo de intervención realizado siguió el siguiente esquema:



- a) En pacientes con TG se realizó una gastrectomía, eliminando aproximadamente

el 75% del estómago, dejando un estómago formado por un reservorio proximal paralelo a la curvatura menor a pocos centímetros por debajo del cardias y verticalizado.

b) En pacientes con BGYR se realizó un pequeño reservorio gástrico asociado a una anastomosis gastro-yeyunal, con una longitud de asa alimentaria de 150cm y un asa biliopancreática de 100cm

c) En pacientes con DBP el duodeno fue dividido distal al píloro y una tubulación gástrica fue realizada. Se realizó una duodenal- ileostomía retrocólica con un asa alimentaria de 200 cm y un asa común de 80-100 cm. El intestino delgado restante formó el asa biliopancreática.

Criterios de exclusión: la cirugía gastrointestinal o pancreática previa, otros tipos de cirugía bariátrica, enfermedades gastrointestinales crónicas (celiaquía, gastroparesia diabética), cualquier enfermedad concomitante grave que limitara la esperanza de vida, y la incapacidad o la negativa a realizar los procedimientos relacionados con el estudio o a firmar el consentimiento informado por escrito.

## **PARTE 1: IMPACTO DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y ALTERACIONES PSICOLÓGICAS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA RESTRICTIVA O MALABSORTIVA**

### **PARTE ESPECIFICA**

#### **PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO**

Se realizó una anamnesis y una evaluación clínica completa al inicio al estudio que recogía: datos demográficos; comorbilidades pre operatorias y post operatorias (DM, SAOS, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia), evaluación antropométrica, tiempo tras la cirugía (meses), síntomas GI, cambios físicos y psicológicos y evaluación sobre la CV.

#### **DEFINICIÓN CAMBIOS FÍSICOS**

Las características de las deposiciones fueron clasificadas mediante un diario de 7 días en la escala Bristol (BSFS). La escala está estructurada del 1 al 7 según la forma y dureza, de más dura (tipo 1) a líquida total (tipo 7).

#### **DEFINICIÓN ANTROPOMÉTRICA**

La pérdida de peso se definió como la diferencia entre el mayor peso preoperatorio y el peso en el momento del estudio. El porcentaje perdido del exceso de IMC (%EBMIL) se calculó mediante la fórmula  $(\text{IMC preoperatorio} - \text{IMC en el momento de la inclusión}) \times 100 / (\text{IMC preoperatorio} - 25)$ .

## **DEFINICIÓN TRASTORNOS PSICOLÓGICOS**

Los trastornos psicológicos fueron evaluados por un psicólogo quien participó durante el seguimiento del paciente antes y después de la cirugía. Estos trastornos fueron definidos como un empeoramiento de su estado psicológico inicial tras la cirugía.

## **EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA**

Se evaluó a todos los pacientes su CV mediante dos cuestionarios (Índice Gastrointestinal de CV (GIQLI) y SF-36).

El GIQLI es un cuestionario que nos permite medir los aspectos generales de CV y los aspectos específicos sobre síntomas GI. Está compuesto por 36 ítems que responde cada paciente. Consta de cinco dominios (síntomas GI, emoción, función física, función social y tratamiento médico). Cada elemento se puntúa de 0 a 4 y la puntuación total del GIQLI oscila entre 0 y 144. Las puntuaciones más altas se relacionan con una mejor CV relacionada con la salud GI

El cuestionario de salud SF-36 ofrece una perspectiva general del estado de salud de la persona con la ventaja de que es fácil y rápido de rellenar, a la vez que también es sencillo de evaluar. A la vez, al permitir valorar numéricamente diferentes aspectos en relación a la salud de la persona, se convierte en una herramienta excelente para cualquier investigación relacionada con la salud. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario. Estas preguntas se agrupan y se miden en 8 apartados que se valoran independientemente y dan lugar a 8 dimensiones que mide el cuestionario. Las 8 dimensiones son: funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas

emocionales, vitalidad, energía o fatiga y percepción general de la salud. Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 y 100. Siendo 100 un resultado que indica una salud óptima y 0 reflejaría un estado de salud muy malo. Este cuestionario ha sido considerado como el método de elección en la investigación de la obesidad por el Grupo de Trabajo de los Estados Unidos para el Desarrollo de Resultados y Normas de Aprendizaje de la Obesidad [133].

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se mostraron como números absolutos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fischer, según el caso. Los datos continuos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango para los datos de distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables continuas con distribución normal se analizaron mediante la prueba de t de Student y las de distribución no normal mediante la prueba de la U de Mann-Whitney cuando se compararon dos grupos. Las variables continuas de distribución normal se analizaron mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y las de distribución no normal mediante la prueba de Kruskal-Wallis cuando se compararon más de dos grupos. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para medir la fuerza y la dirección de la asociación entre dos variables. Las puntuaciones del GIQLI y del SF-36 obtenidas en la población del estudio se compararon con las

puntuaciones estándar comunicadas para la población española [134]. Las comparaciones con un valor  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativas.

**PARTE 2: FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA Y DINÁMICA DE LA DIGESTIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA RESTRICTIVA Y MALABSORTIVA: UN ESTUDIO PROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y COMPARATIVO.**

**PARTE ESPECIFICA**

**PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO**

Se realizó una primera visita que incluyó una anamnesis y una evaluación clínica que recogía: datos demográficos, datos clínicos y tiempo tras la cirugía (meses).

Posteriormente, se realizó una segunda visita en la cual se evaluó la función pancreática mediante la prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG [117].

**CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE IPE**

La función pancreática se evaluó mediante la prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG [117]. El procedimiento se realizó administrando 250 mg de  $^{13}\text{C}$ -MTG por vía oral junto con una comida sólida de prueba que contenía 16 g de grasa después de realizar un ayuno nocturno. Al mismo tiempo se administraron 10 mg de metoclopramida por vía oral 20 minutos antes de la ingestión de la comida de prueba. Se evitaron los alimentos naturalmente enriquecidos con  $^{13}\text{C}$  (maíz, piña, brócoli y caña de azúcar) durante al menos 48 horas antes para evitar interferencias con la prueba de aliento. Se prohibió fumar desde la noche anterior hasta el final de la prueba. Además, se pidió a los pacientes que permanecieran en ayunas y sentados durante la misma, aunque se

permitieron actividades físicas limitadas como visitar el baño. Las muestras de aliento se recogieron dos veces justo antes de la ingesta de la comida de prueba (basal) y posteriormente cada 15 minutos durante 6 horas en tubos de vidrio de 10 mL (Exeteiner, Labco Limited, Reino Unido) utilizando una pajita de plástico desechable. Los sujetos exhalaban en la pajita durante una espiración completa, y el tubo se tapó inmediatamente después. El cociente  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  se cuantificó en estas muestras de aliento al final de la espiración mediante espectrometría de masas de relación isotópica (Breath MAT plus). (Breath MAT plus, Thermo Finnigan, Alemania).

Se calculó el porcentaje acumulado de recuperación total de  $^{13}\text{C}$  a lo largo de las 6 horas ( $^{13}\text{C}$ -CRR %) (16). Para el objetivo del estudio, la IPE se definió como un porcentaje de  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas por debajo del quinto percentil del grupo de control. Se calcularon como marcadores del proceso dinámico de digestión y absorción de nutrientes, el porcentaje máximo de dosis alcanzada y el tiempo transcurrido hasta el momento en el que realizó el pico máximo de exhalación de  $^{13}\text{C}$  (% dosis/15 min), y se evaluó porcentaje máximo de recuperación de  $^{13}\text{C}$  en 1 hora ( $^{13}\text{C}$ -CRR de 1 hora, % dosis/hora).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se mostraron como números absolutos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fischer, según el caso.

Los datos continuos se presentaron como media  $\pm$  DE o mediana y rango para los datos de distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables continuas con distribución normal se analizaron mediante la prueba de t de Student y las de distribución no normal mediante la prueba de la U de Mann-Whitney cuando se

compararon dos grupos. Las variables continuas de distribución normal se analizaron mediante el análisis de varianza de una vía ANOVA y las de distribución no normal mediante la prueba de Kruskal-Wallis cuando se compararon más de dos grupos. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. Se utilizó un análisis de regresión lineal para evaluar cualquier asociación potencial entre el tiempo desde la cirugía y la función pancreática.

### **PARTE 3: PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA Y SU IMPACTO EN EL RIESGO DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

#### **PARTE ESPECIFICA**

##### **PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO**

Se realizó una primera visita donde se le realizó una anamnesis y una evaluación clínica completa que recogía: datos demográficos; estilo de vida (incluidos los hábitos tóxicos); tiempo tras la cirugía (meses); síntomas GI y cambios físicos (escala BSFS).

Se definió fumador como el consumo de  $\geq 100$  cigarrillos durante toda la vida. Se recogieron datos sobre la cantidad de cigarrillos por día y duración del hábito tabáquico.

Se clasificaron como fumadores aquellos que fuman todos los días o algunos días.

Posteriormente se realizó una segunda visita donde se realizó un análisis de sangre que incluyó parámetros analíticos estándar y marcadores nutricionales. Dentro de los parámetros nutricionales de laboratorio evaluados se incluyeron las vitaminas (vitamina D, vitamina E y vitamina B9 o ácido fólico), los minerales (zinc, magnesio, calcio y hierro), los oligoelementos (colesterol total), un hemograma (hemoglobina y linfocitos (%)) y las proteínas plasmáticas (albúmina, prealbúmina, RBP y transferrina). Durante la misma visita se evaluó la función pancreática mediante el  $^{13}\text{C}$ -MTG, según el protocolo descrito [117].

##### **DEFINICIÓN INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA**

Se definió IPE como un resultado en la prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG anormal (tasa

de recuperación acumulada total a las 6 horas de < 32.9%) publicado previamente por

### **DEFINICIÓN CAMBIOS FÍSICOS**

Las características de las deposiciones fueron clasificadas mediante un diario de 7 días en la escala BSFS. La escala está estructurada del 1 al 7 según la forma y dureza, de más dura (tipo 1) a líquida total (tipo 7).

### **DEFINICIÓN ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO**

Se definió como estado nutricional alterado, aquellos pacientes que tuvieron a nivel analítico  $\geq 2$  parámetros alterados (prealbúmina, RBP y transferrina).

Todos los pacientes recibieron una suplementación nutricional estándar después de la cirugía que incluía: comprimidos multivitamínicos y multiminerales una vez al día, vitamina D (colecalfierol) 1000 i.u./día, carbonato de calcio 1 g/día, vitamina B12 (hidroxocobalamina) comprimidos o vía intramuscular (según el paciente) y complejo polimaltoso de hidróxido de hierro III 100 mg/día.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se mostraron como números absolutos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fischer, según el caso.

Los datos continuos se presentaron como media  $\pm$  DE o mediana y rango para los datos de distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables continuas con distribución normal se analizaron mediante la prueba de t de Student y las de distribución no normal mediante la prueba de la U de Mann-Whitney cuando se compararon dos grupos. Las variables continuas de distribución normal se analizaron

mediante el ANOVA y las de distribución no normal mediante la prueba de Kruskal-Wallis cuando se compararon más de dos grupos. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar los factores predictores independientes del IPE (sí/no). Se realizaron análisis multivariantes para ajustar los posibles efectos de confusión de: edad, sexo, tiempo tras cirugía, tabaco y tipo de cirugía (RYGB, BPD/DS y SG). Se utilizó la prueba de Hosmer-Lameshow para evaluar la adecuación de los modelos. Se probaron formalmente las interacciones con estas variables y se realizaron análisis de subgrupos cuando los resultados fueron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 24 (IBM, Bois-Colombes, Francia).

En los tres estudios realizados, dentro de la Comunidad Autónoma de Galicia, se pudo acceder a través de un registro médico electrónico (IANUS) a toda la información clínica de los pacientes siendo común para todos los Centros Sanitarios de la Comunidad. Cualquier evento adverso, patología, ingreso, pruebas complementarias o muerte se recogió de forma prospectiva en este registro electrónico.

Los tres estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (Consellería de Sanidade, [www.ceic.sergas.es](http://www.ceic.sergas.es)) con el número de aprobación AD-04-014. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para el estudio. El protocolo del estudio se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y el estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, sus enmiendas y las directrices de la Buena Práctica Clínica.

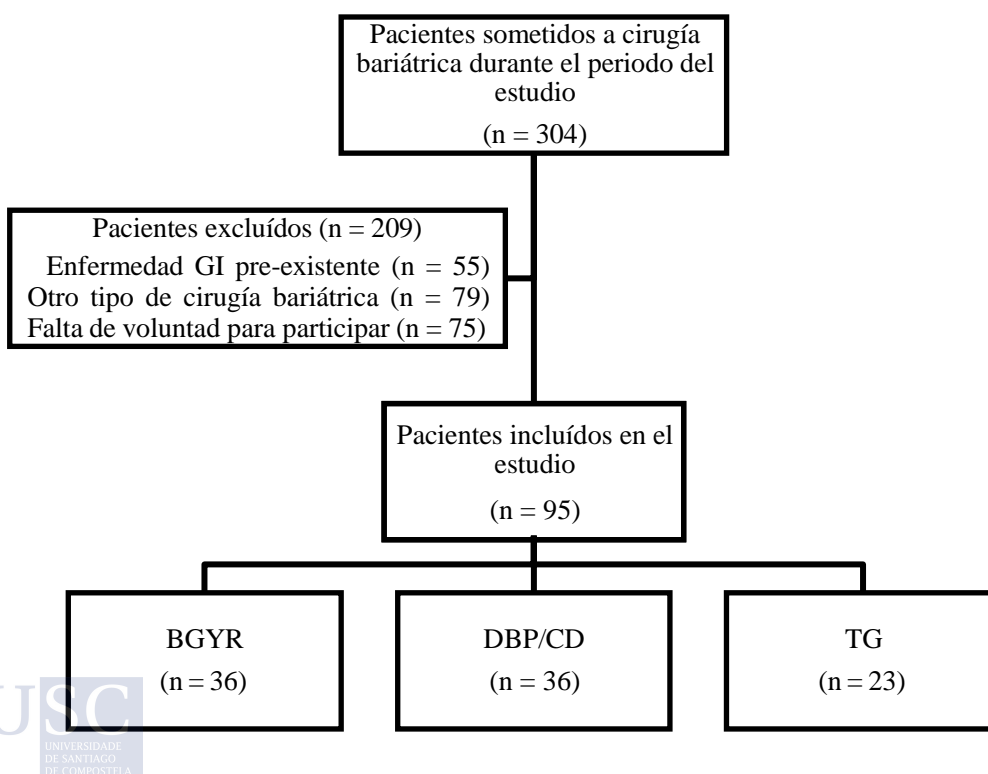
# RESULTADOS

## PARTE 1: IMPACTO DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y ALTERACIONES PSICOLÓGICAS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA RESTRICTIVA O MALABSORTIVA

### POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron 95 pacientes (36 con BGYR, 36 con DBP/CD y 23 con TG) (Figura 1).

**Figura 1.-** Diagrama de flujo de pacientes evaluados en el estudio



BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, tubulación gástrica; GI, Gastrointestinal

## CARACTERÍSTICAS BASALES

Las características basales de los pacientes incluidos se presentan en la Tabla 1. Los pacientes tenían una edad media de 50.5 años (rango 22-70 años) y el 80% eran mujeres. No hubo diferencias en relación a la edad y sexo entre los diferentes grupos.

El tiempo medio desde la cirugía bariátrica hasta la inclusión en el estudio fue de  $62 \pm 45.9$  meses, siendo más largo después de la DBP/CD ( $86.6 \pm 56.9$  meses) que tras el BGYR ( $48.8 \pm 30.1$  meses) o la TG ( $44.2 \pm 28.1$  meses) ( $p < 0.01$ ) (Tabla 1).

El IMC medio antes de la cirugía fue de  $52.1 \pm 9.5$  kg/m<sup>2</sup> y el peso corporal medio de  $134.6 \pm 28.9$  kg, siendo ambos más bajos en los pacientes que se sometieron a el BGYR que en los que se sometieron a la DBP/CD o a la TG ( $p < 0.01$ ) (Tabla 1).

La pérdida media de peso tras la cirugía fue de  $46.5 \pm 42$  kg, siendo mayor tras la DBP/CD ( $58.7 \pm 26.3$  kg) en comparación con el BGYR ( $40.4 \pm 14.9$  kg) y la TG ( $36.7 \pm 23.8$  kg) ( $p < 0.01$ ) (Tabla 1).

El %EBMIL después de los dos procedimientos malabsortivos fue similar ( $72.4 \pm 19.18$  % tras el BGYR y  $71.7 \pm 22.25$  % después de la DBP/CD,  $p = 0.69$ ) y mayor que tras la TG ( $50.7 \pm 22.44$  %,  $p < 0.01$ ).

## COMORBILIDADES

La presencia de comorbilidades relacionadas con la obesidad antes de la cirugía fue similar entre todos los grupos (Tabla 1). La DM se resolvió en la mayoría de los pacientes después de los procedimientos quirúrgicos malabsortivos, pero sólo en la mitad de los pacientes sometidos al procedimiento restrictivo ( $p < 0.01$ ). La HTA, el SAOS y la dislipidemia se resolvieron en la mayor parte de los pacientes independientemente del procedimiento quirúrgico realizado.

**Tabla 1.-** Datos demográficos, características clínicas y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio según el tipo de cirugía bariátrica realizada.

	Características Pre operatorias				Características Post operatorias			
	BGYR n = 36	DBP/CD n = 36	TG n =23	p <sup>a</sup> valor	BGYR n = 36	DBP/CD n = 36	TG n =23	p <sup>b</sup> valor
<b>Mujer</b> no. (%)	28 (77.8)	29 (80.6)	19 (82.6)	0.9	-	-	-	-
<b>Edad</b> (años)	-	-	-	-	51.9 ± 10.4	49.5 ± 10.2	49.7 ± 11.9	0.58
<b>Tiempo tras cirugía</b> (meses)	-	-	-	-	48.8 ± 30.1	86.6 ± 56.9	44.2 ± 28.1	<0.01
<b>Peso</b> (Kg)	121.9 ± 21.1	145.7 ± 28.5	136.9 ± 33.2	<0.01	81.5 ± 14.1	87 ± 19.4	100.2 ± 25.2	<0.01
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	46.9 ± 6.3	56.7 ± 8.5	53.1 ± 11.3	<0.01	31.4 ± 5	34 ± 7.7	39.1 ± 10.1	<0.01
<b>Diabetes</b> no. (%)	10 (27.8)	13 (36.1)	8 (34.8)	0.73	0 (0%)	4 (11.1%)	4 (17.4%)	<0.01
<b>HTA</b> no. (%)	12 (33.3)	11 (30.6)	5 (21.7)	0.63	4 (11.1%)	2 (5.6%)	2 (8.7%)	0.6
<b>SAOS</b> no. (%)	18 (50)	17 (47.2)	11 (47.8)	0.97	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (4.3%)	0.47
<b>Dislipidemia</b> no. (%)	9 (25)	5 (13.9)	1 (4.3)	0.1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.

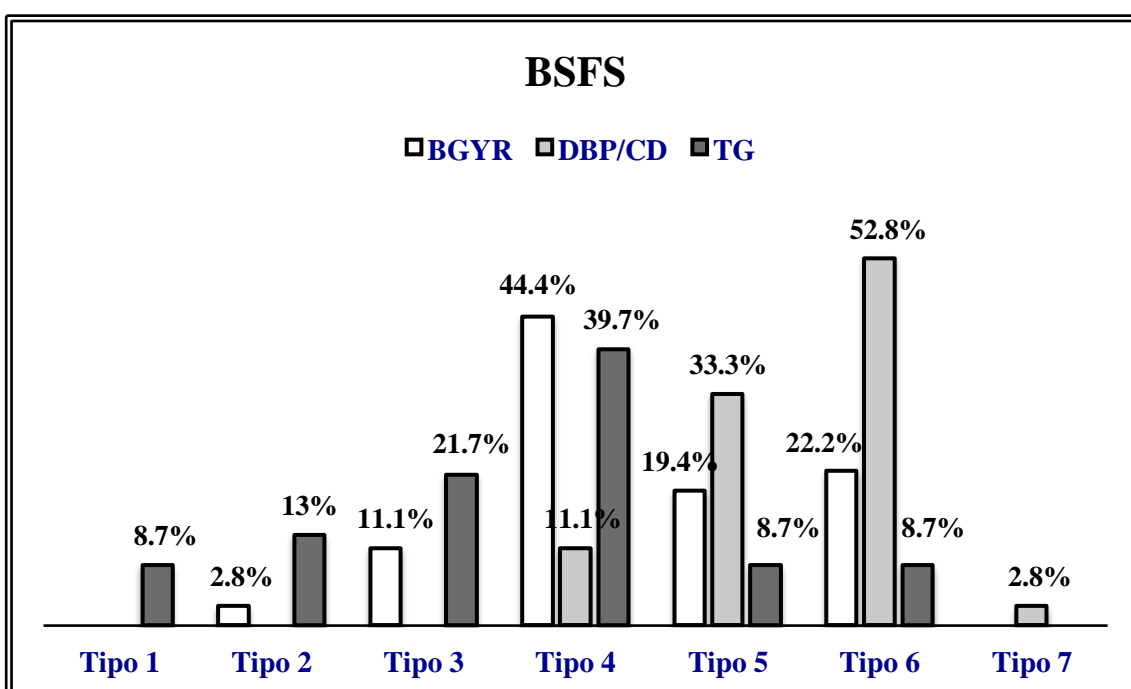
BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, tubulación gástrica; IMC, índice masa corporal; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; HTA, hipertensión arterial. p<sup>a</sup> valor entre grupos antes de la cirugía; p<sup>b</sup> valor entre grupos tras la cirugía.

## CAMBIOS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS

Ningún paciente estuvo libre de síntomas en el momento de la inclusión en el estudio.

Cincuenta y un pacientes (53.7%) describieron heces de consistencia más blanda (BSFS 5-7), siendo más frecuente en aquellos sometidos a DBP/CD que en los que se le había realizado un BGYR o una TG ( $p < 0.01$ ) (Figura 2).

**Figura 2.-** Porcentaje de pacientes después de diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos con diferentes consistencias de heces según el BSFS



USC  
Escuela de Medicina  
DE COMPLETACIÓN

BSFS, Escala Bristol; BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

En comparación con los pacientes tras la TG, los pacientes en los que se realizó algún procedimiento malabsortivo refirieron con más frecuencia meteorismo que aquellos en los que se le realizó un procedimiento restrictivo (77.8% frente a 56.5%,  $p < 0.05$ ) (Tabla 2). La saciedad precoz fue un hallazgo constante en la mayoría de los pacientes, pero fue significativamente menos frecuente en los pacientes sometidos a la DBP/CD (86.1% vs 98.3%,  $p < 0.02$ ). Otros síntomas GI como el dolor, la distensión abdominal, la flatulencia o la pesadez postprandial fueron menos frecuentes y fueron independientes del procedimiento quirúrgico realizado (Tabla 2).

No hubo relación entre los síntomas gastrointestinales y la pérdida de peso o el %EBMIL, excepto los pacientes con meteorismo, que tuvieron un mayor %EBMIL ( $69.7 \pm 22.46\%$  frente a  $59.7 \pm 22.72\%$ ,  $p < 0.05$ ). Existió un empeoramiento de su estado psicológico inicial (depresión o ansiedad) en el 41.1% de los pacientes después de la cirugía, con mayor frecuencia en aquellos que se sometieron a la TG frente a los otros tipos de intervención ( $p < 0.01$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.-** Prevalencia de síntomas gastrointestinales y problemas psicológicos en pacientes sometidos a diferentes procedimientos de cirugía bariátrica.

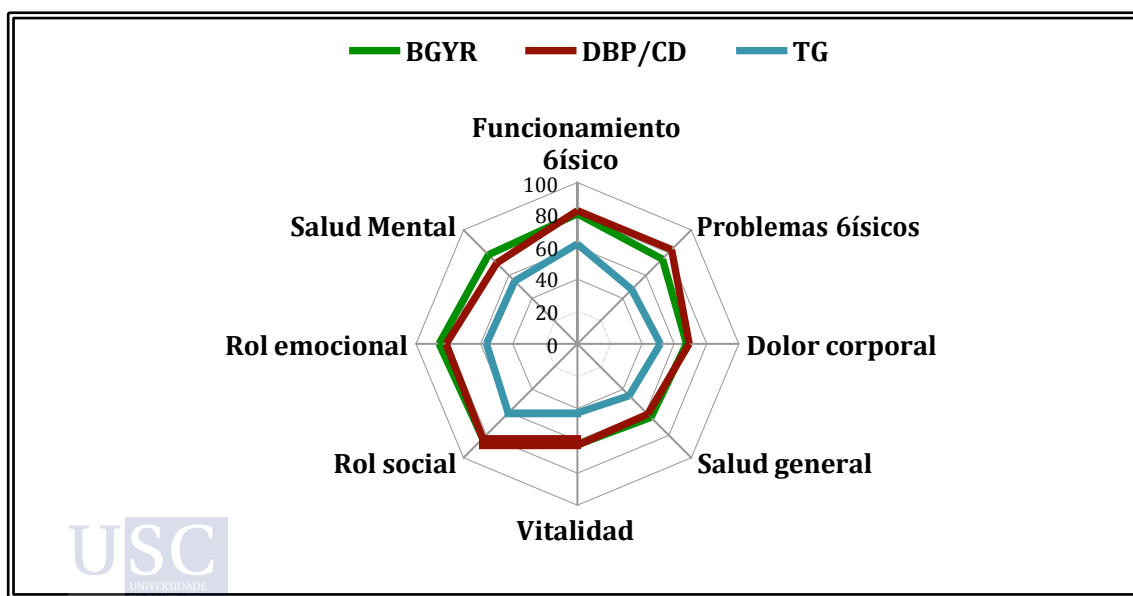
	Procedimiento quirúrgico				p valor
	Total N= 95	BGYR n = 36	DBP/CD n = 36	TG n = 23	
<b>Dolor abdominal</b> no. (%)	21 (22.1)	8 (22.2)	9 (25)	4 (17.4)	0.79
<b>Distensión abdominal</b> no. (%)	34 (35.8)	12 (33.3)	12 (33.3)	10 (43.5)	0.68
<b>Pesadez postprandial</b> no. (%)	57 (60)	21 (58.3)	21 (58.3)	15 (65.2)	0.84
<b>Saciedad precoz</b> no. (%)	90 (94.7)	35 (97.2)	31 (86.1)	23 (100)	0.06
<b>Meteorismo</b> no. (%)	69 (72.3)	27 (75)	29 (80.6)	13 (56.5)	0.12
<b>Flatulencia</b> no. (%)	46 (48.4)	17 (47.2)	16 (44.4)	13 (56.5)	0.65
<b>Depresión/ansiedad</b>	39 (41.1)	10 (27.8)	14 (38.9)	15 (65.2)	0.02

BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

### CALIDAD DE VIDA EVALUADA POR LOS CUESTIONARIOS SF-36 Y GIQLI

La CV evaluada por el cuestionario SF-36 fue significativamente peor en los pacientes tras la TG (puntuación media de  $54.2 \pm 24.1$ ) en comparación con el BGYR (puntuación media de  $73.1 \pm 22.3$ ) y la DBP/CD (puntuación media de  $73.9 \pm 15$ ) ( $p < 0.01$ ) (Figura 3). Los pacientes sometidos a la TG presentaron una peor puntuación en las 8 dimensiones: funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad, energía o fatiga y percepción general de la salud.

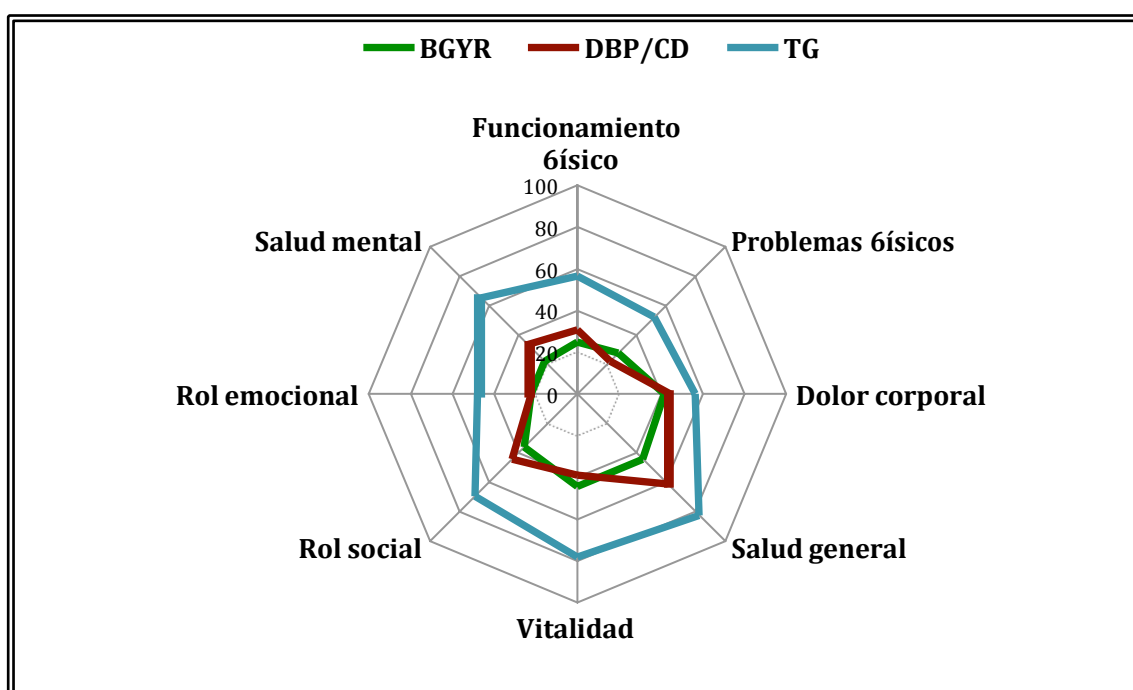
**Figura 3.-** Cuestionario SF36. Puntuaciones de CV evaluadas por el cuestionario SF36 tras diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos.



BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica; CV, calidad de vida.

La prevalencia de pacientes con una peor CV, definida como una puntuación SF-36 anormalmente baja en comparación con la población general, fue significativamente mayor en los pacientes después de la TG que en los pacientes tras BGYR o la DBP/CD en todas las dimensiones, excepto en los ítems de dolor y la salud emocional (Figura 4).

**Figura 4.-** Cuestionario SF36. Porcentaje de pacientes con resultados alterados en comparación con las puntuaciones de CV comunicadas para la población general española.



BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

En general la CV relacionada con los síntomas gastrointestinales fue mejor tras el BGYR que tras la TG o la DBP/CD (Tabla 3). Por otro lado, las puntuaciones a nivel de la función física, emocional y social, evaluadas por el GIQLI, fueron significativamente más bajas en los pacientes tras la TG que en aquellos sometidos a el BGYR o la DBP/CD (Tabla 3).

**Tabla 3.-** Puntuación de CV (media  $\pm$  DE) evaluado mediante GIQLI en pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos.

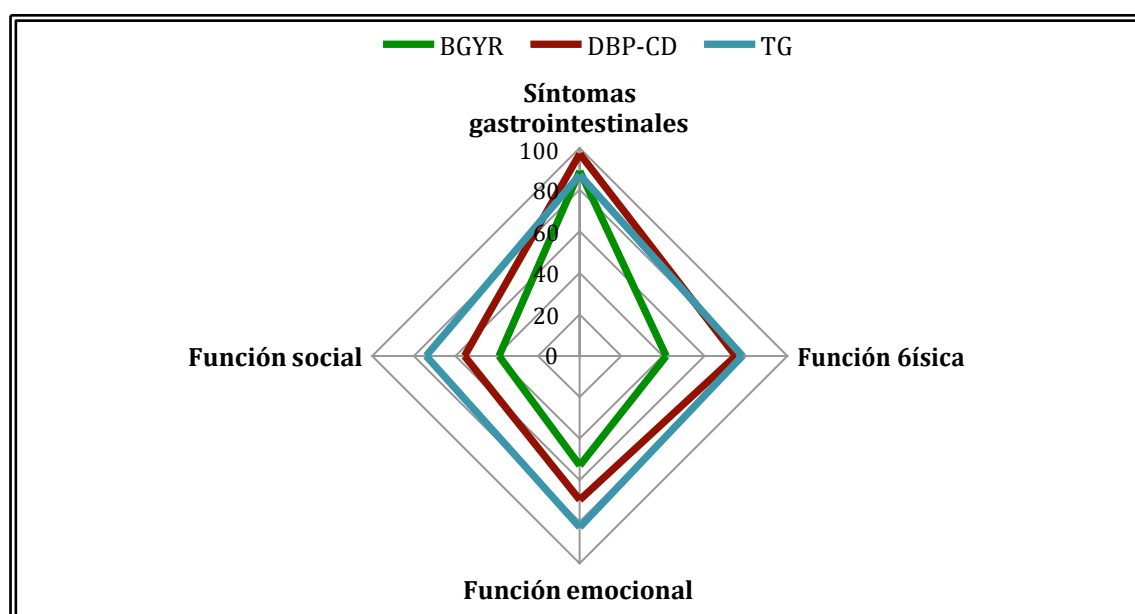
	Procedimiento quirúrgico			p valor
	BGYR	DBP-CD	TG	
<b>Síntomas</b>				
<b>Gastrointestinales</b>	58.3 $\pm$ 8.3	51.8 $\pm$ 8.6	53.4 $\pm$ 10.6	<0.01
<b>Función física</b>	20.8 $\pm$ 5.6	19 $\pm$ 5	14 $\pm$ 7.5	<0.01
<b>Función emocional</b>	13.4 $\pm$ 3.1	12.7 $\pm$ 3.4	10.1 $\pm$ 4.2	<0.01
<b>Función social</b>	17.3 $\pm$ 3.5	16.3 $\pm$ 3.6	13.4 $\pm$ 4.6	<0.01
<b>Tratamiento médico</b>	3.8 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 1.1	0.09
<b>Total</b>	112.6 $\pm$ 16.7	101 $\pm$ 16.1	93 $\pm$ 20.2	<0.01

GIQLI, Índice Gastrointestinal de Calidad de Vida; BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux;

DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

La proporción de pacientes con una mala CV, definida por una puntuación GIQLI anormalmente baja, fue significativamente mayor en los pacientes tras la TG que en los de el BGYR o DBP/CD en todas las dimensiones, excepto en los síntomas GI (Figura 5).

**Figura 5.-** Cuestionario GIQLI. Porcentaje de pacientes con resultados alterados en comparación con las puntuaciones de CV descritas en la población general española.



GIQLI, Índice Gastrointestinal de Calidad de Vida; BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux;

DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

Las puntuaciones de la CV evaluadas por el cuestionario SF36 y el GIQLI mostraron una correlación positiva de forma significativa con el %EBMIL ( $p < 0.01$ ) (Tabla 4). La pesadez postprandial se correlacionó negativamente con la CV evaluada tanto por el SF-36 como por el GIQLI. La distensión abdominal y la flatulencia se correlacionaron negativamente con la CV evaluada por el GIQLI. Otros síntomas GI no se correlacionaron significativamente con la CV (Tabla 4). Por último, los pacientes con un empeoramiento de su estado psicológico inicial tenían una peor CV que los que no lo tenían, tanto en el SF-36 ( $61.68 \pm 22.95$  frente a  $73.59 \pm 19.83$ ,  $p < 0.01$ ) como en la puntuación total del GIQLI ( $96.9 \pm 17.51$  frente a  $108.02 \pm 18.56$ ,  $p < 0.01$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4.-** Correlación de Pearson entre la CV evaluada por el cuestionario SF-36 y el GIQLI, y la pérdida %EBMIL, la depresión/ansiedad y los síntomas GI tras la cirugía bariátrica.

	<b>SF-36</b>	<b>p valor</b>	<b>GIQLI</b>	<b>p valor</b>
<b>%EBMIL</b>	0.232	0.02	0.279	< 0.01
<b>Depresión/ansiedad</b>	- 0.269	< 0.01	- 0.292	< 0.01
<b>Dolor abdominal</b>	- 0.014	0.1	- 0.171	0.1
<b>Distensión abdominal</b>	- 0.09	0.39	- 0.264	0.01
<b>Pesadez postprandial</b>	-0.209	0.04	- 0.286	< 0.01
<b>Saciedad precoz</b>	-0.039	0.71	- 0.033	0.75
<b>Meteorismo</b>	0.181	0.08	0.001	0.99
<b>Flatulencia</b>	- 0.193	0.06	- 0.283	< 0.01

GIQLI, Índice Gastrointestinal de Calidad de Vida; CV, calidad de vida; %EBMIL, porcentaje perdido del exceso de IMC; IMC, Índice masa corporal.

**PARTE 2: FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA Y DINÁMICA DE LA DIGESTIÓN TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA RESTRICTIVA Y MALABSORTIVA: UN ESTUDIO PROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y COMPARATIVO.**

**POBLACIÓN A ESTUDIO**

Se incluyó la misma población del estudio previo y como grupo control 10 pacientes con obesidad mórbida que se encontraban en lista de espera de cirugía bariátrica.

**CARACTERÍSTICAS BASALES**

Las características basales de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, son las mismas que en el estudio previo. Los pacientes incluidos como grupo control tenían una edad media de 42.7 años (rango 28-59 años) y el 80% eran mujeres. No hubo diferencias en relación a la edad y sexo entre los pacientes sometidos a cirugía y el grupo control.

El tiempo medio desde la cirugía bariátrica hasta la inclusión en el estudio fue de  $62 \pm 45.9$  meses, siendo más largo después de la DBP/CD ( $86.6 \pm 56.9$  meses) que después del BGYR ( $48.8 \pm 30.1$  meses) o la TG ( $44.2 \pm 28.1$  meses) ( $p < 0.01$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.-** Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio

	Control	TG	BGYR	DBP/CD	p valor
<b>Mujer</b> no. (%)	8 (80)	19 (82.6)	28 (77.8)	29 (80.6)	0.9
<b>Edad</b> (años)	42.7 ± 12.4	49.7 ± 11.9	51.9 ± 10.4	49.5 ± 10.2	0.17
<b>Tiempo tras cirugía</b> (meses)	-	44.2 ± 28.1	48.8 ± 30.1	86.6 ± 56.9	<0.01

BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica

## DIAGNÓSTICO IPE

El test de aliento se realizó en todos los pacientes, y fue bien tolerado, sin registrarse efectos secundarios.

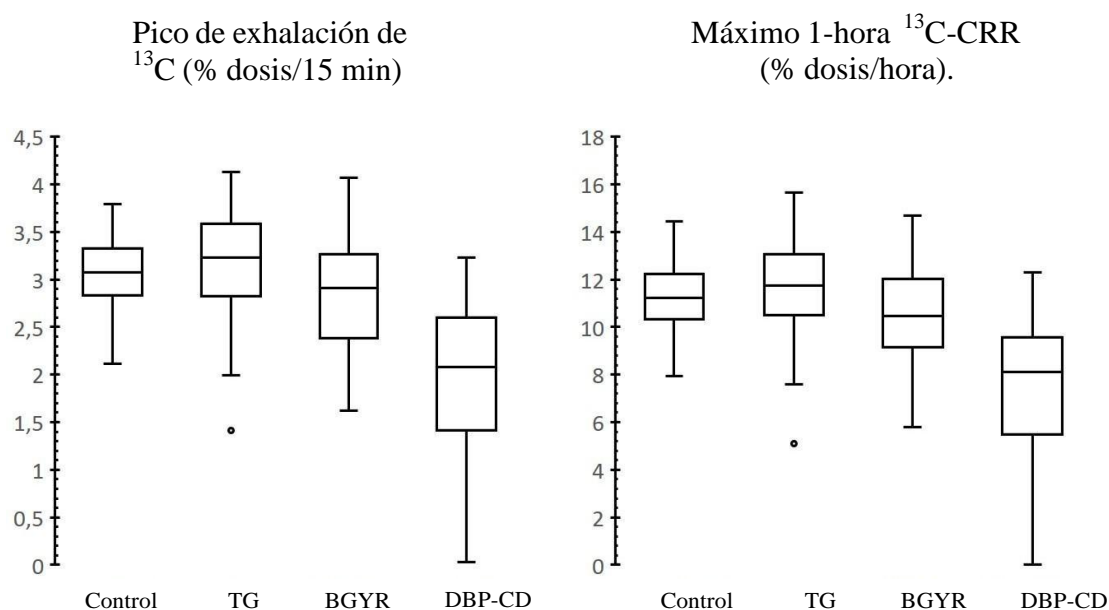
Se observó que el porcentaje de  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas fue similar en los pacientes tras BGYR ( $44.0 \pm 9.6\%$ ), TG ( $47.6 \pm 9.3\%$ ) y el grupo de control ( $45.0 \pm 6.1\%$ ), mientras que fue significativamente más bajo en los pacientes sometidos a la DBP/CD ( $25.6 \pm 13.5\%$ ) (DBP/CD frente a cada uno de los otros grupos,  $p < 0.001$ ). El quinto percentil del  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas del grupo control fue del 32.9%. Un  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas por debajo de ese límite, estuvo presente en el 77.8% de los pacientes tras DBP/CD, en el 8.3% de los pacientes tras BGYR y en el 4.3% de los pacientes tras TG ( $p < 0.01$ ).

El pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  fue significativamente más bajo en los pacientes tras la

DBP/CD ( $1.94 \pm 0.86\%$  de dosis/15 min) en comparación con los pacientes tras el BGYR ( $2.85\% \pm 0.59\%$  de dosis/15 min), la TG ( $3.15 \pm 0.63\%$  de dosis/15 min), y el grupo control ( $3.06\% \pm 0.49\%$  de dosis/15 min) ( $p < 0.001$ ). También, fue significativamente más bajo cuando se comparó el BGYR en comparación con los pacientes sometidos a TG ( $p = 0.05$ ) (Fig. 1).

Se observó que el porcentaje máximo de recuperación de  $^{13}\text{C}$  en 1 hora (% dosis/hora) fue significativamente menor en los pacientes después de la DBP/CD comparado con los pacientes tras el BGYR, la TG o el grupo control ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1). No se encontró una asociación significativa entre el tiempo transcurrido desde la cirugía y el resultado a nivel del test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG (coeficiente de correlación de 0.054 para la TG, 0.257 para la BGYR y 0.109 para la DBP/CD).

**Figura 1.-** Pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  (% dosis/15 min) y porcentaje máximo de recuperación de  $^{13}\text{C}$  en 1 hora (% dosis/hora) durante la prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG. El diagrama de caja representa la mediana, cuartiles, rango intercuartil, extremo superior e inferior y valores atípicos

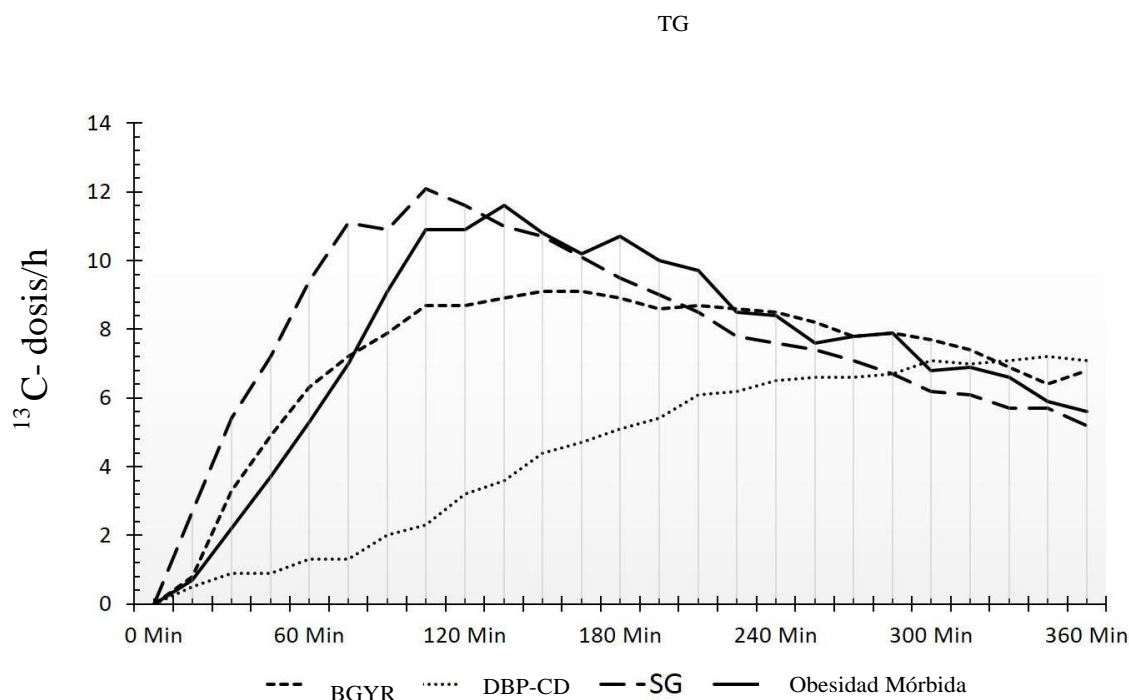


BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica;  $^{13}\text{C}$ -CRR:  $^{13}\text{C}$ -cumulative recovery rate;  $^{13}\text{C}$ -MTG, Triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

La dinámica del proceso de digestión según las curvas de exhalación de  $^{13}\text{C}$  después de diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos y en pacientes de control se muestra en la Figura 2.



**Figura 2.-** Dinámica de la digestión/absorción después de una comida evaluado mediante la exhalación de  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -dosis/h) en diferentes tiempos durante el test aliento  $^{13}\text{C}$ -MTG.

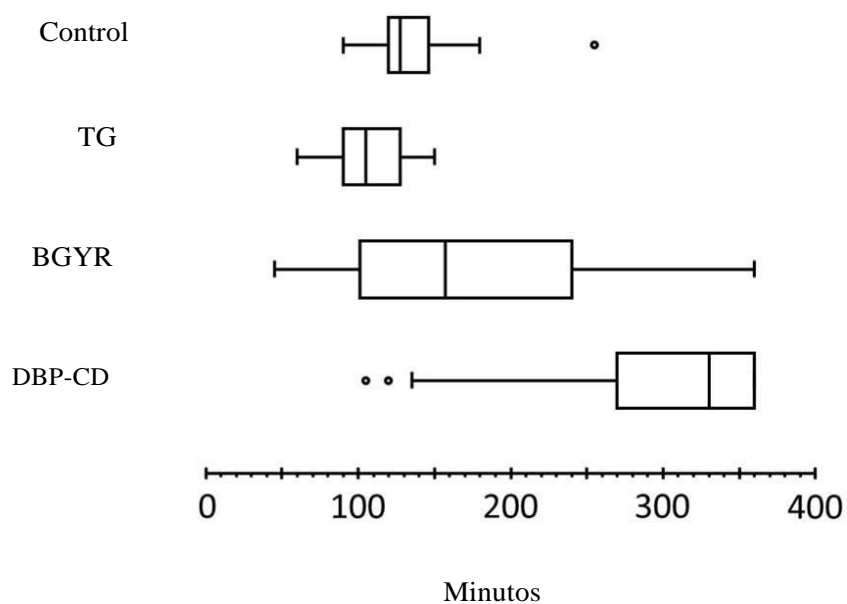


BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica;  $^{13}\text{C}$ -MTG, triglicéridos mixtos marcados con  $^{13}\text{C}$ .

En el grupo control, el pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  se produjo a los 127 minutos (min) (RIQ, 120-157 min) (Fig. 4). En los pacientes sometidos a TG, el proceso de digestión y absorción de nutrientes se produjeron antes (pico de exhalación de  $^{13}\text{CO}_2$  a los 105 min; RIQ, 90-135 min) que en los que se sometieron a el BGYR (pico de exhalación de  $^{13}\text{CO}_2$  a los 157 min; RIQ, 94-240 min) ( $p < 0.001$ ). En cambio, en los pacientes tras la

DBP/CD, el pico de exhalación de  $^{13}\text{CO}_2$  se retrasó significativamente (330 min; RIQ 270-360 min,  $p < 0.001$  frente a cualquier otro grupo) (Figura 3).

**Figura 3.-** Tiempo (min) desde la ingesta de comida hasta el pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$ . El diagrama de cajas representa la mediana, cuartiles, rango intercuartil, extremo superior e inferior y valores atípicos.



BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica.

### **PARTE 3: PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA Y SU IMPACTO EN EL RIESGO DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

#### **POBLACIÓN A ESTUDIO**

Se incluyó la misma población que en el primer estudio, en total 95 pacientes (36 con BGYR, 36 con DBP/CD y 23 con TG).

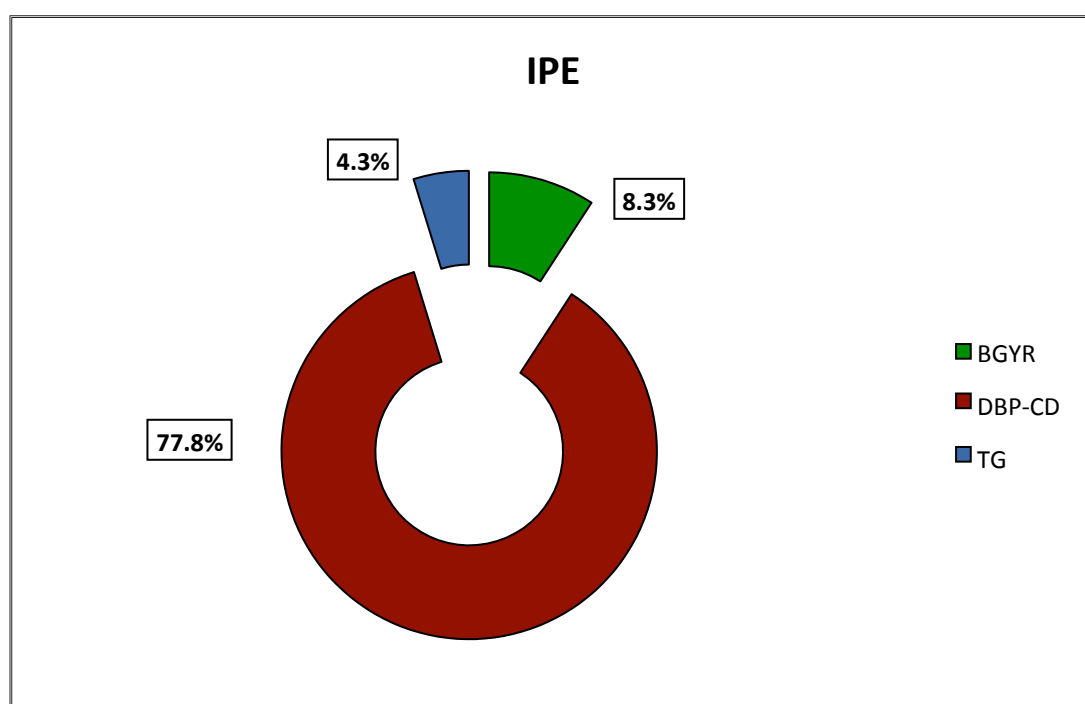
#### **CARACTERÍSTICAS BASALES**

Las características basales de los pacientes incluidos son las descritas en el primer estudio.

#### **DIAGNÓSTICO IPE**

El test de aliento se realizó en todos los pacientes, y fue bien tolerado, sin registrarse efectos secundarios. Un  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas por debajo de 32.9%, estuvo presente en el 77.8% de los pacientes tras DBP/CD, en el 8.3% de los pacientes tras BGYR y en el 4.3% de los pacientes tras TG ( $p < 0.01$ ). La IPE fue diagnosticada en el 33.7% de los pacientes (figura 1).

**Figura 1.-** Prevalencia de IPE en pacientes sometidos a diferentes procedimientos de cirugía bariátrica



IPE, Insuficiencia pancreática exocrina; BGYR, Bypass gástrico en Y de Roux; DBP/CD, Derivación biliopancreática con cruce duodenal; TG, Tubulación gástrica

### IMPACTO CLÍNICO Y NUTRICIONAL SECUNDARIO A IPE

No se encontró una asociación significativa entre el tiempo transcurrido desde la cirugía y el resultado a nivel del test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG (coeficiente de correlación de 0.054 para la TG, 0.257 para la BGYR y 0.109 para la DBP/CD). Tampoco se observó asociación significativa entre IPE y otras variables como edad, sexo o tabaco ( $p > 0.05$ ) (Tabla 2). En nuestro estudio, los pacientes con IPE describieron heces de consistencia

más blanda (BSFS 5-7), que pacientes sin IPE ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.-** Datos demográficos y características clínicas en relación a IPE

	<b>Total (n=95)</b>	<b>No IPE (n=63)</b>	<b>IPE (n=32)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	50.48 ± 10.67	49.97 ± 11.05	51.45 ± 9.97	0.51
<b>Sexo (mujer)</b>	76 (80%)	50 (79.4%)	26 (81.2%)	0.83
<b>BSFS &gt;4 (Si/No)</b>	51 (53.7%)	23 (36.5%)	28 (87.5%)	<0.01
<b>Tabaco (Yes/No)</b>	35 (36.8%)	21 (33.3%)	14 (43.8%)	0.37

IPE, Insuficiencia pancreática exocrina; BSFS, Escala Bristol

Por otro lado, el proceso de absorción de nutrientes fue diferente en relación al proceso de función pancreática. Se observó que independientemente del procedimiento quirúrgico, pacientes con IPE presentaron más riesgo de tener un estado nutricional alterado ( $p < 0.05$ ). También se observó que pacientes con IPE tuvieron niveles de vitamina E, colesterol total y calcio significativamente más bajos que pacientes sin IPE ( $p < 0.05$ ) (Tabla 2), a pesar de que todos ellos se encontraban bajo una suplementación nutricional estándar

**Tabla 2.-** Evaluación nutricional en pacientes con y sin IPE tras cirugía bariátrica

	Total (n=95)	No IPE (n=63)	IPE (n=32)	p
<b>Vitamina E</b>	1.1 (0.8-1.37)	1.2 (0.9-1.5)	0.8 (0.6-1.1)	0.000
<b>Vitamina D</b>	18 (11-33)	20 (11-31)	18 (12.25-34)	0.699
<b>Albumina</b>	4.13 ± 0.29	4.17 ± 0.27	4.07 ± 0.32	0.1
<b>Calcio</b>	9.15 ± 0.40	9.25 ± 0.35	8.95 ± 0.44	0.001
<b>Ácido Fólico</b>	9.05 (5.08-14.08)	9.8 (5.3-14.55)	7.55 (4.85-12.05)	0.412
<b>Magnesio</b>	2.11 ± 0.26	2.13 ± 0.29	2.06± 0.17	0.28
<b>Zinc</b>	65.43 ± 13.45	66.82 ± 13.46	62.68 ± 13.18	0.15
<b>Hemoglobina</b>	13.94 ±11.49	14.62± 14.07	12.61 ± 1.41	0.42
<b>Linfocitos (%)</b>	32.6 (27.9-37.55)	33.75 (28.98-37.9)	30.9 (24.5-35.9)	0.279
<b>Colesterol total</b>	160.62 ± 35.9	173.75±34.94	134.78±20.7	0.000
<b>Estado nutricional alterado</b>	27 (28.4%)	11 (17.5%)	16 (50%)	0.001

IPE, Insuficiencia pancreática exocrina

A la hora de realizar el análisis de regresión logística, BSFS (OR [OR: 2.259 (IC 95%: 1.35-3.78), p = 0.002] y un estado nutricional alterado (OR: 3.094 (IC 95%: 1.05-9.10), p = 0.04]) fueron los factores de riesgo significativamente independientes de IPE, ajustado por posibles factores de confusión como edad, sexo, tabaco, tiempo tras cirugía y tipo de cirugía (Tabla 3).

**Tabla 3.-** Factores asociados con IPE en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>BSFS &gt; 4 (Si/No)</b>	2.259 (1.351-3.776)	0.002
<b>Estado nutricional alterado</b>	3.094 (1.052-9.104)	0.04
<b>Tipo de cirugía</b>	1.451 (0.697- 3.018)	0.32
<b>Tiempo tras cirugía (meses)</b>	1 (1-1.001)	0.206
<b>Tabaco (Si/No)</b>	1.075 (0.365-3.171)	0.895
<b>Edad</b>	1.01 (0.956-1.067)	0.721
<b>Sexo (mujer)</b>	0.965 (0.261-3.575)	0.958

IPE, Insuficiencia pancreática exocrina; BSFS, Escala Bristol

## DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral está centrada en la influencia que presenta la cirugía bariátrica sobre la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes, afectando la función pancreática exocrina, así como el impacto sobre los síntomas GI y alteraciones psicológicas que conllevan a una peor CV.

Por un lado, en el primer estudio mediante una cohorte prospectiva bien establecida de pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía bariátrica (BGYR, DBP/CD y TG), se demostró los beneficios de la misma en el tratamiento de la obesidad mórbida y sus morbilidades relacionadas.

Se observó que los procedimientos quirúrgicos bariátricos tanto restrictivos como malabsortivos se asociaron a síntomas GI que afectaban la CV de los pacientes, principalmente la pesadez postprandial, la distensión abdominal y la flatulencia. Aún así se observó que el empeoramiento de su estado psicológico inicial y la pérdida de peso fueron los principales determinantes de la CV tras la cirugía bariátrica.

Mediante el segundo estudio evaluamos la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes en la misma cohorte de pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía bariátrica (BGYR, DBP/CD y TG). Además, se incluyó un grupo control de pacientes que cumplían las mismas condiciones basales antes de la cirugía. En comparación con los pacientes no sometidos a cirugía, la digestión y la absorción de nutrientes se redujeron notablemente después de la DBP/CD en comparación con la BGYR y la TG.

Por ello el desarrollo de IPE fue muy común después de la DBP/CD, frecuente después de la BGYR, y menos frecuente después de la TG.

Mediante el tercer estudio evaluamos las consecuencias clínicas y nutricionales, en

caso de que los pacientes presentasen IPE o no, en la misma cohorte de pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía bariátrica (BGYR, DBP/CD y TG). Observamos que aquellos pacientes que presentaban IPE presentaban más riesgo de síntomas y deficiencias nutricionales a pesar de estar tratados mediante tratamiento nutricional sustitutivo.

En el primer estudio se observó que a pesar de no existir diferencias en relación a las comorbilidades antes de la cirugía, aquellos pacientes que se sometieron a un procedimiento malabsortivo, presentaron una mejoría casi completa en la resolución de HTA, SAOS, dislipidemia y DM. Sin embargo, el grupo de pacientes al que se le realizó un procedimiento puramente restrictivo, la mitad de pacientes no resolvieron su DM precisando mantener su tratamiento para el control de la glucemia. Estos beneficios ya han sido descritos previamente, en los que también se objetivó un mayor beneficio en los procedimientos que habían sido malabsortivos [136-142].

La presencia de síntomas GI tras la cirugía fue un hallazgo casi frecuente en todos los pacientes, refiriendo más distensión abdominal, pesadez postprandial, saciedad precoz y flatulencia a los que se le realizó un procedimiento únicamente restrictivo y más alteración a nivel del hábito deposicional y meteorismo aquellos a los que se realizó una DBP/CD, que coincidió con una mayor pérdida de peso y %EBMIL. Previamente ya ha sido publicado, que pacientes sometidos a una DBP/CD tuvieron una mayor alteración del hábito deposicional en comparación con el BGYR [87]. Además, el dolor abdominal ya ha sido descrito como un hallazgo frecuente tras estos tipos de intervención siendo una de las quejas más comunes tras el BGYR [13], ocasionando un elevado número de visitas a urgencias, reingresos y visitas a clínicas ambulatorias [85]. En nuestro estudio observamos que el dolor abdominal estuvo presente en uno de cada cinco pacientes.

Los síntomas psicológicos (ansiedad y depresión) también fue un hallazgo frecuente observándose en el 40% de nuestros pacientes. Hubo una clara relación con el grupo de cirugía que obtuvo una menor pérdida de peso y %EBMIL. Esto ya ha sido evidenciado en otra serie de pacientes, en los que se asoció una mejora de salud mental, en aquellos que presentaron una mayor pérdida de peso [70].

Se emplearon los cuestionarios SF-36 y el GIQLI para evaluar la CV de los pacientes, e informar del estado general según el tipo de intervención que se le había realizado.

Mediante el cuestionario GIQLI, el grupo de pacientes que obtuvieron una mejor puntuación fueron aquellos sometidos a un BGYR. Una peor puntuación obtenida a nivel de todas sus dimensiones (función física, emocional y social), excepto a nivel de los síntomas GI fue referido en aquellos que habían sido intervenidos de una TG. Los mismos hallazgos se observaron mediante el cuestionario SF-36, en el cual una peor puntuación en todos sus ítems (funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad, energía o fatiga y percepción general de la salud) fue descrita en aquellos sometidos a una TG frente al resto de cirugías ( $p < 0.01$ ).

Se compararon las puntuaciones obtenidas en ambos cuestionarios con las puntuaciones registradas de la población general española. La proporción de pacientes con una peor puntuación a nivel de la CV tanto en el SF-36 como el GIQLI fue mayor en aquellos sometidos a una TG frente al BGYR y la DBP/CD. Además, existió una correlación positiva y significativa entre los cuestionarios SF-36 y GIQLI con el %EBMIL ( $p < 0.05$ ). Estos hallazgos ya han sido descritos en otros estudios, en los que se ha demostrado que la CV de los pacientes se asoció de forma significativa con el porcentaje de la pérdida de peso [88-91].

Mediante el segundo estudio evaluamos la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes mediante test aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG. A pesar de que la maldigestión de grasas se cuantifica en el mejor de los casos, mediante el CFA tras una recogida de heces de 72 horas, es un método engorroso y desagradable no solo para los pacientes, si no también para las personas que procesan las muestras en el laboratorio. Por otro lado, aunque la FE-1 es una prueba sencilla y ampliamente disponible, es conocido que su precisión en pacientes sometidos a cirugía es todavía limitada [2,13,22]. Además, ninguno de estos dos métodos permite evaluar la dinámica del proceso digestivo, lo que es especialmente relevante para comprender la fisiopatología de la maldigestión tras la cirugía GI y pancreática.

Sin embargo, la prueba de aliento de  $^{13}\text{C}$ -MTG fue un método preciso que nos permitió evaluar la digestión de las grasas mediada por la lipasa pancreática ayudándonos a describir la dinámica de la digestión tanto en pacientes operados como no operados [23,24].

Mediante esta prueba fuimos capaces de valorar las diferencias cuantitativas y cualitativas en la digestión de los alimentos después de diferentes procedimientos quirúrgicos, en comparación con aquellos pacientes que no habían sido operados. De forma global, observamos que la función pancreática exocrina y la dinámica de la digestión y absorción de nutrientes, se alteraron de forma diferente tras los diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos realizados.

Aunque la proporción de grasa digerida por la lipasa pancreática durante las 6 horas postprandiales fue similar en los pacientes tras la TG, el BGYR y el grupo control, la dinámica de la digestión fue diferente. El proceso de digestión y absorción de nutrientes tendió a producirse de forma más temprana en la TG (pico de exhalación de  $^{13}\text{CO}_2$  a los

105 min; RIQ, 90-135 min) en comparación con el grupo control donde el pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  se produjo a los 127 min (RIQ, 120-157 min). Esto es explicable, dado que en la TG se realiza una reducción de la cavidad gástrica, que conlleva a un vaciado gástrico más rápido asociándose a una digestión y absorción más temprana de los nutrientes. Sin embargo, en los procedimientos malabsortivos, se observó un retraso en el proceso de digestión y absorción de nutrientes, que se relacionó con las diferentes longitudes de asas biliopancreáticas y alimentarias realizadas. En el bypass gástrico, en el cual la anastomosis realizó a nivel gastro-yeyunal, el pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  se produjo a los 157 min (RIQ, 94-240 min). En cambio, en los pacientes tras la DBP/CD, en los que el punto de anastomosis fue a nivel ileal, el pico de exhalación de  $^{13}\text{CO}_2$  se retrasó significativamente (330 min; RIQ 270-360 min,  $p < 0.001$  frente a cualquier otro grupo).

Debido a los cambios observados a nivel de la dinámica de la digestión y dado que hasta ahora no se ha establecido ningún punto de corte de IPE en esta cohorte de pacientes se definió IPE como un porcentaje de  $^{13}\text{C}$ -CRR a las 6 horas por debajo del quinto percentil del grupo de control, correspondiendo en nuestro estudio a un 32.9%. Además, nuestro estudio observó que la digestión cuantitativa y la absorción de nutrientes estuvieron normalmente preservadas tras la TG y el BGYR, pero se redujeron notablemente tras la DBP/CD. En este contexto, la IPE estuvo presente en aproximadamente 1 de cada 10 pacientes después del BGYR, en 1 de cada 20 pacientes después de la TG, pero en cerca del 80% de los pacientes después de la BPD/DS. Se evaluó también el pico de exhalación de  $^{13}\text{C}$  y el porcentaje máximo de recuperación de  $^{13}\text{C}$  en 1 hora. Ambos fueron significativamente más bajos en pacientes sometidos a una DBP/CD frente a los restantes grupos ( $p < 0.001$ ). Observamos que el grupo de

pacientes a los que se le realizó una DBP/CD el tiempo de evolución había sido más prolongado, por lo que quisimos evaluar si ese tiempo transcurrido tras los diferentes procedimientos quirúrgicos podría haber afectado a nivel de la función pancreática. En nuestro estudio no observamos diferencias, lo que nos sugirió la falta de adaptación que presenta el páncreas después de la cirugía. También se ha evaluado la IPE mediante el test de FE-1 en otros estudios [20,25], observándose en uno de ellos como el riesgo de IPE fue mayor en aquellos sometidos a un BGYR distal (48.1%) frente a los que se le realizó un BGYR proximal (19.3%), observándose que la IPE dependió de la longitud de asa biliopancreática y alimentaria realizada [20].

Mediante el tercer estudio evaluamos las consecuencias clínicas y nutricionales, en caso de que los pacientes presentasen IPE o no. En nuestra cohorte de pacientes la IPE se diagnosticó en el 33.7%. Nuestro grupo observó que independientemente del procedimiento quirúrgico realizado y a pesar de estar todos ellos bajo soporte nutricional, este grupo de pacientes, tenían más riesgo de malnutrición, presentando unos niveles más bajos de prealbúmina, RBP o transferrina ( $p < 0.05$ ). Además tuvieron unos niveles de vitamina E, colesterol total y calcio significativamente más bajos que pacientes sin IPE ( $p < 0.05$ ). Esto es un problema grave, dado que es conocido, por ejemplo, que el déficit de vitamina E puede dar problemas como ataxia o neuropatía periférica o niveles bajo de calcio pueden dar calambres o espasmos musculares.

Por tanto, a pesar de que la cirugía bariátrica conlleva a un mayor riesgo de malnutrición, es preciso descartar otras causas que lo puedan incrementar, como en este caso fue la IPE. A pesar de estar todos ellos bajo tratamiento y seguimiento nutricional, este grupo de pacientes persistían con niveles bajos de parámetros nutricionales que se podrían beneficiar de un TES. Ya ha sido visto en otros estudios, que pacientes con

diagnóstico de IPE sin TES tenían significativamente una menor densidad mineral ósea y mayor proporción de osteoporosis que aquellos pacientes sin IPE, sin embargo, estas diferencias no se evidenciaron en el grupo de pacientes con IPE que se encontraban con TES [13]. También observamos que no solo tenían más riesgo de malnutrición, si no que presentaba una sintomatología más relacionada con un cuadro de malabsorción, presentando una mayor alteración a nivel del hábito deposicional evaluado mediante la escala BSFS (BSFS 5-7) ( $p < 0.05$ ). También evaluamos variables que nos pudieran ayudar a predecir un mayor riesgo de IPE. BSFS y un estado nutricional alterado fueron los factores que nos ayudaron a predecir de forma independientes la IPE, ajustado por posibles factores de confusión como edad, sexo, tabaco, tiempo tras cirugía y tipo de cirugía.

Mediante estos resultados pudimos observar que, dependiendo del tipo de intervención realizado, no solo existen cambios a nivel de la anatomía gastrointestinal, si no que presenta implicaciones tanto el estado físico y psicológico de los pacientes, que pueden afectar a nivel de su CV, siendo estos dos cuestionarios empleados, un método fácil y sencillo de realizar para la valoración de este tipo de pacientes. Estos cambios a nivel de la anatomía gastrointestinal también conllevaron una alteración a nivel del proceso digestivo, el cual parece relacionarse con mayor riesgo de IPE. Este riesgo de IPE conlleva un mayor riesgo de malabsorción y por tanto de malnutrición, que, a pesar de estar estos pacientes bajo seguimiento endocrino con suplementos nutricionales, parece que no son suficientes, siendo en este caso el TES un buen tratamiento para el manejo de estos pacientes.

Esta tesis doctoral, incluye puntos fuertes dentro de los diferentes estudios. Por un lado, hasta ahora no conocemos ningún otro estudio que evalúe y compare la dinámica de la digestión en pacientes tras BGYR, DBP/CD y TG frente a un grupo control. Además, este fue el primer estudio que evaluó la IPE después de la cirugía bariátrica utilizando una prueba diagnóstica adecuada, como la prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG. Mediante este test pudimos determinar los cambios a nivel de la dinámica de la digestión, siendo más rápida tras el procedimiento puramente restrictivo, y más retrasada en los procedimientos malabsortivos que dependió de la longitud de asas biliopancreática y alimentaria realizada. También se observaron diferencias a nivel de la función pancreática exocrina que se demostró estar más afectada en el tipo de cirugía más malabsortiva. Ya es conocido, que la IPE no solo se produce debido a enfermedades pancreáticas, si no que los cambios anatómicos a nivel del tracto digestivo, afectan a diferentes niveles como estimulaciones nerviosas, cambios hormonales, o pueden condicionar una asincronía entre la llegada de nutrientes y la secreción biliopancreática conllevando a mayor riesgo de IPE. Otro de los puntos fuertes de la tesis, es que pudimos objetivar que independientemente del tratamiento nutricional y del tipo de intervención realizado, aquellos pacientes con IPE presentaban un mayor riesgo de malnutrición y síntomas de malabsorción, siendo un hallazgo realmente relevante, dado que posiblemente estos pacientes puedan estar infra tratados, y que mediante un TES puedan mejorar su estado nutricional y por tanto sus síntomas relacionados. Por otro lado, aunque la CV, el impacto a nivel de los síntomas GI y el impacto a nivel psicológico ya han sido evaluados en otros estudios, en ninguno de ellos se han comparado estos tres tipos de cirugía. Hemos podido observar que la prevalencia de unos síntomas u otros dependió del tipo de intervención realizado y aunque el estado

psicológico inicial y la pérdida de peso fueron los principales determinantes de la CV, los síntomas GI también pudieron afectar en la misma. Esto nos puede proporcionar una información clínica relevante para la toma de decisiones de que tipo de intervención realizar.

Otra de las fortalezas que presenta nuestro estudio es que al haberse realizado en una Comunidad Autónoma donde todos los Centros Sanitarios comparten el mismo registro médico electrónico (IANUS), y se han podido registrar todos los eventos y evolución clínica que han seguido todos estos pacientes.

Aún así, el bajo número de pacientes, y el que haya sido realizado en un único centro, a pesar de tener alta experiencia en el manejo de la IPE, obliga a la interpretación cuidadosa de los resultados obtenidos y puede limitar la validación externa de nuestros resultados. Otra de las limitaciones fue la no evaluación previa de los pacientes sometidos a cirugía, motivo por el cual en segundo estudio se incluyó un grupo control, para evaluar y comparar la función pancreática exocrina y la dinámica de la digestión.

En conclusión, el presente estudio nos permite por primera vez evaluar la función pancreática exocrina, la dinámica de la digestión y el riesgo de malabsorción que presentan los diferentes grupos de pacientes, sometidos a diferentes tipos de intervención bariátrica, y determinar que grupo presenta mayor riesgo de malabsorción que pueda beneficiarse de un TES además de su soporte nutricional. Además, también hemos podido evaluar su CV mediante dos cuestionarios fáciles de realizar, y observar que, aunque los factores psicológico inicial y la pérdida de peso son dos factores importantes, los síntomas secundarios al tipo de intervención realizada, afectan a nivel de su CV.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. Los procedimientos quirúrgicos bariátricos tanto restrictivos como malabsortivos se asocian a síntomas GI, cambios físicos y psicológicos que afectan la CV de los pacientes.
2. Aunque la presencia de síntomas GI es un hallazgo frecuente, la pesadez postprandial, la distensión abdominal y la flatulencia son factores que afectan significativamente a la CV en este tipo de pacientes.
3. Pacientes sometidos al BGYR mostraron la mejor CV relacionada con los síntomas GI ( $112.6 \pm 16.7$ ) frente al DBP-CD ( $101 \pm 16.1$ ) y TG ( $93 \pm 20.2$ ) ( $p < 0.01$ ), pudiendo utilizarse el GIQLI como información adicional para la toma de decisiones clínicas en pacientes obesos individuales.
4. En comparación con los pacientes con obesidad que no se someten a la cirugía, la cirugía bariátrica conduce a una dinámica alterada del proceso digestivo. La digestión y la absorción de nutrientes se reducen notablemente después de la DBP/CD ( $25.6 \pm 13.5$  %) en comparación con la BGYR ( $44.0 \pm 9.6$ %) y la TG ( $47.6 \pm 9.3$ %) ( $p < 0.001$ ).

5. El desarrollo de IPE es muy común después de la DBP/CD (77.8%), frecuente después de la BGYR (8.3%), y menos frecuente después de la TG (4.3%).
  
6. Pacientes con IPE presentan más riesgo de síntomas y deficiencias nutricionales (estado nutricional alterado, niveles de vitamina E, colesterol total y calcio) ( $<0.05$ ) a pesar de estar tratados mediante tratamiento nutricional sustitutivo, pudiendo beneficiarse de TES que pueda mejorar el estado nutricional en este tipo de pacientes.

# BIBLIOGRAFÍA

**BIBLIOGRAFIA**

- [1] Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso. OMS [Internet]. 2020 [citado en 2020].
- [2] Catalán V, Salvador J, Frühbeck G, et al. Mejora en la calidad de vida tras cirugía bariátrica [Improvement in quality of life following bariatric surgery]. *An Sist Sanit Navar*. 2018;41:287-289.
- [3] Lecube A, Monereo S, Rubio M, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 Suppl 1:15-22.
- [4] Vilar L, Canadas V, Arruda MJ, et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arq Bras. Endocrinol Metabol* 2010;54: 311-8.
- [5] Laaksonen DE, Niskanen L, Lakka HM, et al. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2004;36: 332-46.
- [6] Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273: 219-34.
- [7] Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416-25.
- [8] Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth

- IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg* 2019;29:782-95.
- [9] Marceau P, Biron S, Bourque R-A, et al. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg* 1993;3:29-35.
- [10] Nguyen NT, Blackstone RP, Morton JM, et al. *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015
- [11] Anderson B, Gill RS, de Gara CJ, et al. Biliopancreatic Diversion: The Effectiveness of Duodenal Switch and Its Limitations. *Gastroenterol Res Pract*.
- [12] Angrisani L, Cutolo PP, Formisano G, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:405–13.
- [13] Fobi MA. Vertical banded gastroplasty vs gastric bypass: 10 years follow-up. *Obes Surg*. 1993;3:161–4.
- [14] Wolfel R, Gunther K, Rumenapf G, et al. Weight reduction after gastric bypass and horizontal gastroplasty for morbid obesity. Results after 10 years. *Eur J Surg*. 1994;160:219–25.
- [15] Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339–50. Discussion 350-332
- [16] Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, et al. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg*. 2003;237:751–6. discussion 757-758
- [17] Christou NV, Look D, MacLean LD. Weight gain after short- and long-term gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 2006;244:734–40.
- [18] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on

- mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741–52.
- [19] Higa K, Ho T, Tercero F, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:516–25.
- [20] Obeid NR, Malick W, Concors SJ, et al. Long-term outcomes after Roux-en-Y gastric bypass: 10- to 13-year data. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:11–20.
- [21] Chen Y, Corsino L, Shantavasinkul PC, et al. Gastric bypass surgery leads to long-term remission or improvement of type 2 diabetes and significant decrease of microvascular and macrovascular complications. *Ann Surg.* 2016;263:1138–42.
- [22] Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg.* 2016;151:1046–55.
- [23] Monaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA. Weight regain 10 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2017;27:1137–44.
- [24] Valezi AC, De Almeida Menezes M, Mali Jr J. Weight loss outcome after Roux-en-Y gastric bypass: 10 years of follow-up. *Obes Surg.* 2013;23:1290–3.
- [25] Mehaffey JH, LaPar DJ, Clement KC, et al. 10-year outcomes after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2016;264:121–6.
- [26] Kothari SN, Borgert AJ, Kallies KJ, et al. Long-term (>10-year) outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:972–8.
- [27] Carbajo MA, Luque-de-Leon E, Jimenez JM, et al. Laparoscopic one-anastomosis gastric bypass: technique, results, and long-term follow-up in 1200 patients. *Obes Surg.* 2017;27:1153–67.
- [28] Sheikh L, Pearless LA, Booth MW. Laparoscopic silastic ring mini-gastric bypass (SR-MGBP): up to 11-year results from a single centre. *Obes Surg.* 2017;27:2229–34.

- [29] Günther K, Vollmuth J, Weißbach R, et al. Weight reduction after an early version of the open gastric bypass for morbid obesity: results after 23 years. *Obes Surg.* 2006;16:288–96.
- [30] Miller K, Pump A, Hell E. Vertical banded gastroplasty versus adjustable gastric banding: prospective long-term follow-up study. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:84–90.
- [31] Favretti F, Segato G, Ashton D, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in 1,791 consecutive obese patients: 12-year results. *Obes Surg.* 2007;17:168–75.
- [32] Naef M, Mouton W, Naef U, et al. Graft survival and complications after laparoscopic gastric banding for morbid obesity—lessons learned from a 12-year experience. *Obes Surg.* 2010;20:1206–14.
- [33] Himpens J, Cadiere GB, Bazi M, et al. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding. *Arch Surg.* 2011;146: 802–7.
- [34] Stroh C, Hohmann U, Schramm H, et al. Fourteen-year long-term results after gastric banding. *J Obes.* 2011;2011:128451–7.
- [35] Aarts EO, Dogan K, Koehestanie P, et al. Long-term results after laparoscopic adjustable gastric banding: a mean fourteen year follow-up study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:633–40.
- [36] Arapis K, Tammaro P, Parenti LR, et al. Long-term results after laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: 18- year follow-up in a single university unit. *Obes Surg.* 2017;27: 630–40.
- [37] Victorzon M, Tolonen P. Mean fourteen-year, 100% follow-up of laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:753–7.
- [38] Kowalewski PK, Olszewski R, Kwiatkowski A, et al. Life with a gastric band.

- Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding—a retrospective study. *Obes Surg.* 2017;27:1250–3.
- [39] Carandina S, Tabbara M, Galiay L, et al. Long-term outcomes of the laparoscopic adjustable gastric banding: weight loss and removal rate. A single center experience on 301 patients with a minimum follow-up of 10 years. *Obes Surg.* 2017;27:889–95.
- [40] Toolabi K, Golzarand M, Farid R. Laparoscopic adjustable gastric banding: efficacy and consequences over a 13-year period. *Am J Surg.* 2016;212:62–8.
- [41] Trujillo MR, Muller D, Widmer JD, et al. Long-term follow-up of gastric banding 10 years and beyond. *Obes Surg.* 2016;26:581–7.
- [42] Vinzens F, Kilchenmann A, Zumstein V, et al. Long-term outcome of laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB): results of a swiss single-center study of 405 patients with up to 18 years' follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1313–9.
- [43] O'Brien P, McDonald L, Anderson M, et al. Long term outcomes after bariatric surgery: fifteen year follow up after gastric banding and a systematic review of the literature. *Ann Surg.* 2013;257:87–94.
- [44] O'Brien PE, Brennan L, Laurie C, et al. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obes Surg.* 2013;23:1345–53.
- [45] Angrisani L, Cutolo PP, Formisano G, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:405–13.
- [46] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on

- mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741–52.
- [47] Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15: 408–16.
- [48] Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, et al. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care.* 2005;28: 2406–11.
- [49] Larrad-Jiménez Á, Sánchez-Cabezudo Díaz-Guerra C, de Cuadros Borrajo P, et al. Short-, mid- and long-term results of Larrad biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2007;17:202–10.
- [50] Ballesteros-Pomar MD, Gonzalez de Francisco T, Urioste-Fondo A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term effectiveness and nutritional complications. *Obes Surg.* 2016;26: 38–44.
- [51] Bolckmans R, Himpens J. Long-term (>10 yrs) outcome of the laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Ann Surg.* 2016;264:1029–37.
- [52] Camerini GB, Papadia FS, Carlini F, et al. The long-term impact of biliopancreatic diversion on glycemic control in the severely obese with type 2 diabetes mellitus in relation to preoperative duration of diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:345–9.
- [53] Sethi M, Chau E, Youn A, et al. Long-term outcomes after biliopancreatic diversion with and without duodenal switch: 2-,5-, and 10-year data. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:1697–705.
- [54] Pata G, Crea N, Di Betta E, et al. Biliopancreatic diversion with transient gastroplasty and duodenal switch: long-term results of a multicentric study. *Surgery.* 2013;153:413–22.
- [55] Topart P, Becouarn G, Delarue J. Weight loss and nutritional outcomes 10 years

- after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obes Surg* 2017;27:1645–50.
- [56] Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Duodenal switch: long-term results. *Obes Surg*. 2007;17:1421–30.
- [57] White S, Brooks E, Jurikova L, et al. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:155–63.
- [58] Arman GA, Himpens J, Dhaenens J, et al. Long-term (11+years) outcomes in weight, patient satisfaction, comorbidities, and gastroesophageal reflux treatment after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1778–86.
- [59] Felsenreich DM, Langer FB, Kefurt R, et al. Weight loss, weight regain, and conversions to Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1655–62.
- [60] Yen YC, Huang CK, Tai CM. Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Curr Opin Psychiatry*. 2014; 27(5): 374- 379
- [61] Bocchieri LE, Meana M, Fisher BL. A review of psychosocial outcomes of surgery for morbid obesity. *J Psychosom Res*. 2002; 52(3): 155- 165
- [62] Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, et al. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2003; 27:1300- 1314.
- [63] Van Hout GC, Boekestein P, Fortuin FA, et al. Psychosocial functioning following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006; 16: 787-794.
- [64] Kubik JF, Gill RS, Laffin M, et al. The impact of bariatric surgery on psychological health. *J Obes*. 2013; 2013:1-5

- [65] Jumbe S, Hamlet C, Meyrick J. Psychological aspects of bariatric surgery as a treatment for obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(1): 71-78.
- [66] Spirou D, Raman J, Smith E. Psychological outcomes following surgical and endoscopic bariatric procedures: A systematic review. *Obes Rev* 2020;21:e12998
- [67] Mitchell JE, King WC, Chen JY, et al. Course of depressive symptoms and treatment in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS-2) study. *Obesity.* 2014; 22:1799- 1806.
- [68] Bužgová R, Bužga M, Holéczy P, et al. Evaluation of quality of life, clinical parameters, and psychological distress after bariatric surgery: comparison of the laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic greater curvature plication. *Bariatric Surg Pract Patient Care.* 2016;11:169- 176.
- [69] Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1–190
- [70] Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, et al. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy [published correction appears in *Surg Endosc.* 2009;23(7):1645]. *Surg Endosc.* 2009;23(7):1640-1644.
- [71] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, et al. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1000-1005
- [72] Gonzalez RD, Canales BK. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. *Curr Urol Rep.* 2014;15(5):401.

- [73] Laurenius A, Olbers T, N. slund I, et al. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obes Surg.* 2013;23:740-755.
- [74] Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ, et al. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endosc.* 2013;27: 1573-1578.
- [75] Padoin AV, Galvao Neto M, Moretto M, et al. Obese patients with type 2 diabetes submitted to banded gastric bypass: greater incidence of dumping syndrome. *Obes Surg.* 2009;19:1481-1484.
- [76] Van Beek AP, Emous M, Laville M, et al. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev* 2017;18:68-85.
- [77] Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010;53:2307-2311.
- [78] S.vik TT, Karlsson J, Aasheim ET, et al. Gastrointestinal function and eating behavior after gastric bypass and duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:641-647.
- [79] Blume CA, Boni CC, Casagrande DS, et al. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg.* 2012;22:1676-1685.
- [80] von Drygalski A, Andris DA, Nuttleman PR, et al. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:151-156.
- [81] Vargas-Ruiz AG, Hernandez-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric

- bypass. *Obes Surg.* 2008;18:288-293.
- [82] Gribsholt SB, Pedersen AM, Svensson E, et al. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *JAMA Surg.* 2016 Jun 1;151:504-11.
- [83] Pierik AS, Coblijn UK, de Raaff CAL, et al. Unexplained abdominal pain in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1743–51.
- [84] van Olst N, van Rijswijk AS, Mikdad S, et al. Long-term emergency department visits and readmissions after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Surg* 2021;31:2380–90.
- [85] Hogestol IK, Chahal-Kummen M, Eribe I, et al. Chronic abdominal pain and symptoms 5 years after gastric bypass for morbid obesity. *Obesity Surg* 2017;27:1438–45.
- [86] Potoczna N, Harfmann S, Steffen R, et al. Bowel habits after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008 Oct;18:1287-96.
- [87] Duarte MI, Bassitt DP, Azevedo OC, et al. Impact on quality of life, weight loss and comorbidities: a study comparing the biliopancreatic diversion with duodenal switch and the banded Roux-en-Y gastric bypass-. *Arq Gastroenterol* 2014;51:320-7
- [88] Mateo Gavira I, Vílchez López FJ, Cayón Blanco M, et al. Effect of gastric bypass on the cardiovascular risk and quality of life in morbid obese patients. *Nutr Hosp* 2014;29:508-12.
- [89] Charalampakis V, Bertias G, Lamprou V, et al. Predictors of Changes in Health-Related Quality of Life 6 and 12 months After a Bariatric Procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:70-6

- [90] Junquera Bañares S, Ramírez Real L, Camuñas Segovia J, et al. Evaluation of quality of life, weight loss and evolution of comorbidities at 6 years after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Aug-Sep;68:501-508.
- [91] Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)* 2009;11(Suppl 3):3–6.
- [92] Büchler M, Malfertheiner P, Glasbrenner B, et al. Secondary pancreatic insufficiency following partial and total gastrectomy. *Nutrition* 1988;4:314–6.
- [93] Friess H, Böhm J, Müller MW, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:341–7.
- [94] Pezzilli R. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatic Dis Ther [serial on the Internet]*. 2011 [cited December 5, 2020];1:e102.
- [95] Quercia I, Dutia R, Kotler DP, et al. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2014;40:87–94.
- [96] Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2012;22:1084–96.
- [97] Layer P, Go VL, DiMagno EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986;251(4Pt 1):G475–80.
- [98] Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, et al. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis* 2020;38:53–68.
- [99] Lévy P, Barthet M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and

- incidence of chronic pancreatitis and its complications: A prospective survey in adults attending gastroenterologists in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:838–844.
- [100] Chowdhury RS, Forsmark CE. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:733–750.
- [101] Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, et al. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1834–7.
- [102] Borbely Y, Plebani A, Kroll D, et al. Exocrine pancreatic insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:790–4.
- [103] Vujasinovic M, Kunst G, Breznikar B, et al. Is pancreatic exocrine insufficiency a cause of malabsorption in patients after bariatric surgery? *J Pancreas* [serial on the Internet]. 2016 Jul 08 [cited 2021 Mar 15];17(4):[about 3 p].
- [104] Kaniel O, Sherf-Dagan S, Szold A, et al. The Effects of One Anastomosis Gastric Bypass Surgery on the Gastrointestinal Tract. *Nutrients*. 2022 Jan 12;14:304.
- [105] Akpınar MY, Öztürk D, Murat K, et al. Sleeve gastrectomy relieves exocrine pancreatic insufficiency in morbidly obese patients: a prospective case-control study. *Prz Gastroenterol* 2019;14:268–73.
- [106] Özmen MM, Gundogdu E, Guldogan CE, et al. The effect of bariatric surgery on exocrine pancreatic function. *Obes Surg* 2021;31:580–7.
- [107] Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al.; members of the guideline committee. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015 Dec; 53:1447–95.

- [108] Ventrucci M, Pezzilli R, Gullo L, et al. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:39–45.
- [109] Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2019;12:129–139.
- [110] Banwell JG, Northam BE, Cooke WT. Secretory response of the human pancreas to continuous intravenous infusion of pancreozymin-cholecystokinin (Cecekin). *Gut* 1967;8:380–7.
- [111] Mee AS, Girdwood AH, Walker E, et al. Comparison of the oral (PABA) pancreatic function test, the secretin-pancreozymin test and endoscopic retrograde pancreatography in chronic alcohol induced pancreatitis. *Gut* 1985; 26: 1257–1262.
- [112] Dreiling DA. Pancreatic secretory testing in 1974. *Gut* 1975;16: 653–657.
- [113] Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:458– 466.
- [114] Keller J, Layer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis.
- [115] Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993;34:1255–1260.
- [116] Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16: 218–224.
- [117] Enrique Domínguez-Muñoz J, Nieto L, Vilariño M, et al. Development and

- Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016;45:241–247.
- [118] Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obes. Facts* 2008;1:52–59
- [119] Xanthakos S.A. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2009;56:1105–1121.
- [120] Elrazek A.E, Elbanna A.E, Bilasy S.E. Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines. *World J. Gastrointest. Surg.* 2014;6:220–228.
- [121] Ziegler O, Sirveaux M.A, Brunaud L, et al. Medical follow up after bariatric surgery: Nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab.* 2009;35,544–557
- [122] Brolin R.E, LaMarca L.B, Kenler H.A, et al. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J. Gastrointest. Surg.* 2002;6:195–203.
- [123] Berger, J.R. The neurological complications of bariatric surgery. *Arch. Neurol.* 2004;61:1185–1189.
- [124] Brolin R.E, Gorman J.H, Gorman R.C, et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J. Gastrointest. Surg.* 1998;2:436–442.
- [125] Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- [126] Varma S, Baz W, Badine E, et al. Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008;4:715–719.
- [127] Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence

- and diagnostic use. *Pancreatology* 2015;15: 589–597.
- [128] Diakowska D, Knast W, Diakowska W et al. Abnormal metabolism of triglycerides fractions in chronic pancreatitis and results after the operation treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 2005;18:629-33.
- [129] Adrych K, Smoczynski M, Stelmanska E et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Pancreas* 2008;36:120-4.
- [130] Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:238–242.
- [131] Haas S, Krins S, Knauerhase A, et al. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J Pancreas*
- [132] Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology* 2017; 17: 70–75.
- [133] Vilagut L, Valderas JM, Ferrer M, et al. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin* 2008;130:726-35.
- [134] Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996;39:109–13.
- [135] Uribarri-Gonzalez L, Nieto-García L, Martis-Sueiro A, et al. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17:1766-1772.

- [136] Cohen R, Sforza NS, Clemente RG. Impact of Metabolic Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality: A Review. *Curr Hypertens Rev.* 2021;17:159-169.
- [137] Hu Z, Sun J, Li R, Wang Z, et al. A Comprehensive Comparison of LRYGB and LSG in Obese Patients Including the Effects on QoL, Comorbidities, Weight Loss, and Complications: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2020 Mar;30:819-827.
- [138] Sharples AJ, Mahawar K. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Long-Term Outcomes of Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2020 Feb;30:664-672.
- [139] Qi L, Guo Y, Liu CQ, et al. Effects of bariatric surgery on glycemic and lipid metabolism, surgical complication and quality of life in adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Dec;13:2037-2055.
- [140] Lopes EC, Heineck I, Athaydes G, et al. Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drug Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2015;25:1741-9.
- [141] Zhang Y, Wang J, Sun X, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and related comorbidities: a meta-analysis of 21 studies. *Obes Surg.* 2015;25:19-26.
- [142] Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2014 Jun;48:674-82.

# **ARTÍCULOS ORIGINALES**

## ARTÍCULOS ORIGINALES

La presente tesis doctoral incluye las siguientes tres publicaciones como artículos originales en revistas internacionales:

### **Artículo 1: PARTE 1**

Impact of gastrointestinal symptoms and psychological disturbances on patients' quality of life after restrictive or malabsorptive bariatric surgery. Gastroenterol Hepatol.

2022;12:S0210-5705(22)00082-6.

Factor de impacto: 2,102

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292333/>

### **Artículo 2: PARTE 2**

Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study.

Surg Obes Relat Dis. 2021;17:1766-1772.

Factor de impacto: 4,734

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332909/>

### **Artículo 3:**

Prevalence and factors associated with exocrine pancreatic insufficiency in patients

undergoing restrictive and malabsorptive bariatric surgery [Manuscrito en elaboración].

# **AGRADECIMIENTOS**

## Agradecimientos

Esta tesis doctoral es el resultado del trabajo de un equipo extraordinario de personas, sin las cuales no hubiese sido posible el trabajo. La tesis comenzó durante la residencia, en la cual comenzó mi interés por la patología pancreática. Gracias a la colaboración del Servicio de Endocrinología en el especial el Dr Sueiro quien se ha dedicado específicamente a la patología bariática y a Laura por su dedicación a la investigación fue posible la realización de este proyecto. También me gustaría agradecer a mi director de tesis, Enrique, por un lado por la idea de realizar este proyecto, y por otro lado su visión de investigación que me facilitó la realización del mismo. Por último agradeceré a mi familia, mis padres (Carlos y Lourdes) y mis hermanos (Aitor y Pablo) sin ellos este camino no habría sido posible.

# ANEXO







# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ORIGINAL ARTICLE

### Impact of gastrointestinal symptoms and psychological disturbances on patients' quality of life after restrictive or malabsorptive bariatric surgery

Laura Uribarri-Gonzalez<sup>a,\*</sup>, Laura Nieto-García<sup>b</sup>, Aurelio Martis-Sueiro<sup>c</sup>,  
J. Enrique Dominguez-Muñoz<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

<sup>b</sup> Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Spain

<sup>c</sup> Department of Endocrinology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Received 4 November 2021; accepted 28 February 2022

#### KEYWORDS

Gastrointestinal symptoms;  
Physical changes;  
Psychological changes;  
Quality of life;  
Bariatric surgery

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to evaluate and compare the presence and impact of Gastrointestinal (GI) symptoms, physical and psychological disturbances on patients' QoL after sleeve gastrectomy (SG), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS).

**Methods:** A prospective, observational, cross-sectional, comparative study was carried-out. GI symptoms and patients' QoL were evaluated by the SF-36 questionnaire and the GI quality of life index (GIQLI). Correlation between GI symptoms, psychological disturbances and QoL scores was analysed.

**Results:** 95 patients were included (mean age 50.5 years, range 22–70; 76 females). Presence of GI symptoms was a consistent finding in all patients, and postprandial fullness, abdominal distention and flatulence had a negative impact on patients' QoL. Patients after SG showed a worsening of their initial psychological condition and the lowest QoL scores. Patients after RYGB showed the best GI symptoms-related QoL.

**Conclusions:** Both restrictive and malabsorptive bariatric surgical procedures are associated with GI symptoms negatively affecting patients' QoL. Compared to SG and BPD/DS, patients after RYGB showed the best GI symptoms-related QoL, which can be used as additional information to help in the clinical decision making of the bariatric procedure to be performed.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.



\* Corresponding author.

E-mail address: [luribarrigonzalez@gmail.com](mailto:luribarrigonzalez@gmail.com) (L. Uribarri-Gonzalez).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.02.007>

0210-5705/© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: L. Uribarri-Gonzalez, L. Nieto-García, A. Martis-Sueiro et al., Impact of gastrointestinal symptoms and psychological disturbances on patients' quality of life after restrictive or malabsorptive bariatric surgery, *Gastroenterología y Hepatología*, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.02.007>

## PALABRAS CLAVE

Síntomas  
gastrointestinales;  
Cambios físicos;  
Cambios psicológicos;  
Calidad de vida;  
Cirugía bariátrica

## Impacto de los síntomas gastrointestinales y alteraciones psicológicas sobre la calidad de vida en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica restrictiva o malabsortiva

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la presencia e impacto de los síntomas gastrointestinales (GI), los cambios físicos y psicológicos en la calidad de vida (CV) de los pacientes sometidos a tubulación gástrica (TG), *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR) y derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP/CD).

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y comparativo. Los síntomas gastrointestinales y la CV de los pacientes fueron evaluados mediante el cuestionario SF-36 y el índice gastrointestinal de calidad de vida (GIQLI). Se analizó la relación entre los síntomas gastrointestinales, los trastornos psicológicos y las puntuaciones de CV.

**Resultados:** Se incluyeron 95 pacientes (edad media: 50,5 años, rango: 22-70; 76 mujeres). La presencia de síntomas gastrointestinales fue un hallazgo constante en todos los pacientes, y la pesadez posprandial, la distensión abdominal y la flatulencia tuvieron un impacto negativo en la CV de los pacientes. Los pacientes después de la TG mostraron un empeoramiento de su estado psicológico inicial y unas puntuaciones más bajas en la CV. Los pacientes después del BGYR presentaron la mejor CV relacionada con los síntomas gastrointestinales.

**Conclusiones:** Los procedimientos de cirugía bariátrica tanto restrictivos como malabsortivos se asocian a síntomas GI que afectan negativamente la CV de los pacientes. En comparación con la TG y la DBP/CD, los pacientes tras el BGYR presentaron la mejor CV relacionada con los síntomas GI, lo que puede utilizarse como información adicional para ayudar en la toma de decisiones clínicas sobre el procedimiento bariátrico a realizar.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Obesity is a chronic multifactorial disease associated with significant physical and psychological burden. More than 80% of obese patients suffer from metabolic syndrome (dyslipidaemia, impaired glucose tolerance or diabetes and arterial hypertension) leading to a high cardiovascular risk.<sup>1,2</sup> Bariatric surgery induces significant weight loss and is an effective treatment for obesity-related disorders.<sup>3,4</sup> The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) submitted data from 51 different countries with 394,431 bariatric surgical procedures performed since 2014.<sup>5</sup> According to it, sleeve gastrectomy (SG) and Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) are currently the most frequently performed procedures, whereas biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS) is less frequently reported.

Gastrointestinal (GI) anatomical changes after bariatric surgery may lead to relevant GI symptoms, such as abdominal pain, early satiety, postprandial fullness, abdominal distention, bloating, flatulence, and disturbed bowel habit, that may have a significant negative impact on patients' quality of life (QoL).<sup>6,7</sup>

The North American Health Institute recommended in 1991 the development of validated tools to monitor the expectations of patients regarding psychosocial changes and their experiences during the periods of weight loss and maintenance after different surgical procedures.<sup>8</sup> SF-36 is an

internationally renowned multidimensional tool that evaluates the domains of functional capacity, physical aspects, pain, and general state of health, vitality, social aspects, emotional aspects, and mental health.<sup>9</sup> SF-36 was developed for generic health-related QoL evaluation, and it enables incorporating the opinion of patients into clinical decision-making.<sup>10</sup> GI QoL index (GIQLI) is a well-validated tool for assessing the specific QoL and GI symptoms in patients with GI diseases.<sup>11</sup> This questionnaire has been additionally used in the context of GI surgery for gastric cancer, gastroesophageal reflux disease, achalasia, obesity, and other diseases like diabetes.<sup>12</sup>

Although satisfaction with weight loss after surgery may outweigh the negative impact of other factors, the development of GI symptoms after bariatric surgery may affect patients' QoL.<sup>13</sup> Despite a higher incidence of GI symptoms and complications after BPD/DS, no significant differences in QoL have been reported between patients after SG, RYGB and BPD/DS by using the Multidimensional Anxiety Questionnaire (MAQ).<sup>7,14</sup> However, MAQ may not be the optimal tool, and be less appropriate than SF-36 and GIQLI to evaluate this association.

The aim of this study was to evaluate the relationship between QoL and GI symptoms, physical and psychological disturbances in patients after different bariatric surgical procedures. In addition, the impact of bariatric surgery on QoL and GI, physical and psychological burden was compared in patients after different surgical procedures.

## Patients and methods

### Design of the study

A prospective, observational, cross-sectional, single centre, comparative study was designed. Patients older than 18 years, who underwent bariatric surgery for morbid obesity, either RYGB, SG or BPD/DS, between January 2001 and December 2016 were considered for inclusion.

A multidisciplinary team (MDT) that included endocrinologists, bariatric surgeons, psychologists, psychiatrists and anaesthetists made the decision on the surgical procedure to be performed in each patient. All procedures were performed by two experienced bariatric surgeons.

Previous GI or pancreatic surgery, other types of bariatric surgery, chronic GI diseases (celiac disease, inflammatory bowel disease, diabetic gastroparesis), any severe concomitant disease limiting life expectancy, and inability or refusal to perform the study-related procedures or to sign the written informed consent were considered as exclusion criteria.

Demographic data, comorbidities (diabetes, obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS), arterial hypertension, dyslipidaemia), anthropometry (weight loss and change in body mass index – BMI–), time after surgery, GI symptoms and signs, and psychological disorders (anxiety/depression) were evaluated and recorded at inclusion. Pre-operative comorbidities were recorded retrospectively from the electronic medical records.

Weight loss was defined as the difference between the greatest preoperative weight and the weight at the time of the study. The percentage of excess BMI loss (%EBMIL) was calculated using the formula (preoperative BMI – BMI at inclusion) × 100/(preoperative BMI – 25). Time after surgery was defined as the time (months) from surgery to inclusion in the study. Psychological disorders were evaluated before and during follow-up after surgery by a dedicated psychologist. For the purposes of the study, depression and anxiety were considered as related to surgery if newly diagnosed or if gotten worse during the follow-up after surgery.

### Surgical procedures

RYGB and BPD/DS were routinely performed at our institution in morbid obese patients. The RYGB procedure was performed with a 100–150 cm Roux-limb and a 50 cm biliary limb. In the BPD/DS procedure, duodenum was divided distal to the pylorus and a sleeve gastrectomy was performed. A retrocolic duodeno-ileostomy was constructed with a 150 cm alimentary limb and a 100 cm common limb. The remaining small bowel formed the biliary limb. SG was performed following standard procedures and removing about 75% of the stomach.

### QoL evaluation

QoL was evaluated by both the GIQLI and the SF-36 questionnaires. The GIQLI is a 36-item patient reported outcomes instrument designed to assess GI specific health-related QoL in clinical practice and clinical trials of patients with GI disorders.<sup>11</sup> It consists of five domains (GI symptoms, emotion, physical function, social function, and medical

treatment). Each item is scored from 0 to 4 and the total GIQLI score ranges from 0 to 144. Higher scores are related to better GI health related QoL.

The SF-36 is a brief psychometric QoL measure of eight health dimensions that has been considered the method of choice in obesity research by the United States Task Force on Developing Obesity Outcomes and Learning Standards.<sup>15</sup>

### GI symptoms and signs

GI symptoms including abdominal pain, early satiety, postprandial fullness, gas bloating, abdominal distention and flatulence were recorded and scored as none, mild, moderate and severe. For the purposes of the study, abdominal symptoms were considered as related to surgery if they newly developed or got worse during follow-up after surgery. Stool characteristics were recorded by using a 7-day Bristol Stool Form Scale (BSFS) diary. This tool has been validated and has been shown to correlate with the intestinal transit time.<sup>16–18</sup>

### Statistical analysis

Categorical variables are shown as absolute numbers and percentages and were compared using  $\chi^2$  test or Fischer's exact test as appropriate. Continuous data are presented as mean ± SD or median and range for normally or non-normally distributed data, respectively. Normally distributed continuous variables were analysed by the Student-*t* test, and non-normally distributed variables by the Mann-Whitney *U*-test when comparing two groups. Normally distributed continuous variables were analysed by one-way analysis of variance (ANOVA) and non-normally distributed variables by the Kruskal-Wallis test when comparing more than two groups. Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution. The Pearson product-moment correlation coefficient was used to measure the strength and direction of the association between two variables. GIQLI and SF-36 scores obtained in the study population were compared with the standard scores reported for the Spanish population.<sup>19</sup>

Linear regression analysis was used to test any potential association between time from surgery and GI symptoms. Comparisons with a *p*-value < 0.05 were deemed statistically significant.

### Ethical aspects

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee with the approval number AD-04-014. All patients provided written informed consent to the study. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, its amendments, and Good Clinical Practice guidelines.

### Results

A total of 304 patients underwent bariatric surgery over the study period and were evaluated. 209 patients were excluded due to the presence of other GI diseases (*n* = 55), other bariatric surgical procedure (*n* = 79) or unwillingness to participate in the study (*n* = 75). Finally, 95 patients were



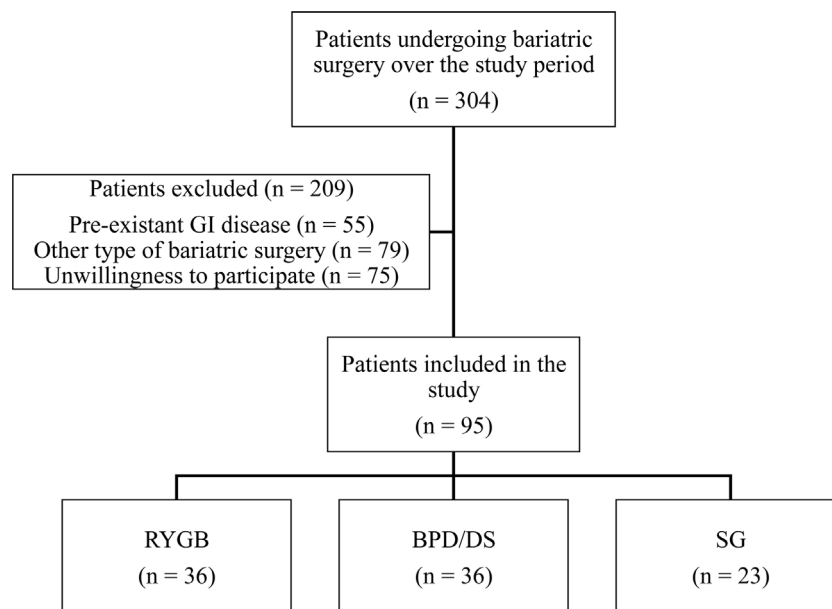
**Table 1** Demographics, clinical features and comorbidities of the patients included in the study according to the bariatric surgical procedure performed.

	Preoperative features				Postoperative features			
	RYGB n = 36	BPD/DS n = 36	SG n = 23	<i>p</i> <sup>a</sup> value	RYGB n = 36	BPD/DS n = 36	SG n = 23	<i>p</i> <sup>b</sup> value
<i>Female</i> no. (%)	28 (77.8)	29 (80.6)	19 (82.6)	0.9	-	-	-	-
<i>Age (years)</i>	51.9 ± 10.4	49.5 ± 10.2	49.7 ± 11.9	0.58	-	-	-	-
<i>Time after surgery</i> (months)	48.8 ± 30.1	86.6 ± 56.9	44.2 ± 28.1	<0.01	-	-	-	-
<i>Weight (kg)</i>	121.9 ± 21.1	145.7 ± 28.5	136.9 ± 33.2	<0.01	81.5 ± 14.1	87 ± 19.4	100.2 ± 25.2	<0.01
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	46.9 ± 6.3	56.7 ± 8.5	53.1 ± 11.3	<0.01	31.4 ± 5	34 ± 7.7	39.1 ± 10.1	<0.01
<i>Diabetes</i> no. (%)	10 (27.8)	13 (36.1)	8 (34.8)	0.73	0 (0%)	4 (11.1%)	4 (17.4%)	<0.01
<i>Hypertension</i> no. (%)	12 (33.3)	11 (30.6)	5 (21.7)	0.63	4 (11.1%)	2 (5.6%)	2 (8.7%)	0.6
<i>OSAS</i> no. (%)	18 (50)	17 (47.2)	11 (47.8)	0.97	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (4.3%)	0.47
<i>Dyslipidaemia</i> no. (%)	9 (25)	5 (13.9)	1 (4.3)	0.1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.

RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy; BMI, body mass index; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome.

<sup>a</sup> *p* value between groups before surgery.

<sup>b</sup> *p* value between groups after surgery.



**Figure 1** Flow-chart of patients evaluated for the study. RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

included (Fig. 1). Mean age was 50.5 years (range 22–70 years); 76 patients were female (80%); 36 patients had undergone RYGB (37.9%), 36 patients BPD/DS (37.9%) and 23 patients SG (24.2%). The three groups of patients were similar in terms of age and gender distribution (Table 1). Mean time from bariatric surgery to inclusion into the study was of  $62 \pm 45.9$  months, longer after BPD/DS ( $86.6 \pm 56.9$  months) than after RYGB ( $48.8 \pm 30.1$  months) or SG ( $44.2 \pm 28.1$  months) ( $p < 0.01$ ) (Table 1).

Mean preoperative BMI was  $52.1 \pm 9.5$  kg/m<sup>2</sup> and mean body weight  $134.6 \pm 28.9$  kg, lower in those patients who underwent RYGB than in those who underwent BPD/DS or SG ( $p < 0.01$ ) (Table 1). Mean weight loss after surgery was  $46.5 \pm 42$  kg, greater after BPD/DS ( $58.7 \pm 26.3$  kg) compared to RYGB ( $40.4 \pm 14.9$  kg) and SG ( $36.7 \pm 23.8$  kg) ( $p < 0.01$ ) (Table 1). The %EBMIL after the two malabsorptive procedures was similar ( $72.4 \pm 19.18\%$  after RYGB and  $71.7 \pm 22.25\%$  after BPD/DS,  $p = 0.69$ ) and greater than after SG ( $50.7 \pm 22.44\%$ ,  $p < 0.01$ ).

Prevalence of obesity-related comorbidities before surgery was similar among groups (Table 1). Diabetes resolved in most patients after malabsorptive surgical procedures but only in half of the patients who underwent SG ( $p < 0.01$ ). Arterial hypertension, OSAS and dyslipidaemia resolved in most of the patients after bariatric surgery regardless of the surgical procedure performed (Table 1).

### GI symptoms, and psychological disturbances

No patient was symptom free at the time of inclusion in the study. Fifty-one patients (53.7%) referred soft stools (BSFS 5–7), more often those who underwent BPD/DS than those who underwent RYGB or SG ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2). Compared to patients after SG, patients after malabsorptive surgery referred more often bloating ( $77.8\%$  vs  $56.5\%$ ,  $p < 0.05$ ) (Table 2). Early satiety was a consistent finding in most patients, but it was significantly less frequent in patients

who underwent BPD/DS ( $86.1\%$  vs  $98.3\%$ ,  $p < 0.02$ ). Other GI symptoms were less frequently reported and were independent of the surgical procedure performed (Table 2).

GI symptoms were independent of mean weight loss and %EBMIL, except patients with bloating, who had greater %EBMIL ( $69.7 \pm 22.46\%$  vs  $59.37 \pm 22.72\%$ ,  $p < 0.05$ ).

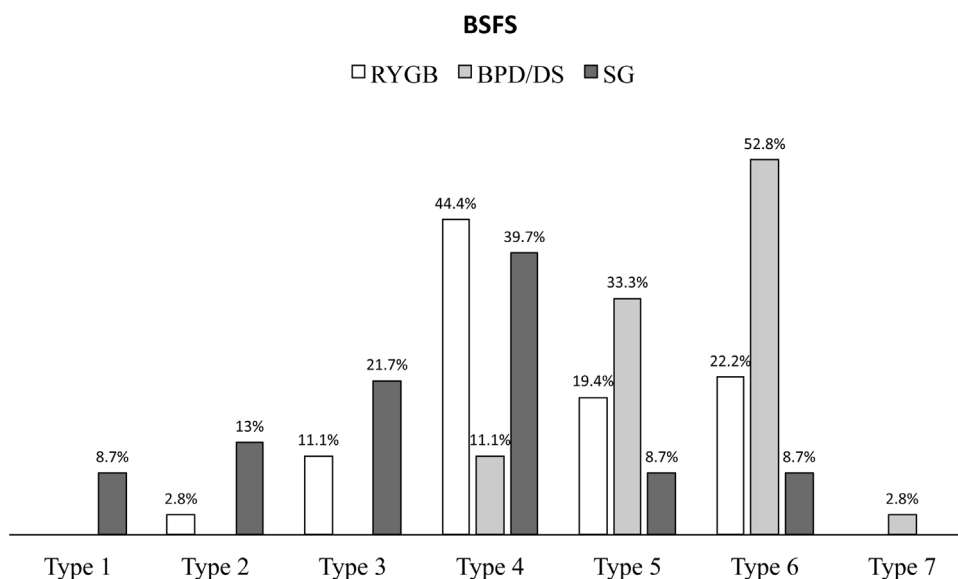
A worsening of their initial psychological condition (depression or anxiety) was present in 41.1% of the patients after surgery, more frequently in those who underwent SG than in those after RYGB or BPD/DS ( $p < 0.01$ ) (Table 2).

### Quality of life

QoL as evaluated by the SF-36 questionnaire was significantly worse in patients after SG (mean score  $54.2 \pm 24.1$ ) compared with RYGB (mean score  $73.1 \pm 22.3$ ) and BPD/DS (mean score  $73.9 \pm 15$ ) ( $p < 0.01$ ) (Fig. 3). The prevalence of patients with a poor QoL, defined as an abnormally low SF-36 score as compared to the general population, was significantly greater in patients after SG than in those after RYGB or BPD/DS in all dimensions except in pain and emotional health (Fig. 4).

GI symptoms-related QoL was better after RYGB than after SG or BPD/DS (Table 3). No significant association was found between the time from bariatric surgery and the GI symptoms (correlation coefficient of 0.492 for SG, 0.488 for RYGB and 0.771 for BPD/DS). On the other side, physical, emotional, and social function scores, as evaluated by the GIQLI, were significantly lower in patients after SG than in those after RYGB or BPD/DS (Table 3). The proportion of patients with a poor QoL as defined by an abnormally low GIQLI score was significantly greater in patients after SG than in those after RYGB or BPD/DS in all dimensions except in GI symptoms (Fig. 5).

QoL scores as evaluated by both SF36 questionnaire and GIQLI showed a significant positive correlation with the %EBMIL ( $p < 0.01$ ) (Table 4). Postprandial fullness correlated



**Figure 2** Percentage of patients after different bariatric surgical procedures with different stool consistencies according to the BSFS. BSFS, Bristol Stool Form Scale; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

**Table 2** Prevalence of gastrointestinal symptoms and psychological disturbances after RYGB, BPD/DS and SG.

	Total N = 95	Surgical procedure			p value
		RYGB n = 36	BPD/DS n = 36	SG n = 23	
Abdominal pain no. (%)	21 (22.1)	8 (22.2)	9 (25)	4 (17.4)	0.79
Abdominal distension no. (%)	34 (35.8)	12 (33.3)	12 (33.3)	10 (43.5)	0.68
Postprandial fullness no. (%)	57 (60)	21 (58.3)	21 (58.3)	15 (65.2)	0.84
Early satiety no. (%)	90 (94.7)	35 (97.2)	31 (86.1)	23 (100)	0.06
Gas bloating no. (%)	69 (72.3)	27 (75)	29 (80.6)	13 (56.5)	0.12
Flatulence no. (%)	46 (48.4)	17 (47.2)	16 (44.4)	13 (56.5)	0.65
Psychological disturbances no. (%)	39 (41.1)	10 (27.8)	14 (38.9)	15 (65.2)	0.02

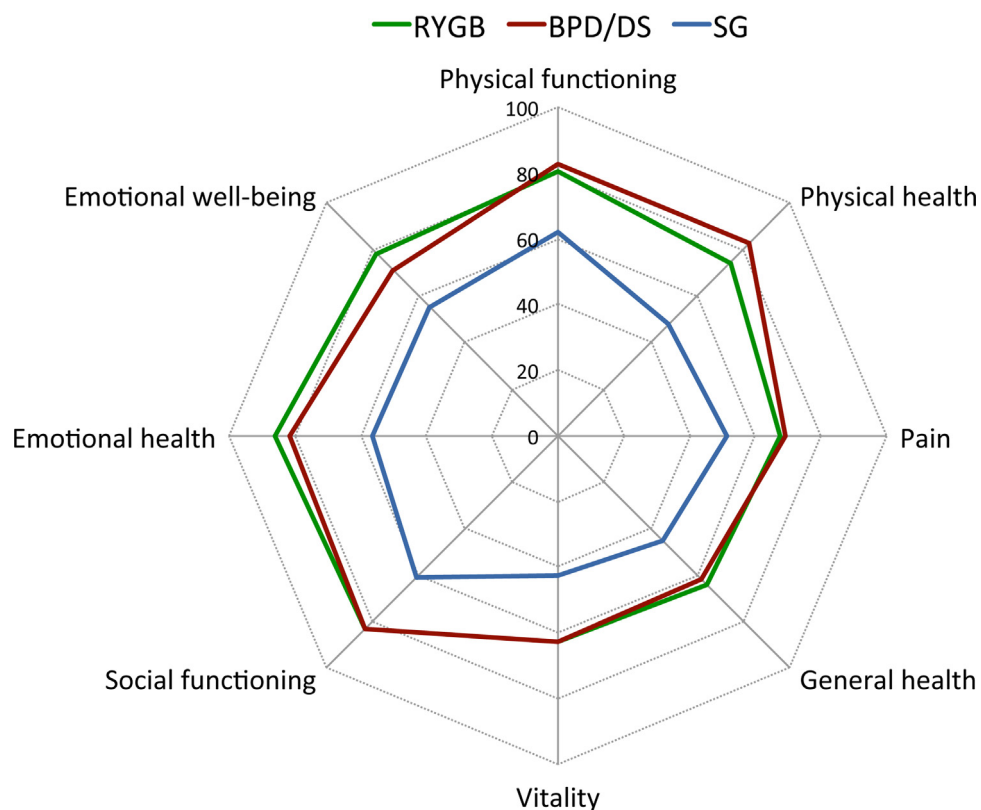
RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BDP/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

negatively with QoL as evaluated by both SF-36 and GIQLI. Abdominal distention and flatulence correlated negatively with QoL as evaluated by GIQLI. Other GI symptoms did not correlate with QoL (Table 4).

Finally, patients with a worsening of their initial psychological condition had a worse QoL than those who did not have it, both in SF-36 ( $61.68 \pm 22.95$  vs.  $73.59 \pm 19.83$ ,  $p < 0.01$ ) and GIQLI total score ( $96.9 \pm 17.51$  vs.  $108.02 \pm 18.56$ ,  $p < 0.01$ ) (Table 4).

## Discussion

By using the SF-36 questionnaire and GIQLI, the present study shows that GI symptoms, mainly postprandial fullness, abdominal distention, and flatulence, negatively affect QoL in patients after different bariatric surgical procedures. Although a worsening of their initial psychological condition and weight loss are major determinants of QoL after bariatric surgery, GI symptoms play a significant role.



**Figure 3** SF36 questionnaire. QoL scores evaluated by the SF36 questionnaire after different bariatric surgical procedures. QoL, Quality of life; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

**Table 3** QoL scores (mean  $\pm$  SD) evaluated by the GIQLI after RYGB, BPD/DS and SG.

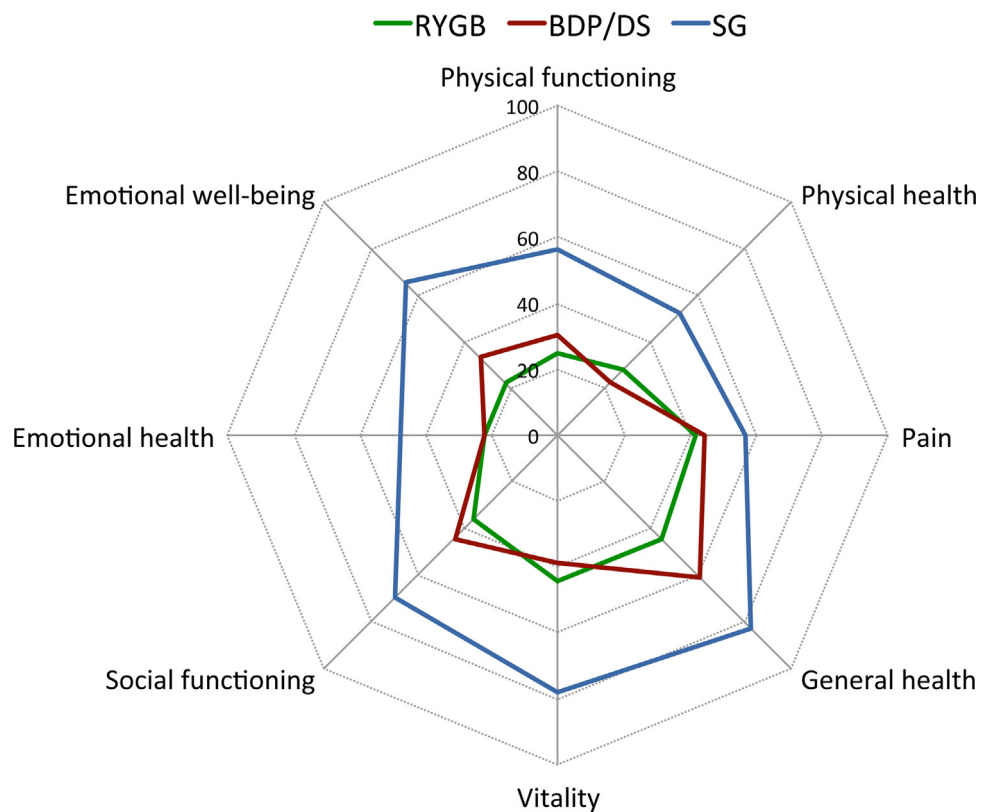
	Surgical procedure			p value
	RYGB	BPD/DS	SG	
Gastrointestinal symptoms	58.3 $\pm$ 8.3	51.8 $\pm$ 8.6	53.4 $\pm$ 10.6	<0.01
Physical function	20.8 $\pm$ 5.6	19 $\pm$ 5	14 $\pm$ 7.5	<0.01
Emotional function	13.4 $\pm$ 3.1	12.7 $\pm$ 3.4	10.1 $\pm$ 4.2	<0.01
Social function	17.3 $\pm$ 3.5	16.3 $\pm$ 3.6	13.4 $\pm$ 4.6	<0.01
Medical treatment	3.8 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 1.1	0.09
Total	112.6 $\pm$ 16.7	101 $\pm$ 16.1	93 $\pm$ 20.2	<0.01

RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

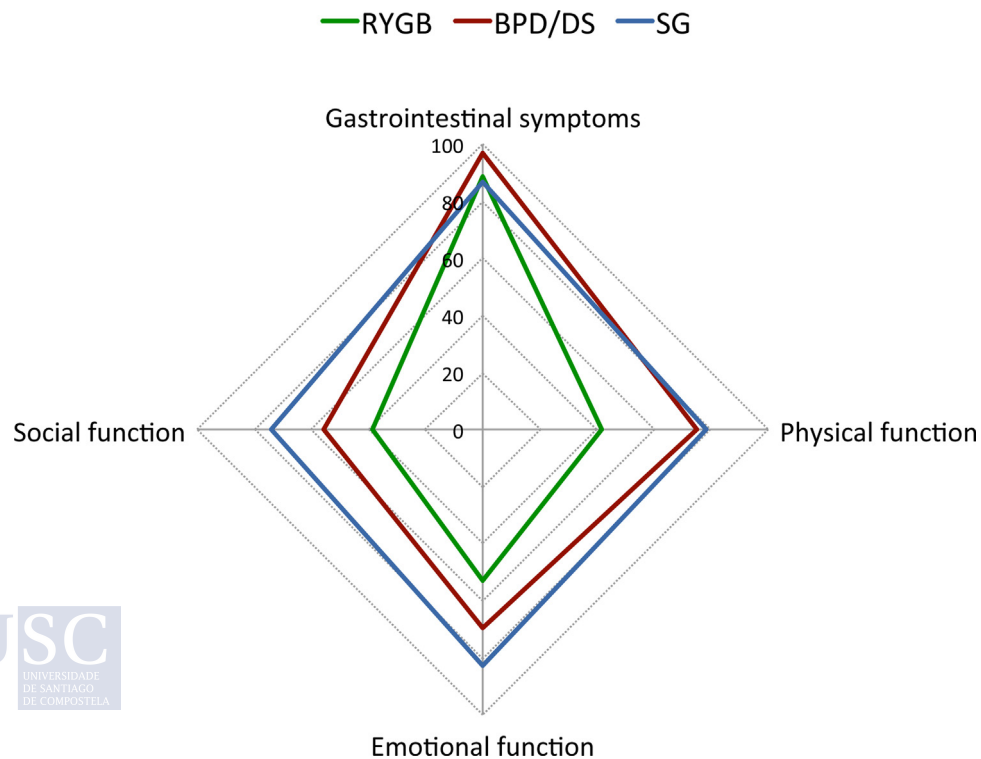
**Table 4** Pearson's correlation between QoL, as evaluated by the SF-36 questionnaire and GIQLI, and loss of BMI excess (%EBMIL), psychological disturbances and GI symptoms after bariatric surgery.

	SF-36	p value	GIQLI	p value
%EBMIL	0.232	0.02	0.279	<0.01
Psychological disturbances	-0.269	<0.01	-0.292	<0.01
Abdominal pain	-0.014	0.1	-0.171	0.1
Abdominal distention	-0.09	0.39	-0.264	0.01
Postprandial fullness	-0.209	0.04	-0.286	<0.01
Early satiety	-0.039	0.71	-0.033	0.75
Gas bloating	0.181	0.08	0.001	0.99
Flatulence	-0.193	0.06	-0.283	<0.01

QoL, quality of life; GIQLI, gastrointestinal quality of life index; BMI, body mass index; EBML, excess body mass index loss; GI, gastrointestinal.



**Figure 4** SF36 questionnaire. Percentage of patients with altered results compared with the QoL scores reported for the Spanish general population. QoL, Quality of life; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.



**Figure 5** GIQLI questionnaire. Percentage of patients with altered results compared with the QoL scores reported for the Spanish general population. GIQLI, Gastrointestinal quality of life index; QoL, quality of life; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG, sleeve gastrectomy.

Bariatric surgery has proven to be an effective approach for the treatment of morbid obesity and related morbidities. However, GI symptoms and psychological alterations are frequently present in these patients even long-term after surgery. Although most obese patients experience a short-term reduction in anxiety and depression symptoms after surgery, these symptoms may tend to increase later.<sup>20</sup> About 40% of our patients presented psychological disturbances (depression or anxiety), mainly in the SG group, which could be partly related to the lower %EBMIL in these patients undergoing restrictive bariatric surgery.

Patients after bariatric surgery present with GI symptoms, independently of the surgical procedure performed. More than half of the patients referred soft stools, mainly those after BPD/DS. Early satiety is a consistent finding after SG, but it also appears very frequently after malabsorptive procedures. On the contrary, as expected, bloating is more frequently referred by patients after malabsorptive procedures than after SG. Nevertheless, neither early satiety nor bloating affect significantly patients' QoL. According to our data, postprandial fullness, abdominal distention, and flatulence are the symptoms affecting QoL significantly in patients after bariatric surgery. GI symptoms-related QoL as evaluated by GIQLI was best after RYGB compared with SG or BPD/DS. In the present study, GI symptoms were not influenced by the time after different surgical procedures. In addition, patients after SG showed the worse physical, emotional, and social function scores, and the proportion of patients with a poor QoL as defined by an abnormally low GIQLI was significantly greater in patients after SG than in those after RYGB or BPD/DS in most dimensions. Abdominal pain was present in one out of each five patients of our study, and it has been described as one of the most common complaints after RYGB,<sup>13</sup> but it had no impact on patients' QoL. All these data support RYGB over SG as the surgical procedure for obesity.

QoL as evaluated by the SF-36 questionnaire was significantly worse in patients after SG in most dimensions too. These patients had the lowest %EBMIL and the highest prevalence of depression or anxiety compared with those undergoing malabsorptive procedures, which may explain the negative effect on QoL. In fact, percentage of weight loss has been shown to be significantly associated with QoL.<sup>21-23</sup>

Our study has several strengths and limitations. On the one hand, it is a prospective and comparative study reflecting daily clinical practice. We are not aware of any other study evaluating and comparing SF-36 and GIQLI scores in patients after SG, RYGB and BPD/DS. We observed a worsening of their baseline physical and psychological condition, depending on the type of surgery, and it is well known that GI anatomical changes are a major determinant of these changes.<sup>24-28</sup> On the other hand, the time from bariatric surgery to inclusion into the study was different in patients after different surgical procedures, which could affect both QoL and GI symptoms. In addition, no information was available prior to surgery about non-diagnosed functional disorders, QoL and objectively measured psychological state, which could be unevenly distributed. Finally, the intensity and frequency of abdominal symptoms had not been assessed before surgery, which may influence QoL.

## Conclusions

In conclusion, our study shows that both restrictive and malabsorptive bariatric surgical procedures are associated with GI symptoms physical and psychological disturbances negatively affecting patients' QoL. Although the presence of different GI symptoms is a consistent finding after any bariatric procedure, postprandial fullness, abdominal distention and flatulence are those significantly affecting QoL in these patients. Compared to SG and BPD/DS, patients after RYGB showed the best GI symptoms-related QoL, which can be used as an additional information for clinical decision making in individual obese patients. Therefore, GI symptoms-related QoL as evaluated by the GIQLI may provide with clinical information that is relevant to the management of patients after bariatric surgery.

## Conflict of interest

L. Uribarri-Gonzalez, L. Nieto-García, A. Martis-Sueiro, and J.E. Domínguez-Muñoz have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Vilar L, Canadas V, Arruda MJ, Arahata C, Agra R, Pontes L, et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:311-8, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302010000300010>.
2. Laaksonen DE, Niskanen L, Lakka HM, Lakka TA, Uusitupa M. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2004;36:332-46, <http://dx.doi.org/10.1080/07853890410031849>.
3. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273:219-34, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12012>.
4. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310:2416-25, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280928>.
5. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global registry report 2018. *Obes Surg.* 2019;29:782-95, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-018-3593-1>.
6. Potoczna N, Harfmann S, Steffen R, Briggs R, Bieri N, Horber FF. Bowel habits after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008;18:1287-96, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-008-9456-4>.
7. Skogar ML, Sunbdom M. Duodenal switch is superior to gastric bypass in patients with super obesity when evaluated with the Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Obes Surg.* 2017;27:2308-16, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2680-z>.
8. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin.* 1995;104:771-6.
9. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.

10. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmillung C, Neugebauer E, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg.* 1995;82:216–22, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800820229>.
11. Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, Lescure G, Pezet D, Chipponi J. Quality of life before and after laparoscopic fundoplication. *Am J Surg.* 2000;180:41–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00415-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00415-3).
12. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. *Obes Rev.* 2001;2:219–29, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00040.x>.
13. Gribsholt SB, Pedersen AM, Svensson E, Thomsen RW, Richelsen B. Prevalence of self-reported symptoms after gastric bypass surgery for obesity. *JAMA Surg.* 2016;151:504–11, <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.5110>.
14. Janik MR, Rogula T, Bielecka I, Kwiatkowski A, Pańnik K. Quality of life and bariatric surgery: cross-sectional study and analysis of factors influencing outcome. *Obes Surg.* 2016;26:2849–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2220-2>.
15. Vilagut L, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin.* 2008;130:726–35, <http://dx.doi.org/10.1157/13121076>.
16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920–4, <http://dx.doi.org/10.3109/00365529709011203>.
17. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1992;33:818–24, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.33.6.818>.
18. Puzifferri N, Austrheim-Smith IT, Wolfe BM, Wilson SE, Nguyen NT. Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. *Ann Surg.* 2006;243:181–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000197381.01214.76>.
19. Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut.* 1996;39:109–13, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.39.1.109>.
20. Spirou D, Raman J, Smith E. Psychological outcomes following surgical and endoscopic bariatric procedures: a systematic review. *Obes Rev.* 2020;21, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12998>, e12998.
21. Duarte MI, Bassitt DP, Azevedo OC, Waisberg J, Yamaguchi N, Junior PE. Impact on quality of life, weight loss and comorbidities: a study comparing the biliopancreatic diversion with duodenal switch and the banded Roux-en-Y gastric bypass-. *Arq Gastroenterol.* 2014;51:320–7, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032014000400010>.
22. Mateo Gavira I, Vilchez López FJ, Cayón Blanco M, García Valero A, Escobar Jiménez L, Mayo Ossorio MA, et al. Effect of gastric bypass on the cardiovascular risk and quality of life in morbid obese patients. *Nutr Hosp.* 2014;29:508–12, <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7163>.
23. Charalampakis V, Bertias G, Lamprou V, de Bree E, Romanos J, Melissas J. Predictors of changes in health-related quality of life 6 and 12 months after a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:70–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2617-6>.
24. Van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18:68–85, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12467>.
25. Al-Najim W, Docherty NG, le Roux CW. Food intake and eating behavior after bariatric surgery. *Physiol Rev.* 2018;98:1113–41, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00021.2017>.
26. Dewberry LC, Khoury JC, Ehrlich S, Jenkins TM, Beamish AJ, Kalkwarf HJ, et al. Change in gastrointestinal symptoms over the first 5 years after bariatric surgery in a multicenter cohort of adolescents. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1220–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.032>.
27. Boerlage TCC, Westerink F, van de Laar AWJM, Hutten BA, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Gastrointestinal symptoms before and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a longitudinal assessment. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15:871–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2019.03.018>.
28. Ribeiro GANA, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado-Junior W. Depression, anxiety, and binge eating before and after bariatric surgery: problems that remain. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31:e1356, <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020180001e1356>.

Original article

# Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study

Laura Uribarri-Gonzalez, M.D.<sup>a,\*</sup>, Laura Nieto-García, M.D.<sup>a</sup>,  
Aurelio Martis-Sueiro, M.D., Ph.D.<sup>b</sup>, J. Enrique Dominguez-Muñoz, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology, Health Research Institute (IDIS), University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>b</sup>Department of Endocrinology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Received 10 April 2021; accepted 29 June 2021

## Abstract

**Background:** Gastrointestinal anatomical changes after restrictive and malabsorptive bariatric surgery lead to important disturbances in the process of digestion and absorption of nutrients and could lead to exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate and to compare pancreatic function and the dynamic of digestion and absorption of nutrients after restrictive and malabsorptive bariatric surgical procedures.

**Setting:** University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

**Methods:** A prospective, observational, cross-sectional, comparative study of patients after sleeve gastrectomy (SG), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS) was carried out. Patients with obesity who did not undergo surgery were included as control group. Pancreatic function and the dynamic of digestion and absorption of nutrients were evaluated by the <sup>13</sup>C-mixed triglyceride (<sup>13</sup>C-MTG) breath test. Six-hour <sup>13</sup>C-cumulative recovery rate (<sup>13</sup>C-CRR), <sup>13</sup>C exhalation peak, and 1-hour maximal <sup>13</sup>C-CRR were calculated.

**Results:** One-hundred five patients were included (mean age, 49.8 yr; 84 women). Six-hour <sup>13</sup>C-CRR was significantly reduced after BPD/DS ( $P < .001$ ) but not after SG and RYGB. EPI was present in 75% of patients after BPD/DS, 8.3% of patients after RYGB, and 4.3% of patients after SG. Compared with the control group who did not undergo surgery, digestion and absorption of nutrients tended to occur earlier after SG, whereas it was delayed after RYGB and mainly after BPD/DS ( $P < .001$ ).

**Conclusion:** Bariatric surgery significantly alters the dynamic of the digestive process. EPI is very common after BPD/DS, frequent after RYGB, and less frequent after SG. This information is clinically relevant since EPI is a treatable condition associated with symptoms, nutritional deficiencies, and complications. (Surg Obes Relat Dis 2021;17:1766–1772.) © 2021 American Society for Bariatric Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

## Key words:

Breath test; Pancreatic exocrine insufficiency; Malabsorption; Gastric bypass; Sleeve gastrectomy; Duodenal switch



\*Correspondence: Laura Uribarri-Gonzalez, Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Rúa da Choupana, s/n, Santiago de Compostela, 15706, Spain.

E-mail address: [luribarrigonzalez@gmail.com](mailto:luribarrigonzalez@gmail.com) (L. Uribarri-Gonzalez).

<https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.06.019>

1550-7289/© 2021 American Society for Bariatric Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is defined as the primary or secondary disturbance of the exocrine pancreatic function leading to maldigestion [1]. EPI can be the consequence of pancreatic diseases and extrapancreatic conditions, mainly gastrointestinal and pancreatic surgery [2–4].

The prevalence of obesity has increased dramatically over the last years, and the relevance and frequency of bariatric surgery are steadily increasing [2,3]. Surgical approaches for bariatric surgery can be divided into restrictive (e.g., gastric band and sleeve gastrectomy [SG]) and malabsorptive (Roux-en-Y gastric bypass [RYGB] and biliopancreatic diversion with duodenal switch [BPD/DS]).

Alterations of the digestive process induced by bariatric surgery are complex and frequently overlap among different procedures. Although SG is considered a pure restrictive procedure, it is associated with disturbed postprandial neural stimulation of pancreatic secretion [5]. Moreover, the loss of the antrum crushing capacity of food impairs the digestive ability of pancreatic juice. On the other hand, not only digestion and absorption of nutrients in the small intestine but gastric physiology is altered after RYGB and BPD/DS [6].

Exocrine pancreatic physiology is also disturbed after bariatric surgery. Cholecystokinin (CCK) is secreted by I-cells that are mainly located in the mucosa of the duodenum and proximal jejunum. Since the proximal gut is excluded from the nutrient passage following RYGB and BPD/DS, postprandial CCK release and, therefore, biliopancreatic secretion are expected to be reduced after surgery. However, this is controversial since some authors have reported an increased CCK release after RYGB in response to a mixed meal [7]. Mixed procedures lead in addition to an asynchrony between gastric emptying of nutrients and biliopancreatic secretion, limiting the appropriate mixing of nutrients with digestive enzymes [8]. All these alterations explain the potential development of EPI after bariatric surgery, which may play a role in weight loss and malabsorption of nutrients in patients after RYGB and BPD/DS [9].

EPI of any etiology is a well-known cause of abdominal and bowel symptoms, and nutritional deficiencies [10,11]. In addition, EPI is associated with complications such as osteoporosis, sarcopenia, cardiovascular events, and even mortality [12–14]. Diagnosis of EPI in clinical practice is limited by the lack of simple and accurate methods. The coefficient of fat absorption (CFA) after fecal fat quantification is the method of choice for fat malabsorption, but it is cumbersome and unpleasant. Quantification of fecal elastase-1 (FE-1) is a simple and noninvasive test of pancreatic secretion, but its accuracy after GI and pancreatic surgery is limited [15]. The  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride (MTG) breath test is a simple and accurate alternative to CFA that does not only quantify pancreatic function, but also evaluates the dynamic of digestion and absorption of nutrients, which is of special interest in patients after bariatric surgery [16]. MTG is specifically

digested by pancreatic lipase, which is the limiting factor of the test [17].  $^{13}\text{CO}_2$  recovery at each time point represents, therefore, the amount of chyme that has been digested by pancreatic secretion and absorbed in the gut at that time, thus providing dynamic information of the digestive process.

The main aim of the present study was to evaluate pancreatic function and the dynamic of digestion and absorption of nutrients after restrictive and malabsorptive bariatric surgical procedures.

## Methods

### Study design

A prospective, observational, cross-sectional, single-center, comparative study was designed. The study was conducted at the Departments of Gastroenterology and Endocrinology of the University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. Patients aged >18 years who underwent bariatric surgery (RYGB, SG, or BPD/DS) were considered for inclusion. Patients with obesity on the waiting list for bariatric surgery were included as a control group. Previous GI or pancreatic surgery, chronic pancreatitis and previous episode of acute necrotizing pancreatitis, chronic GI diseases (celiac disease, diabetic gastroparesis, Crohn's disease), any severe concomitant disease limiting life expectancy, and inability or refusal to perform the study-related procedures or to sign the written informed consent were considered exclusion criteria. Demographic and clinical data were recorded at inclusion. Pancreatic function was evaluated by the  $^{13}\text{C}$ -MTG as previously described [16]. In short, 250 mg of  $^{13}\text{C}$ -MTG was orally administered together with a solid test meal containing 16 g of fat after overnight fasting. Metoclopramide 10 mg was given orally 20 minutes before test meal ingestion. Naturally  $^{13}\text{C}$ -enriched foods (corn, pineapple, broccoli, and sugarcane) were avoided for at least 48 hours before to avoid interferences with the breath test. Smoking was prohibited from the night before until the end of the test. In addition, patients were asked to remain fasting and seated during the test, although limited physical activities as visiting the toilet were allowed. Breath samples were collected twice just before test meal ingestion (basal) and at 15-minute intervals for 6 hours thereafter into 10-mL glass tubes (Exeteiner, Labco Limited, UK) using a disposable plastic straw. Subjects exhaled into the straw during a complete expiration, and the tube was capped immediately thereafter. The quotient  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  was quantified in these end-expiratory breath samples by isotope ratio mass spectrometry (Breath MAT plus, Thermo Finnigan, Germany). The total cumulative recovery rate of  $^{13}\text{C}$  over the 6-hour time ( $^{13}\text{C}$ -CRR %) was calculated as previously described and used as the result of the test [16]. For the purposes of the study, EPI was defined as a 6-hour  $^{13}\text{C}$ -CRR

below the fifth percentile of the control group. The time and height of the  $^{13}\text{C}$  exhalation peak (% dose/15 min) and the 1-hour period of maximal  $^{13}\text{C}$  recovery rate (1-hour  $^{13}\text{C}$ -CRR, % dose/hr) were calculated as markers of the dynamic process of digestion and absorption of nutrients.

#### Relevant technical aspects of surgical procedures

About 75% of the stomach was removed for SG. The length of the alimentary Roux-limb and the biliopancreatic limb in RYGB was 150 cm and 100 cm, respectively. For BPD/DS procedure, the duodenum was divided distal to the pylorus and a sleeve gastrectomy was performed. A retrocolic duodeno-ileostomy was constructed with a 200-cm alimentary limb and an 80–100-cm common limb. The remaining small bowel formed the biliopancreatic limb.

#### Data analysis

Categorical variables are shown as absolute values and percentages and compared using  $\chi^2$  test or Fischer's exact test, as appropriate. Continuous data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for normally or non-normally distributed data, respectively. Data distribution was analyzed by the Shapiro–Wilk test. Student *t* test or Mann–Whitney test for comparing 2 groups, and ANOVA or the Kruskal–Wallis test for comparing  $>2$  groups, were used as appropriate according to data distribution. Linear regression analysis was

used to test any potential association between time from surgery and pancreatic function.

#### Ethical aspects

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Galician Ministry of Health (Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia, Consellería de Sanidade, [www.ceic.sergas.es](http://www.ceic.sergas.es)) with the approval number AD-04-014. All patients provided written informed consent to the study. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, its amendments, and Good Clinical Practice guidelines.

#### Results

A total of 304 patients who had undergone restrictive or malabsorptive bariatric surgical procedure for morbid obesity were considered for inclusion. Two hundred nine patients were excluded owing to the presence of other GI or oncologic diseases ( $n = 55$ ), other type of bariatric surgery ( $n = 79$ ), or unwillingness to participate in the study ( $n = 75$ ). Finally, 95 patients were included (Fig. 1). Ten patients with obesity who were on the bariatric surgery waiting list were included as controls. Mean age was 49.8 years (range 22–70 yr), and 84 patients were women (80%). Thirty-six patients (37.9%) had undergone RYGB, 36 (37.9%) BPD/DS, and 23 (24.2%) patients SG. Age and sex distribution of patients

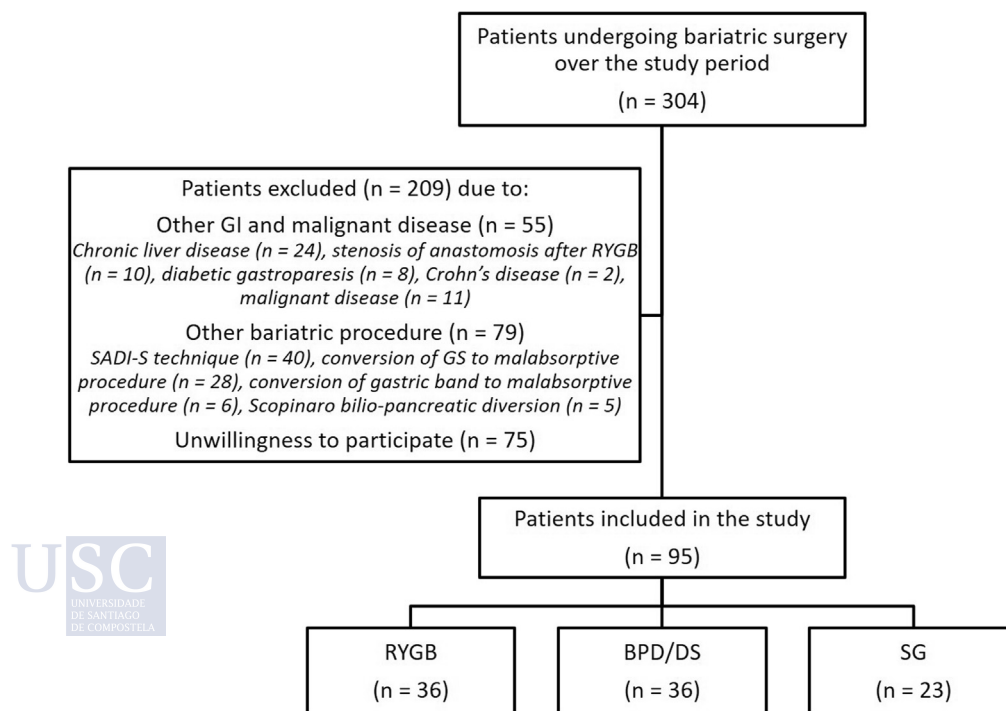


Fig. 1. Flow chart of patients evaluated for the study. RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS = biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG = sleeve gastrectomy; SADI-S = single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy.

who underwent surgery and controls were similar. Mean time from bariatric surgery to inclusion into the study was longer after BPD/DS than after RYGB and SG (Table 1).

Breath test was well tolerated in all patients and controls, and no adverse effects were recorded.  $^{13}\text{C}$ -CRR after 6 hours was similar in patients after RYGB ( $44.0 \pm 9.6\%$ ), SG ( $47.6 \pm 9.3\%$ ), and the control group who did not undergo surgery ( $45.0 \pm 6.1\%$ ), whereas it was significantly reduced in patients after BPD/DS ( $25.6 \pm 13.5\%$ ) (BPD/DS versus each other group,  $P < .001$ ). The fifth percentile of the 6-hour  $^{13}\text{C}$ -CRR in the control group was 32.9%. A 6-hour  $^{13}\text{C}$ -CRR below that limit was present in 75% of patients after BPD/DS, 8.3% of patients after RYGB, and 4.3% of the patients after SG ( $P < .01$ ). The  $^{13}\text{C}$  exhalation peak was significantly reduced in patients after BPD/DS ( $1.94 \pm .86\%$  dose/15 min) compared with patients after RYGB ( $2.85\% \pm .59\%$  dose/15 min), SG ( $3.15 \pm .63\%$  dose/15 min), and controls ( $3.06\% \pm .49\%$  dose/15 min) ( $P < .001$ ), and in patients after RYGB compared with those after SG ( $P = .05$ ) (Fig. 2). Similarly, the maximal 1-hour  $^{13}\text{C}$ -CRR was significantly lower in patients after BPD/DS than in those after RYGB, SG, or controls ( $P < .001$ ) (Fig. 2). No significant association was found between the time from bariatric surgery and the  $^{13}\text{C}$ -MTG breath test result (correlation coefficient of .054 for SG, .257 for RYGB, and .109 for BPD/DS).

Dynamic of the digestion process according to the  $^{13}\text{C}$  exhalation curves after different bariatric surgical procedures and in control patients is shown in Fig. 3. In controls who did not undergo surgery, the  $^{13}\text{C}$  exhalation peak occurred at 127 minutes (IQR, 120–157 min) (Fig. 4). Digestion and absorption of nutrients occurred earlier in patients after SG ( $^{13}\text{CO}_2$  exhalation peak at 105 min; IQR, 90–135 min) than in those after RYGB ( $^{13}\text{CO}_2$  exhalation peak at 157 min; IQR, 94–240 min) ( $P < .001$ ). The  $^{13}\text{CO}_2$  exhalation peak is significantly delayed in patients after BPD/DS (330 min; IQR 270–360 min,  $P < .001$  versus any other group) (Fig. 4).

## Discussion

The present study shows that exocrine pancreatic function and the dynamic of digestion and absorption of nutrients are

altered differently after different bariatric surgical procedures. The proportion of ingested fat digested by pancreatic lipase over 6 postprandial hours was similar in patients after SG and RYGB to that in patients with obesity who did not undergo surgery. Dynamics of digestion was, however, different. Digestion tends to occur earlier after SG, whereas it was delayed after RYGB compared with nonoperated subjects with obesity. Digestion and absorption of fat was significantly reduced and delayed in patients after BPD/DS compared with SG, RYGB, and patients who did not undergo surgery. The development of EPI was very frequent after BPD/DS, whereas it occurred in about 1 of 10 patients after RYGB, and in 1 of 20 patients after SG. This is important since EPI causes malabsorption-related symptoms, nutritional deficiencies, complications, and even increased mortality that can be limited by the appropriate use of oral pancreatic enzymes.

Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity and metabolic-related conditions (type 2 diabetes, arterial hypertension, and hypercholesterolemia). Surgical procedures may reduce gastric capacity to accommodate food (gastric banding and SG), thus limiting food intake, may disturb digestion and absorption of nutrients (intestinal bypass) or may alter both gastric accommodation, and digestion and absorption of food (RYGB and BPD/DS). Weight loss depends on the degree of gastric restriction and the severity of intestinal malabsorption of nutrients associated with the different procedures [18].

Exocrine pancreatic function is disturbed after upper gastrointestinal surgery [19]. Exclusion of the duodenum and proximal jejunum from the passage of nutrients after gastrectomy or gastric bypass may alter postprandial release of CCK and secretin, thus impairing stimulation of pancreatic secretion. Neurally-mediated stimulation of the exocrine pancreas is in addition altered after surgical disruption of antro-fundic and duodenogastric vagal reflexes. Finally, Roux-en-Y anatomic reconstruction is associated with a postcibal asynchrony between the gastric emptying of nutrients and the biliopancreatic secretion, together leading to EPI [20]. The degree of exocrine pancreatic dysfunction is different among different surgical procedures and factors such as disruption of the gastrointestinal passage, single or Roux-en-Y anastomosis, and length of biliopancreatic and alimentary limbs play a role [21]. In the present

Table 1  
Demographics of the patients included in the study

	Control (n = 10)	SG (n = 23)	RYGB (n = 36)	BPD/DS (n = 36)	P value
Sex, women	8 (80)	19 (82.6)	28 (77.8)	29 (80.6)	.90
Age, yr	42.7 $\pm$ 12.4	49.7 $\pm$ 11.9	51.9 $\pm$ 10.4	49.5 $\pm$ 10.2	.17
Time from surgery, mo	-	44.2 $\pm$ 28.1	48.8 $\pm$ 30.1	86.6 $\pm$ 56.9	<.01
Cholecystectomy	0	5 (21.7)	7 (19.4)	6 (16.7)	.89
History of mild acute edematous pancreatitis	0	1 (4.3)	1 (2.8)	0	.50

SG = sleeve gastrectomy; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS = biliopancreatic diversion with duodenal switch.  
Values represented as mean  $\pm$  standard deviation or n (%).

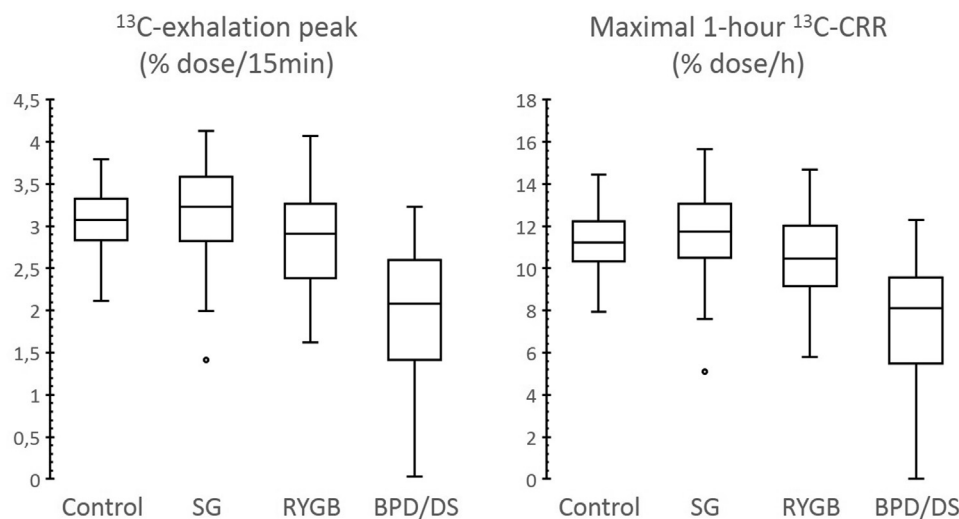


Fig. 2. <sup>13</sup>C exhalation peak (% dose/15 min) and maximal 1-hour <sup>13</sup>C-cumulative recovery rate (% dose/h) during the <sup>13</sup>C-MTG breath test. Box plot representing the median, quartiles, interquartile range, superior and inferior whiskers, and outliers are shown. SG = sleeve gastrectomy; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS = biliopancreatic diversion with duodenal switch.

study, pancreatic function is not influenced by the time after different surgical procedures, thus suggesting the lack of pancreas adaptation after surgery.

Evaluation of the exocrine pancreatic function is not an easy task. Fat maldigestion is at best quantified by the CFA after 72-hour stool collection. This method is however cumbersome and unpleasant both for patients and people processing the samples in the lab. FE-1 is a simple and widely available test, but its accuracy in patients after surgery is limited [2,13,22]. In addition, neither of these 2 methods allows evaluating the dynamic of the digestive process, which is especially relevant to understand the pathophysiology of maldigestion after GI and pancreatic

surgery. The <sup>13</sup>C-MTG breath test is an accurate method to evaluate pancreatic lipase-mediated fat digestion, and in addition, it allows describing the dynamic of digestion both in nonoperated and operated patients [23,24].

By using the <sup>13</sup>C-MTG breath test, the present study shows the quantitative and qualitative differences in food digestion after different bariatric surgical procedures. Quantitative digestion and absorption of nutrients is usually preserved after SG and RYGB, but markedly reduced after BPD/DS. In this context, EPI is present in about 1 of 10 patients after RYGB, likely depending on the length of the biliopancreatic and alimentary limbs, in 1 of 20 patients after SG, but in close to 80% of the patients after BPD/DS.

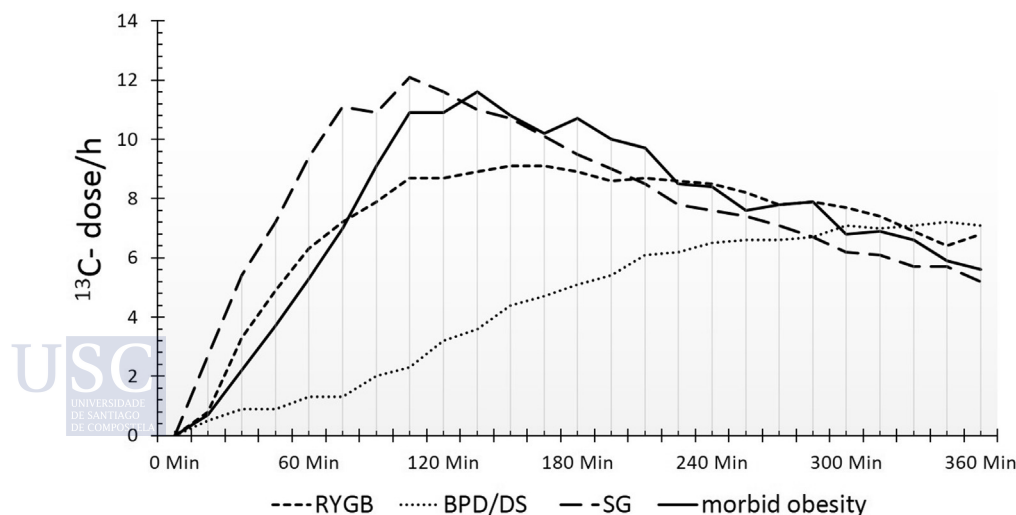


Fig. 3. Dynamic of digestion/absorption after a meal as evaluated by the <sup>13</sup>C exhalation (<sup>13</sup>C-dose/h) at different time points during the <sup>13</sup>C-MTG breath test. RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS = biliopancreatic diversion with duodenal switch; SG = sleeve gastrectomy.

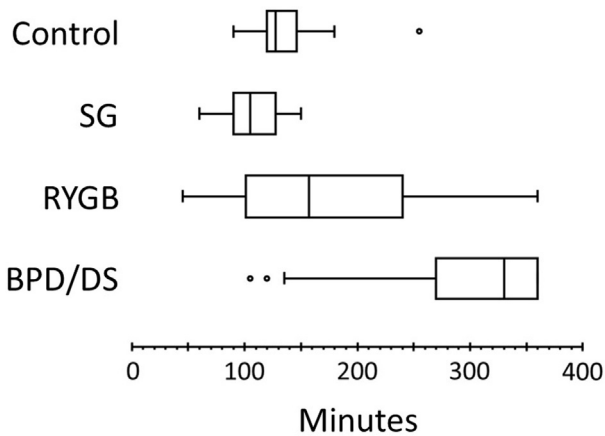


Fig. 4. Time (min) from test meal ingestion to  $^{13}\text{C}$  exhalation peak. Box plot representing the median, quartiles, interquartile range, superior and inferior whiskers, and outliers are shown. SG = sleeve gastrectomy; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; BPD/DS = biliopancreatic diversion with duodenal switch.

Pancreatic function after bariatric surgery was evaluated before by other authors by using FE-1 test [20,25]. The proportion of patients with EPI based on FE-1 test was of 19.3% after proximal RYGB and 48.1% after distal RYGB [20].

The present study also demonstrates that dynamic of digestion differs significantly after different bariatric surgical procedures. Sleeve gastrectomy leads to a faster gastric emptying of chyme compared with the nonoperated control group, which is associated with an earlier digestion and absorption of nutrients. Time to digestion and absorption of nutrients is delayed after RYGB and even more after BPD/DS, which reflects the different length of the biliopancreatic and alimentary limbs.

The prospective and comparative design and the use of an appropriate test to evaluate pancreatic function and the dynamic of the digestive process are strengths of the study. On the contrary, the single-center and cross-sectional design and the limited sample size can be considered as limitations. However, we are not aware of any other study evaluating and comparing the dynamic of digestion in patients after RYGB, BPD/DS, and SG versus a control group. Moreover, this is the first study assessing EPI after bariatric surgery using an appropriate diagnostic test, such as the  $^{13}\text{C}$ -MTG breath test, in a center with extensive experience in the diagnosis and management of EPI.

## Conclusion

In conclusion, compared with patients with obesity who do not undergo surgery, bariatric surgery leads to an altered dynamic of the digestive process. Digestion and absorption of nutrients is markedly reduced after BPD/DS compared

with RYGB and SG. The development of EPI is very common after BPD/SG, frequent after RYGB, and less frequent after SG. This information is clinically relevant since EPI is a treatable condition associated with symptoms, nutritional deficiencies, complications, and even mortality. The present study provides additional information for clinical decision making regarding the appropriate bariatric surgical procedure for individual patients.

## Disclosures

*J. E. Domínguez-Muñoz has received personal fees from Abbott Pharmaceuticals, Abbvie, and Viatris. L. Uribarri-Gonzalez, L. Nieto-García, and A. Martis-Sueiro have no commercial associations that might be a conflict of interest in relation to this article.*

## References

- [1] Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 2):12–6.
- [2] Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)* 2009;11(Suppl 3):3–6.
- [3] Büchler M, Malfertheiner P, Glasbrenner B, Friess H, Beger HG. Secondary pancreatic insufficiency following partial and total gastrectomy. *Nutrition* 1988;4:314–6.
- [4] Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner, Büchler MW. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(2):341–7.
- [5] Pezzilli R. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatic Dis Ther [serial on the Internet]*. 2011 [cited December 5, 2020];1(1):e102. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/pancreatic-exocrine-insufficiency-following-pancreatic-resection-2165-7092.1000e102.pdf>.
- [6] Quercia I, Dutia R, Kotler DP, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2014;40(2):87–94.
- [7] Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2012;22(7):1084–96.
- [8] Layer P, Go VL, DiMaggio EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986;251(4 Pt 1):G475–80.
- [9] Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, Lerch MM. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis* 2020;38(1):53–68.
- [10] Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47(1):95–106.
- [11] Domínguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35(5):455–9.
- [12] de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019 Jan;34(1):277–283.
- [13] de la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018 Sep;52(8):e63–e72.

- [14] Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology* 2017;17(1):70–5.
- [15] Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann Surg* 2016;264(6):949–58.
- [16] Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2016;45(2):241–7.
- [17] Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoois YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989;96(4):1126–34.
- [18] Billeter AT, Fischer L, Wekerle AL, Senft J, Müller-Stich B. Malabsorption as a therapeutic approach in bariatric surgery. *Viszeralmedizin* 2014;30(3):198–204.
- [19] Domínguez Muñoz JE. Physiopathology, diagnosis, and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients following gastrointestinal or pancreatic surgery [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28 (Suppl 1):22–8.
- [20] Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine pancreatic insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12(4):790–4.
- [21] Nakamura H, Murakami Y, Morifuji M, et al. Analysis of fat digestive and absorptive function after subtotal gastrectomy by a <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test. *Digestion* 2009;80(2):98–103.
- [22] Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiario F, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology* 2013;13(1):38–42.
- [23] Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, et al. Usefulness of a <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery* 2009;145(2):168–75.
- [24] Wejnarska K, Kołodziejczyk E, Ryżko J, Oracz G. Comparison of 72-hour fecal fat quantification and the <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test in assessing pancreatic exocrine sufficiency in children with chronic pancreatitis. *Dev Period Med* 2016;20(3):222–7.
- [25] Carswell KA, Vincent RP, Belgaumkar AP, et al. The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obes Surg* 2014;24(5):796–805.

El doctorando Laura Uribarri González con DNI 44483084A, como primer autor en ambos artículos, declara haber contribuído de forma sustancia a la concepción y diseño de ambos trabajos. A la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos para los trabajos. A la redacción de smbos trabajos y a la revisión crítica de los mismos por su importante contenido intelectual. También a la aprobación final de las versiones que se publicarán y a la aceptación de ser responsable de todos los aspectos de los trabajos para garantizar que se investiguen y resuelvan adecuadamente las cuestiones relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte de los trabajos.

Please note that, as one of the authors of this article, you retain the right to reuse it in your thesis/dissertation. You do not require formal permission to do so. You are permitted to post this Elsevier article online if it is embedded within your thesis. You are also permitted to post your Author Accepted Manuscript online.

However posting of the final published article is prohibited.

*“As per our [Sharing Policy](#), authors are permitted to post the Accepted version of their article on their institutional repository – as long as it is for **internal institutional use only**.*

*It can only be shared publicly on that site once the journal-specific embargo period has lapsed. For a list of embargo periods please see: [Embargo List](#).*



*You are not permitted to post the Published Journal Article (PJA) on the repository.”*



Los cambios anatómicos gastrointestinales (GI) tras los diferentes tipos de cirugía bariátrica provocan importantes alteraciones en el proceso de digestión y absorción de nutrientes y podrían dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y síntomas GI que pueden afectar la calidad de vida de estos pacientes. La IPE condiciona una reducción en la absorción de grasas, incluidos los ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y proteínas. La malnutrición secundaria a IPE podría aumentar la incidencia de osteopenia, fracturas, enfermedades cardiovasculares, infecciones y la mortalidad en este tipo de pacientes. Esta información es clínicamente relevante ya que la IPE es una condición tratable mediante tratamiento enzimático sustitutivo pudiendo mejorar su estado nutricional y sus síntomas.