



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA

RELACIÓN DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA CON LA ACTIVIDAD CEREBRAL EN LA OBESIDAD

Autor: Adrien Settimo Vizcaíno

DNI: 30366713C

Tutor: Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

Curso de 2023-2024

**UNIVERSITAT
JAUME I**

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	3
2. RESUMEN.....	4
2.1 Abstract:.....	5
3. EXTENDED SUMMARY.....	5
3.1 Objectives	5
3.2 Summary.....	5
3.3 Systematic Review.....	6
3.4 Conclusions.....	6
4. INTRODUCCIÓN.....	8
4.1 Obesidad. Generalidades y Epidemiología.....	8
4.2 El Circuito de Recompensa	9
5. JUSTIFICACIÓN	9
5.1 Objetivos	9
6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	10
6.1 Bases de Datos.....	10
6.2 Estrategia de Búsqueda	10
6.3 Criterios de Selección de los Estudios.....	11
6.4 Evaluación de Sesgos.....	12
7. RESULTADOS	13
7.1 Diagrama de Flujo.....	13
7.2 Tabla de Extracción de Datos.....	14
7.3 Análisis de los Estudios.....	20
8. DISCUSIÓN.....	26
9. LIMITACIONES	30
10. CONCLUSIÓN.....	31
11. AGRADECIMIENTOS	32
12. BIBLIOGRAFÍA.....	33
13. ANEXOS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Estrategia de Búsqueda.....	11
Tabla 2 Evaluación de Sesgos según Newcastle-Ottawa Scale	12
Tabla 3 Evaluación de Sesgos según la Escala Robins-I	13
Tabla 4 Evaluación del Riesgo de Sesgo según Rob-2 CRT	13
Tabla 5 Tabla de Extracción de Datos	15
Tabla 6 Criterios de Evaluación de Sesgos NOS por Artículo.....	36
Tabla 7 Criterios de Evaluación de Sesgos Rob-2 CRT	43
Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA.....	14
Figura 2. Esquema del Circuito de Recompensa	36

1. ABREVIATURAS

- **ACC:** Alto Contenido Calórico
- **ADLCPF:** Área Dorsolateral de la Corteza Prefrontal
- **ALFF:** Amplitud de Fluctuación de Baja Frecuencia
- **RYGB:** Cirugía Bariátrica Roux en Y
- **BCC:** Bajo Contenido Calórico
- **CCA:** Corteza Cingulada Anterior
- **CCAp:** Área Pregenua de la Corteza Cingulada Anterior
- **DMN:** Red de Default Mode
- **EVA:** Escala Visual Analógica
- **f-RM:** Resonancia Magnética Funcional
- **GB:** Banda Gástrica
- **GLP-1:** Péptido Similar al Glucagon-1
- **HAMA:** Escala de Ansiedad de Hamilton
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **PYY:** Péptido YY
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **TFEQ:** Three Factor Eating Questionnaire
- **SACC:** Señales de Alto Contenido Calórico
- **SG:** Manga Gástrica
- **YFAS:** Escala de Adicción a los Alimentos de Yale.

2. RESUMEN

La obesidad es una enfermedad multifactorial que afecta la salud de cientos de millones de personas en el mundo. En algunos casos donde fracasa las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, es imprescindible la intervención quirúrgica. De hecho, se ha visto una mejoría en los individuos sometidos a cirugía bariátrica no solo la pérdida de peso sino también en los cambios comportamentales relacionado con la comida. En el presente trabajo se intenta establecer una relación entre los efectos de la cirugía bariátrica en la actividad cerebral y en los comportamientos relacionado con la comida en una población adulta obesa. Se ha efectuado una revisión en dos bases de datos diferente, de las cuales se seleccionaron 13 artículos que cumplen con los criterios de inclusión y de exclusión. Se ha mostrado que hay un cambio posterior a la cirugía en la actividad cerebral que activa y/o desactiva zonas cerebrales que beneficiaría el comportamiento frente a la comida. En efecto, los individuos sometidos a banda gástrica muestran una disminución en el área asociado a la red de saliencia que favorecería una menor captación de la atención a estímulos relacionado con comida. No se encontró un cambio en la secreción de péptidos hormonales. Sin embargo, los individuos sometidos a manga gástrica o a cirugía bariátrica Roux en Y presentan un cambio de actividad cerebral en áreas que implican el sistema de recompensa. Existe una correlación entre los niveles de ghrelina y la actividad del sistema de recompensa en los individuos sometidos a manga gástrica. No obstante, no se ha podido evidenciar una misma correlación entre los niveles de GLP-1 y PYY y el sistema de recompensa en los individuos sometidos a una cirugía bariátrica Roux en Y. Se concluye que debido al recién interés y una escasez de investigación en este campo se necesita más evidencia empírica para ser validado.

Palabras claves: eje neuro-intestinal, obesidad, cirugía bariátrica, resonancia magnética funcional, actividad cerebral, pérdida de peso.

2.1 Abstract:

Obesity is a multifactorial disease that affects the health of hundreds of millions of people in the world. In some cases where hygienic-dietary and pharmacological measures fail, surgical intervention is essential. In fact, an improvement has been seen in individuals undergoing bariatric surgery not only in weight loss but also in behavioral changes related to food. This paper attempts to establish a relationship between the effects of bariatric surgery on brain activity and behaviors related to food in an obese adult population. A review has been carried out in two different databases, from which 13 articles that meet the inclusion and exclusion criteria were selected. It has been shown that there is a post-surgery change in brain activity that activates and/or deactivates brain areas that would benefit behavior towards food. Indeed, individuals subjected to gastric banding show a decrease in the area associated with the salience network that would favor less attention capture to food-related stimuli. No change in the secretion of hormonal peptides was found. However, individuals undergoing gastric sleeve or Roux en Y bariatric surgery show a change in brain activity in areas involving the reward system. There is a correlation between ghrelin levels and reward system activity in individuals undergoing gastric sleeve. However, it has not been possible to demonstrate the same correlation between the levels of GLP-1 and PYY and the reward system in individuals undergoing Roux en Y bariatric surgery. It is concluded that due to the recent interest and lack of research in this field needs more empirical evidence to be validated.

Keywords: gut-brain axis, obesity, bariatric surgery, functional magnetic resonance imaging, brain activity, weight loss.

3. EXTENDED SUMMARY

3.1 Objectives

This study aims to synthesize the existing data on how bariatric surgery affects appetite regulation in the brain of obese patients who underwent this procedure and explores the role of hormonal peptides in modulating brain activity.

3.2 Summary

Obesity is a complex and multifactorial disease that has become a major public health problem. It warrants substantial public health concern and confers significant medical, psychosocial, and economic consequences. In some cases where hygienic-dietary and pharmacological measures fail, surgical intervention is essential. While the primary goal of bariatric surgery is to promote weight loss, this technique can also have significant effects on the brain and behavior, particularly when it comes to food intake. There is an intrinsic relationship between the gut and the brain. The latter plays a crucial role in regulating appetite, satiety, and other eating-related behaviors. This circuit between intestine and brain, called brain-gut axis, consists of a bidirectional communication. Bariatric surgery is the most effective interventional therapy to control obesity. For this reason, in recent years, there has been increasing interest in studying the involvement of bariatric surgery in the possible change in activity in various brain regions that are involved in appetite regulation, reward processing, and behavior control on food intake.

3.3 Systematic Review

This review collects updated information on the effects of bariatric surgery on brain activity and eating-related behaviors in the obese. The search was carried out in the Pubmed and Scopus databases as well as a search in other sources such as the WHO, Elsevier, and Lancet. The keywords used to build the search were "Obesity", "Brain", "Magnetic Resonance Imaging", "NRM", "Nuclear Magnetic Resonance". To narrow down the research, it was delimited with the filter: human studies. The following inclusion and exclusion criteria were applied to conduct a search according to the study objective:

- Inclusion criteria: observational studies, interventional studies, functional MRI, brain activity techniques, study obese patients, patients undergoing bariatric surgery (restrictive and/or mixed), obese patients without bariatric surgery, studies focused on brain activity, language in English, Spanish or French.
- Exclusion criteria: studies on diabetic patients (type I and II), patients with metabolic syndrome, experiments on animals, reviews, single case studies, manuals.

3.4 Conclusions

This study has evidenced the existence of changes in brain activity in obese individuals undergoing an intervention such as a gastric band, a gastric sleeve, or a Roux en Y bariatric surgery. There is a decrease in the area associated with the salience network in the individuals subjected to gastric banding, which would be associated with attracting attention to external stimuli both in a fasting state and in a state of satiety. As there were no substantial anatomical changes in the intervention, there would be no alteration in the release of peptide hormones, so they do not participate in the change in brain activity.

Individuals undergoing gastric sleeve present a change in brain activity in areas that involve the reward system in both the fasting and satiated states. The anatomical reduction of the stomach affects the secretion of ghrelin, which would be involved in the modulation of the brain activity of the reward system, involved in the voluntary control of appetite and the change of preference to healthier foods.

Individuals undergoing Roux en Y bariatric surgery present a change in activity in the reward system in the same way as gastric sleeve surgery. However, the anatomical change influences the release of small intestinal hormonal peptides such as GLP-1 and PYY. However, more research is needed to be able to conclude on the brain areas that the latter specifically affect.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Obesidad. Generalidades y Epidemiología

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que ha triplicado su prevalencia en los últimos 50 años, representando en 2016, un trece por ciento de la población mundial lo que equivale a 650 millones de individuos¹. Se ha convertido, por lo tanto, en un problema mayor de sanidad pública. Se estima que, en 2030, mil millones de individuos vivirán con obesidad al nivel mundial². Por lo tanto, la obesidad ha sido reconocida como una epidemia global que amerita preocupación sustancial para la salud pública y confiere importantes consecuencias médicas, psicosociales y económicas¹.

La principal medida terapéutica constituye el cambio de hábitos de vida saludables preconizando la actividad física y cambios dietéticos. Sin embargo, en algunos casos, esta medida, combinada con terapia farmacológica, no es suficiente para disminuir el peso y se hace indispensable remediar a un procedimiento quirúrgico, en especial, en individuos con obesidad mórbida (IMC superior a 40kg/m²) o con obesidad asociada a comorbilidades.

Si bien el objetivo principal de la cirugía bariátrica es promover la pérdida de peso, esta técnica también puede tener efectos significativos en el cerebro y el comportamiento, particularmente, cuando se trata de la ingesta de alimentos³. Existe una relación intrínseca entre el intestino y el cerebro. Este último, juega un papel crucial en la regulación del apetito, la saciedad y otros comportamientos relacionados con la alimentación. Por lo tanto, los cambios en el sistema digestivo, como se observa con la cirugía bariátrica, podrían tener un impacto en los circuitos neuronales del cerebro.

Este circuito entre intestino y cerebro, llamado eje neuro-intestinal, consta de una comunicación bidireccional. Por un lado, la comunicación del cerebro al intestino mediada por el sistema autonómico, el sistema nervioso y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal regulan respuestas fisiológicas incluyendo la motilidad gástrica y la digestión. Por otro lado, la comunicación del intestino al cerebro es mediada por circuitos hormonales y neuronales³.

En los últimos años, ha habido un interés creciente en estudiar la implicación de la cirugía bariátrica en el posible cambio de actividad en varias regiones del cerebro que están involucradas en la regulación del apetito, el procesamiento de recompensas y el control de los impulsos.

4.2 El Circuito de Recompensa

El circuito cerebral considerado esencial en el refuerzo neurológico es llamado el sistema de recompensa límbico (también llamado sistema de recompensa dopaminérgico o sistema de recompensa cerebral). Se compone del área ventral tegmental, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. En un individuo sin desordenes adictivos, este circuito se activa al beber comer o practicar sexo (véase Figura 1 en anexo)⁴. El hipotálamo controla el hambre y la saciedad mediante señales hormonales. El núcleo accumbens libera dopamina en respuesta a estímulos agradables como la comida o drogas de uso recreativo. La corteza prefrontal interviene en funciones cognitivas superiores tales como el control cognitivo, la planificación y la toma de decisiones. El área ventral tegmental localizado en el mesencéfalo es encargado de liberar dopamina y juega un papel en la regulación de la recompensa relacionado con el aprendizaje, la memoria y conductas adictivas. La amígdala juega un papel en las emociones que animan el consumo de comida como el miedo, el disgusto o el deseo⁵.

Existen otros circuitos que están estrechamente relacionadas con las conductas adictivas como la red de saliencia y la red de Default Mode, que tiene como función la cognición interpersonal, la memoria episódica y los pensamientos prospectivos e interoceptivos⁶.

La cirugía bariátrica es la terapia intervencionista más eficaz para controlar la obesidad. Existen cirugías que cumplen su efecto de reducción de peso por diferentes procesos, tales como los procesos malabsortivos (en desuso actualmente), los procesos restrictivos como la banda y la manga gástrica y los procesos mixtos siendo simultáneamente malabsortiva y restrictiva como la cirugía de Roux en Y. Esta última contribuye a una pérdida total de media de un 11%⁷.

5. JUSTIFICACIÓN

5.1 Objetivos

El presente trabajo tiene como objetivo general sintetizar los datos disponibles el efecto de la cirugía bariátrica en la reducción del apetito a nivel cerebral en pacientes obesos que hayan sido sometidos a una cirugía bariátrica. Para alcanzar el anterior objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Establecer los cambios en la actividad cerebral en respuesta a estímulos relacionados con comida en las diferentes cirugías bariátricas antes y después de haber sido sometidos.
- Relacionar las zonas involucradas en el circuito del apetito y de la recompensa que se activan y/o se desactivan según el tipo de cirugía bariátrica.
- Contrastar la actividad cerebral entre individuos con obesidad sometidos a una cirugía bariátrica e individuos que no hayan sido sometidos a cirugía bariátrica en estado de plenitud y de ayuno.
- Investigar la posible interacción entre las hormonas intestinales y los cambios en la actividad cerebral de las distintas cirugías.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

6.1 Bases de Datos

El estudio pretende recolectar la información actualizada sobre los efectos de la cirugía bariátrica en la actividad cerebral y en los comportamientos relacionado con la comida en obesos. La búsqueda se efectuó en las bases de datos de Pubmed y Scopus además de una búsqueda en otras fuentes como la OMS, en Elsevier y Lancet.

6.2 Estrategia de Búsqueda

Se realizó una primera búsqueda usando, en la base de datos de Pubmed, las palabras del registro Mesh (Medical Subject Heading) "Obesity" y "Brain". Se unió las palabras con el booleano "AND". Se obtuvo una búsqueda 7,617 resultados. Se seleccionó el filtro humano. La búsqueda se redujo a 4,506 resultados.

Posteriormente, se acotó la búsqueda uniendo las palabras "Nuclear Magnetic Resonance, Biomolecular"[Mesh], "NRM", "Magnetic Resonance Imaging" y "Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] por el booleano "OR", seguido del booleano

“AND” a la búsqueda anterior para acotar mejor los resultados. Redujo la búsqueda a 694 artículos.

A continuación, se utilizó Scopus, la base de datos de Elsevier, para ampliar la búsqueda. Se definió la búsqueda uniendo las palabras “Obesity” y “Brain” y “Bariatric” y “Surgery” con el booleano “AND”. Se decidió acotar con los filtros: Humans y “Nuclear Magnetic Resonance Imaging”. Se encontraron 135 artículos. Los artículos duplicados (15 artículos) entre las bases de datos se suprimieron.

Bases de datos	Búsqueda	Resultados sin filtros	Resultados con filtros
Pubmed	(Nuclear Magnetic Resonance, Biomolecular"[Mesh] OR NRM[Title/Abstract] OR Magnetic Resonance Imaging[Mesh] OR Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging[Mesh]) AND Obesity[Mesh] AND Brain[Mesh]	7617 artículos	694 artículos
Scopus	obesity AND brain AND bariatric AND surgery	905 artículos	120 artículos

Tabla 1 Estrategia de Búsqueda.

6.3 Criterios de Selección de los Estudios

- Criterios de inclusión:
 - Estudios observacionales
 - Estudios intervencionistas
 - Técnicas de RMN funcional de la actividad cerebral
 - Pacientes obesos a estudio
 - Pacientes sometidos a cirugía bariátrica (restrictivas y/o mixtas)
 - Pacientes obesos sin cirugía bariátrica
 - Estudios enfocados en la actividad cerebral
 - Idioma inglés, español, francés.
- Criterios de exclusión:
 - Estudios sobre pacientes diabéticos (tipo I y II)
 - Pacientes con síndrome metabólico
 - Experimentos en animales
 - Revisiones, estudios de un caso único, manuales.

6.4 Evaluación de Sesgos

Se empleó la herramienta Escala Newcastle-Ottawa que permite evaluar el estudio de sesgos en estudios de cohorte. El puntaje mayor o igual a 7 define el artículo de bajo riesgo de sesgo. Por el contrario, un puntaje menor a 7 define el artículo de alto riesgo de sesgo. Se decidió el periodo de tiempo aceptable para producir resultado a 3 meses después de la cirugía y una pérdida del seguimiento de individuos menor a 10% para un adecuado seguimiento.

Para los artículos que protocolizan un ensayo antes y después (estudios cuasiexperimentales) se utilizó la herramienta Robin-I de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. Para el artículo de ensayo clínico se utilizó el protocolo de evaluación del riesgo de sesgo Rob-2 CRT de Cochrane.

Titulo	Análisis NOS			Puntaje
	Selección	Comparabilidad	Resultados	
8 Zhang Y, Ji G et al 2019	***	**	**	7
9 Lepping R et al 2015	**	*	**	5
10 Hunt K, Dunn J et al 2016	****	**	**	8
11 Hu Y et al 2021	**	**	**	6
12 Li G et al 2019	****	**	*	7
13 Faulconbridge L et al 2016	**	**	***	7
14 Bruce A, Bruce J et al 2014	**	*	**	6
15 Baboumian S et al 2019	****	**	***	9
16 Scholtz S et al 2014	***	**	**	7
17 Heinrichs H et al 2021	*	*		2

Tabla 2 Evaluación de Sesgos según Newcastle-Ottawa Scale (Puntaje <7: alto riesgo; puntaje ≥7: bajo riesgo).

Autor/año	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de clasificación	Sesgo de desviación	Sesgo de datos faltantes	Sesgo en la medición de los resultados	Sesgo de informe selectivo	Sesgo general
¹⁸ Zoon H et al 2018	-	+	+	+	-	+	-	-
¹⁹ Ochner C et al 2012	X	+	+	X	-	X	-	X

Tabla 3 Evaluación de Sesgos según la Escala Robins-I.




	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
²⁰ Goldstone et al 2016	+	-	+	+	+	+

Tabla 4 Evaluación del riesgo de Sesgo según Rob-2 CRT.

Domains:

- D1: Bias due to randomisation.
- D2: Bias due to deviations from intended intervention.
- D3: Bias due to missing data.
- D4: Bias due to outcome measurement.
- D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement

-  High
-  Some concerns
-  Low

7. RESULTADOS

7.1 Diagrama de Flujo

A continuación, se presenta el diagrama de flujo según PRISMA, donde queda explicado la estrategia de búsqueda y la selección de artículos.

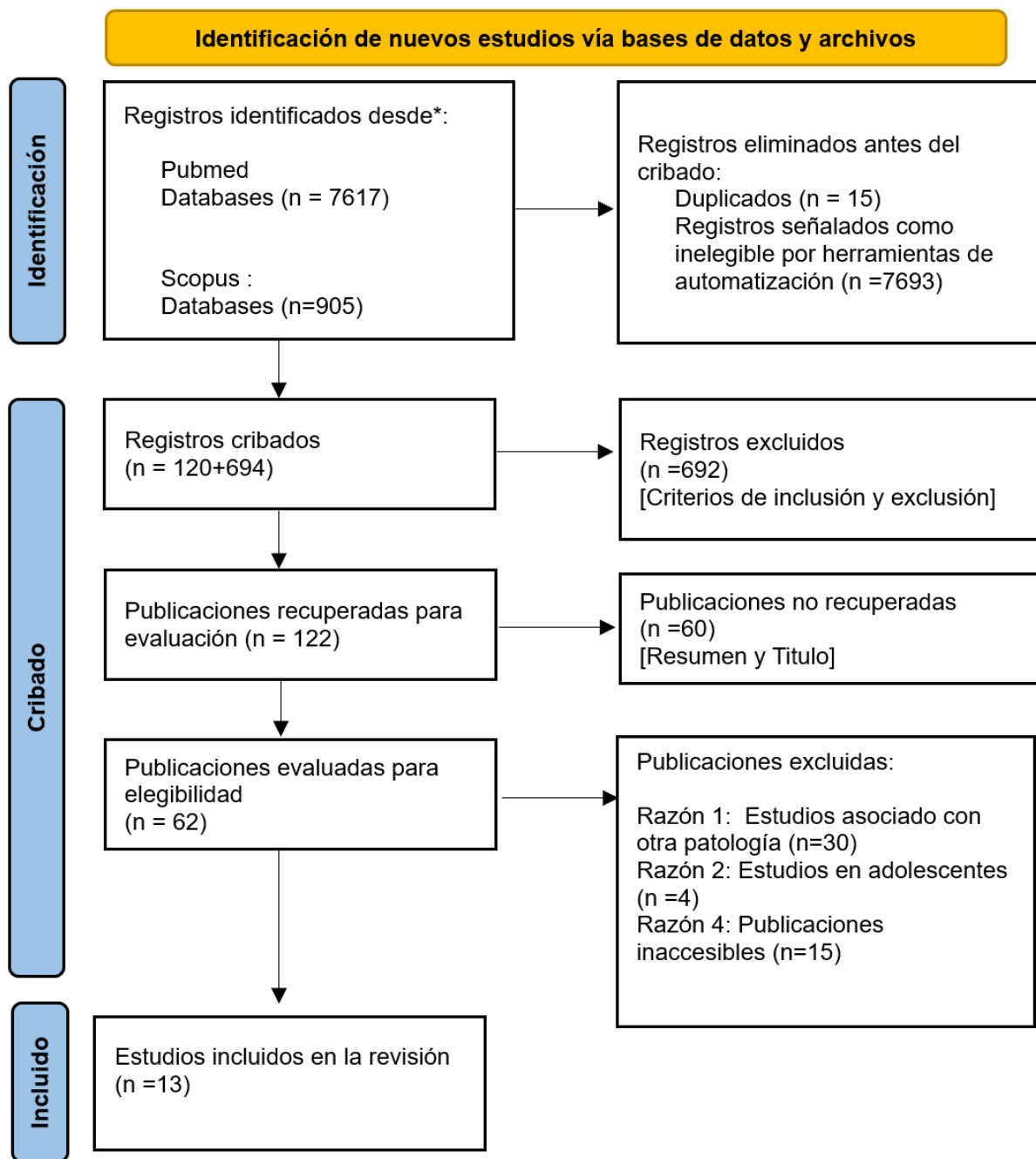


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA²¹

7.2 Tabla de Extracción de Datos

Se presenta seguidamente la tabla de extracción de datos que recopila la información más relevante de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

Titulo	Tipo de estudio	Sujeto	Valores	Resultados	Estado	Estimulo	Periodo
8 Zhang Y, Ji G et al 2019	Estudio de cohorte	n=63 Obesos-manga gástrica=37 Obesos-control=30	f-RM, ghrelina, leptina, insulina	↓ del apetito, IMC, ghrelina plasmática en ayunas y leptina y ansiedad en áreas del hipocampo/hipotálamo ↑ de actividad en la corteza cingular posterior Correlación positiva entre la actividad del hipocampo/hipotálamo y ↓ de la ansiedad y Correlación negativa con la corteza cingular posterior	Ayuno	No	1 mes antes y 1 mes después
9 Lepping R et al 2015	Estudio de cohorte	n=28 Obesos-banda gástrica= 15 Obesos-dieta control=13	f-RM	<u>Sometidos a dieta:</u> ↑ de actividad entre el precuneo/lóbulo parietal superior e ínsula en ayuno y saciedad <u>Sometidos a banda gástrica:</u> ↓ de la conectividad entre el área del precuneo/lóbulo parietal superior izquierdo y la ínsula bilateral tanto en ayunas como en estado de saciedad	Ayuno y saciedad	Visuales	3 meses antes y después
10 Hunt K, Dunn J et al 2016	Estudio de cohorte	n= 32 RYGB= 9 Obesos -control=21 Normopeso-control=12 9 RYGB	PET-SCAN (18F), glucosa, insulina, glucagón, GLP-1, PYY, PIG, EVA de plenitud, malestar	<u>En RYGB:</u> Mayor saciedad general, náuseas, desactivación en la corteza frontal medial izquierda y péptidos intestinales post prandial ↑ actividad del hipotálamo, glándula pituitaria y corteza orbital medial izquierda en respuesta a la ingesta alimenticia ↓ de los comportamientos compulsivos y actividad en el DMN <u>No sometidos a cirugía:</u> Ausencia de cambio de actividad cerebral en la corteza frontal medial izquierda	Ayuno y saciedad	No	3 meses después de cirugía
11 Hu Y et al 2021	Estudio de cohorte	n=55 Obesos-manga gástrica= 25 Sanos-controles=30	f-RM, ghrelina, leptina, insulina, escala depresión y de ansiedad y	↓ Apetito para SACC, ghrelina, insulina, leptina, de la actividad en el ADLCPF a SACC	Ayunas	Visuales	Antes, al mes y 6 meses después de cirugía

Titulo	Tipo de estudio	Sujeto	Valores	Resultados	Estado	Estimulo	Periodo
			cuestionario YFAS TFEQ	<p>↑ control cognitivo, de la conectividad funcional de la vía CCAp-ADLCPF y de la densidad de fibras en la vía CCA-ADLCPF</p> <p>Correlación negativa entre el ↑ de conectividad funcional de la vía ADLCPF-CCAp y las pérdidas del IMC al mes posterior a la cirugía, con el apetito, hambre para SACC a los 6 meses</p>			
12 Li G et al 2019	Estudio de cohorte	n=41 obesos-manga gástrica =22 obesos-contrales =19	f-RM, ghrelina, leptina, insulina, escala de YFAS, HAMA.	<p><u>Después de la cirugía manga gástrica:</u></p> <p>↓ en ayunas de la concentración de ghrelina leptina e insulina, hambre en respuesta a imágenes de ACC, de la activación cerebral en el área dorsolateral de la corteza prefrontal (ADLCPF)</p> <p>Correlación positiva entre la reducción de la concentración de ghrelina y disminución del hambre por comida de alto contenido calórico</p> <p>↑ conectividad entre ADLCPF y Corteza Cingulada Anterior</p>	Ayunas	Visuales	1 mes antes y después
13 Faulconbridg e L et al 2016	Estudio de cohorte	n=59 Obesos- RYGB=22 Obesos-manga gástrica=18 Obesas-control=19	f-RM, ghrelina	<p>↓ deseo para comida de ACC en RYGB y en manga gástrica, estable en control</p> <p>↓ significativa del área tegmental ventral en respuesta a SACC a los 6 meses de RYGB, pero no Manga gástrica</p> <p>Correlación positiva entre la actividad del área tegmental ventral y la concentración de ghrelina en ayunas en los grupos sometidos a RYGB y manga gástrica</p> <p>↓ significativa de los niveles plasmáticos de ghrelina en el grupo sometido a la manga gástrica</p>	Ayuno	Visuales	1 mes antes y 6 meses
14	Estudio de cohorte	n=31 Obesos-banda gástrica =15	f-RM, EVA de apetito	<p><u>En ayunas:</u></p>	Ayuno y saciedad	Visual	Antes de cirugía y a los 3 meses

Titulo	Tipo de estudio	Sujeto	Valores	Resultados	Estado	Estimulo	Periodo
Bruce A, Bruce J et al 2014		Obesos-dieta control=16		<p>↑ de la activación en la respuesta a imágenes de ACC en el área media de la corteza prefrontal derecha y el precuneo izquierdo en estado de ayunas en los individuos sometidos a dieta</p> <p>↑ de la actividad en la corteza bitemporal en pacientes sometidos a banda gástrica</p> <p><u>En estado de saciedad</u></p> <p>↑ de la actividad en la corteza temporal bilateral en pacientes sometidos a cirugía. No hubo cambios en la actividad cerebral en los individuos sometidos a dieta</p>			
15 Baboumian S et al 2019	Estudio de cohorte	<p>n=55</p> <p>Obesos-RYGB=16</p> <p>Obesos-manga gástrica=9</p> <p>Obesos-dieta=14</p> <p>Obesos-contrroles=16</p>	f-RM, GLP-1	<p>↑ de la actividad en el área dorsolateral de la corteza prefrontal</p> <p>↓ de la activación del giro parahipocampal/fusiforme en respuesta a ACC.</p> <p>Mayor activación del ADLCPF en RYGB comparado a Manga gástrica</p> <p>Correlación entre el aumento de GLP-1 postprandial y la disminución de la actividad del giro temporal inferior y el giro occipital medio derecho en RYGB y un aumento de la actividad en el giro prefrontal derecho</p>	Saciedad	Visuales y auditivos	1 mes previo y 3 meses después de cirugía
16 Scholtz S et al 2014	Estudio de cohorte	<p>n=83</p> <p>Obesos-RYGB=30</p> <p>Obesos-banda gástrica=28</p> <p>Obesos-contrroles=25</p>	f-RM, GLP-1, PYY, ghrelina, ácidos biliares, EVA de apetito y de palatabilidad	<p>Menor actividad cerebral en la respuesta hedónica de los individuos obesos sin cirugía comparado a los individuos sometidos por banda gástrica</p> <p>Menor activación del sistema de recompensa en respuesta a SACC en Roux en Y comparados a banda gástrica</p>	Ayuno	Visuales	2 meses después de cirugía
17 Heinrichs H et al 2021	Estudio de cohorte	<p>n=48</p> <p>Obesos-cirugía= 28</p>	f-RM	Ausencia de evidencia de la implicación de la red de Default Mode y del circuito de recompensa en individuos obesos que	No	No	1 mes antes de cirugía, 6 meses y al año

Titulo	Tipo de estudio	Sujeto	Valores	Resultados	Estado	Estimulo	Periodo
		15 con RYGB 12 VSG 1GB Obesos-contrroles= 15		<p>hayan sido sometidos a cirugía o no en ayunas</p> <p>Ausencia de efecto significativo en la conectividad funcional de áreas específicas del cerebro entre el grupo control y los sometidos a cirugía bariátrica</p> <p>Mayor densidad de conectividad en el sistema de recompensa con las regiones medias y posteriores de la corteza frontal</p>			después de la cirugía
18 Zoon H et al 2018	Ensayos antes y después	n=21 Obesos-RYGB=21	f-RM, endocannabinoides , ghrelina	<p>Correlación negativa entre el cambio en preferencias alimenticias entre alimentos de ACC y alimentos BCC y la desactivación del lóbulo parietal superior y una menor diferencia de la actividad del área del precuneo</p> <p>↑ de anandamida</p> <p>Similar desactivación del área antero ventral de la corteza prefrontal entre la respuesta a olores de alto contenido calórico y no relacionado con comida</p> <p>Cambio significativo en la respuesta de la red de control frontoparietal en un estado de saciedad en vez de un cambio en el sistema de recompensa</p>	Saciedad	Visuales y olfativos	2 semanas antes y 2 meses después de cirugía
19 Ochner C et al 2012	Ensayo antes y después	n=5 Obesas-RYGB=5	IRM, EVA de apetito y saciedad	<p><u>Antes de la RYGB:</u> Mayor actividad en el precuneo en ayunas comparado a las diferencias en estado de saciedad en respuesta a SACC</p> <p><u>Después de la RYGB:</u> Ausencia de cambios significativos en ayunas y en plenitud en el precuneo en respuesta a SACC ↓ de la actividad en la ínsula, área ventromedial y dorsolateral de la corteza prefrontal en respuesta a imágenes de comida en ayunas en RYGB</p>	Ayuno y saciedad	Visuales y auditivos	1 mes antes y después de cirugía

Titulo	Tipo de estudio	Sujeto	Valores	Resultados	Estado	Estimulo	Periodo
<p>20 Goldstone A et al 2016</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>n=30 Obesos-RYGB=11 Obesos-banda gástrica= 9 Sanos=10</p>	<p>GLP-1, PYY, FGF-19, f-RM, EVA de apetito</p>	<p>↓ PYY y de GLP-1 postprandial y la insulina excepto FGF19 en RYGB y en banda gástrica por octeotrido</p> <p>Mayor concentración postprandial de GLP-1 y de PYY en el grupo de RYGB comparado al grupo de Banda gástrica</p> <p>Correlación negativa entre PYY y de GLP-1 y la actividad cerebral en el sistema de recompensa en los individuos sometidos a RYGB</p> <p>Ausencia de efecto significativo en la actividad cerebral en repuesta a SACC y de deseo de comida de ACC en pacientes sometidos a banda gástrica</p>	<p>Saciedad</p>	<p>Visuales y auditivos</p>	<p>5 meses después de cirugía</p>

Tabla 5 Tabla de Extracción de Datos.

7.3 Análisis de los Estudios

Todos los artículos integrados en esta revisión han evidenciado un cambio en la actividad cerebral, en individuos obesos sometidos a cirugía bariátrica, con o sin respuesta a señales de alto contenido calórico, excepto uno que no ha observado ninguna implicación del sistema de recompensa y la red Default Mode (DMN) en reposo¹⁷.

➤ Banda gástrica:

- Cambios en la actividad cerebral:

En los individuos sometidos a una cirugía de banda gástrica, no se evidenció una correlación entre la actividad del precuneo del lóbulo parietal superior y los estados de ayuno o de plenitud. Sin embargo, hubo una interacción significativa entre el precuneo izquierdo del lóbulo parietal superior y las regiones tales como la ínsula, el giro precentral derecho, el giro occipital medial y el giro temporal superior derecho. Se reflejó una disminución significativa de la conectividad cerebral entre la región precuneo del lóbulo parietal superior, encargada de los pensamientos autorreferidos y la ínsula involucrada en la interocepción, difiriendo con los hallazgos encontrados en pacientes obesos sometidos a cambios dietéticos que, a la inversa, presentaron un aumento de la conectividad cerebral a los 3 meses después de la cirugía^{9,14}. Además, se mostró una disminución, no significativa, en la actividad del área dorsomedial de la corteza prefrontal entre individuos sometidos a cirugía por banda gástrica mientras que en los individuos sometidos a dietas restrictivas se observó un aumento de la actividad siendo un área que participa al sistema de recompensa⁹. No obstante, Bruce et al no han evidenciado diferencias en la actividad del área dorsomedial de la corteza prefrontal en individuos después de haber sido sometidos a cirugía por banda gástrica¹⁴.

Por otra parte, ambos artículos concuerdan que no hay una diferencia significativa en la actividad de la conectividad entre la región prefrontal medial y la corteza temporal antes y después de la cirugía^{9,14}. Sin embargo, se evidenció en estado de saciedad, al estimular con señales de alto contenido calórico, un aumento de la actividad en la corteza bitemporal en pacientes sometidos a banda gástrica comparado a los individuos sometidos a dieta¹⁴.

- Hormonas intestinales involucradas:

En cuanto a la participación de los péptidos intestinales en la actividad cerebral, no se observó una relación entre la concentración plasmática de GLP-1, PYY y un efecto en la actividad cerebral a la respuesta a señales, ni en la apetencia de comer alimentos de alto contenido calórico en los pacientes sometidos a banda gástrica a los 5 meses después de la cirugía²⁰. Estos hallazgos coinciden con los descubrimientos de Scholtz et al donde no hubo evidencia significativa de correlación entre la concentración de las hormonas PYY, GLP-1 ácidos biliares totales y la actividad cerebral en el sistema de recompensa en la respuesta a imágenes de cualquier tipo de comida o después de una comida a los 2 meses posterior a la cirugía¹⁶.

Asimismo, no hay un cambio significativo de los efectos nauseosos o síndrome de vaciamiento, en los cuestionarios de evaluación de síntomas nauseosos en los pacientes sometidos banda gástrica 5 meses posterior a la cirugía. Sin embargo, hubo una correlación positiva entre la activación del área de recompensa en respuesta a imágenes de alto contenido calórico y la palatabilidad de la comida²⁰.

➤ Manga gástrica:

- Cambios en la actividad cerebral:

Hubo una disminución significativa del apetito después de la cirugía, IMC, de la ansiedad y de la evaluación subjetiva de adicción por comida en participantes que han sido sometidos a cirugía de manga gástrica antes y al mes de la cirugía.

Se mostró un cambio significativo en la actividad del hipocampo y de la corteza cingulada posterior siendo respectivamente incrementado y disminuido en un estado mental sin estimulación por señales de alto contenido calórico. Además, se mostró un incremento en la conectividad del hipocampo con la ínsula y la corteza cingulada posterior y el área dorso lateral de la corteza fronto-temporal en ayunas⁸. En cuanto al estudio de la actividad cerebral en el cerebro estimulado por señales de alto contenido calórico, se ha demostrado un aumento significativo de la conectividad entre el área dorsolateral de la corteza prefrontal y la porción pregenual de la corteza cingulada anterior en respuesta a estímulo. También, se ha evidenciado una menor activación del área dorsolateral de la corteza prefrontal en respuesta a señales de alto contenido calórico al mes y a los 6 meses posterior a la cirugía tanto para estímulos

visuales en ayunas, como a los 4 meses en para estímulos auditivos y visuales en estado de saciedad^{11,15}.

Se demostró una disminución de la actividad cerebral en el hipocampo e hipotálamo y un aumento de la actividad en la corteza cingulada posterior al mes de la cirugía bariátrica. Se evidenció una correlación positiva entre la disminución de los niveles plasmáticos de ghrelina y el aumento de actividad en la corteza cingulada posterior y se correlaciona con la disminución de la ansiedad. El aumento de la actividad en la corteza cingulada posterior se correlaciona significativamente con la disminución de la ansiedad. Se constató una mayor conectividad entre el hipocampo/hipotálamo y la ínsula y, a parte, la corteza cingulada posterior y el ADLCPF en ayunas⁸.

Se señaló una correlación negativa en la escala de YFAS con los cambios de las interacciones entre la corteza cingulada posterior y el área dorsolateral de la corteza prefrontal que se traduce como a menor grado de adicción a comida mayor conexión hay entre la corteza cingulada posterior y el área dorsolateral de la corteza prefrontal. Es decir que en cuanto mayor sea los comportamientos compulsivos menor actividad existe en el área dorsolateral de la corteza prefrontal en ayunas⁸. Otro estudio ha observado una disminución de la apetencia por las imágenes de alto contenido calórico a los 6 meses de la cirugía en ayunas¹¹.

Se constató que, al presentar imágenes de alimentos de alto contenido calórico, en ayunas, después de la cirugía hay un aumento de la actividad de la vía CCAp-ADLCPF. Además, se ha observado que hay una mayor densidad de fibras nerviosas en la vía CCA-ADLCPF en ayunas¹¹. Este hecho se asocia con un aumento en conectividad funcional y estructural entre el Área dorsolateral de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior. Se observó en este estudio una correlación negativa entre la actividad funcional de la vía CCAp-ADLCPF y las pérdidas de IMC al mes de la cirugía y con la reducción del apetito a los 6 meses de la cirugía.

No hubo una disminución significativa de la actividad del área tegmental ventral en respuesta a imágenes de alto contenido calórico antes y a los 6 meses de cirugía¹². Se evidenció un aumento de la actividad en estado de saciedad en respuesta a señales de alto contenido calórico en el área dorsolateral del área prefrontal y una disminución de la actividad en el área para hipocampal y en el área fusiforme¹⁵.

- Hormonas involucradas:

Se mostró una disminución significativa en los niveles de leptina y ghrelina post quirúrgico, comparado a los niveles controles antes de la cirugía y del grupo control sin cirugía. Se demostró además una correlación negativa entre el IMC y los niveles de ghrelina en ayunas por lo que los individuos sometidos a cirugía que tenían altos niveles de ghrelina tenían un menor IMC antes de la cirugía. Se constató una correlación negativa entre mayores niveles de ghrelina y menor reducción de IMC en ayunas⁸.

Todos los artículos sobre el estudio de la actividad cerebral en individuos sometidos a cirugía por manga gástrica concuerdan que existe una disminución significativa de la leptina ghrelina, la insulina, el IMC, el apetito y que los niveles bajos de ghrelina se relacionan con un aumento del control cognitivo en ayunas^{11,12}. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de ghrelina plasmáticas y la apetencia en respuesta a imágenes de comida de alto contenido calórico en ayunas¹².

Se ha observado un aumento significativo de los niveles de GLP-1 antes y a los 4 meses de la cirugía. Sin embargo, no se evidenció una correlación positiva entre los niveles de GLP-1 en individuos sometidos a manga gástrica y la actividad cerebral en respuesta a señales de alto contenido calórico en estado de saciedad¹⁵. No se ha medido los niveles de ghrelina en estado de saciedad.

Hay una correlación positiva en la respuesta a alto contenido calórico y el cambio de concentración de ghrelina en ayunas en pacientes sometidos a manga gástrica¹³.

➤ Cirugía Roux en Y:

Se reveló en individuos sometidos a RYGB una mayor saciedad general y mayor náuseas inducidas por alimentos y una disminución significativa de los comportamientos compulsivos comparados a pacientes obesos no sometidos a cirugía y a individuos sanos de control^{10,13}. Además, se observó un comportamiento más saludable después de haber sido sometidos a Roux en Y con una disminución del apetito por alimentos de alto contenido calórico y conductas alimenticias caseras más saludables¹⁶.

- Cambios en la actividad cerebral:

Hay una menor activación cerebral completa en los individuos sometidos a cirugía de Roux en Y comparado a individuos sometidos a banda gástrica en respuesta a imágenes de alto contenido calórico y en también presentaron una disminución de la actividad en regiones de interés tales como el núcleo accumbens, el hipocampo, el núcleo caudado, la corteza fronto-orbital y la amígdala^{10,16}. Además, se evidenció un incremento de actividad en corteza occipital medial izquierda, del hipotálamo, de la glándula pituitaria y de la corteza orbital medial izquierda en respuesta a la comida¹⁰.

Se observó una disminución significativa del cambio en la diferencia de actividad cerebral entre la respuesta a señales de alto contenido calórico y la respuesta a señales de bajo contenido calórico¹³.

Se destacó un cambio en la preferencia de comida de alto contenido calórico/azúcar a comida de bajo contenido calórico/azúcar. Se correlaciona con una menor desactivación de lóbulo parietal superior a olores de comida de alto contenido calórico y una menor diferencia en la activación del área de precuneo en respuesta a comida de alto contenido calórico comparado a imágenes de bajo contenido calórico antes y después de la cirugía en estado de saciedad¹¹.

Mediante PET-SCAN se evidenció una actividad exagerada en el hipotálamo y glándula pituitaria después de comer. Hubo una mayor desactivación después de comer del área medial de la corteza occipital izquierda similar a los individuos sin obesidad y contraria a los individuos obesos sin ser sometidos a cirugía¹⁰. Asimismo, se ha observado una mayor desactivación del área dorsolateral de la corteza prefrontal en estado de ayuno en respuesta a señales de alto contenido calórico antes y después de la cirugía¹⁵. Mientras que se detecta una disminución de la actividad en el área para hipocampal en respuesta a señales de alto contenido calórico¹⁵.

La activación hipotalámica y pituitaria a la ingesta de comida ha aumentado significativamente en pacientes sometidos a Cirugía Roux en Y comparado a individuos obesos o sin patologías metabólicas. Se destacó una mayor activación de la corteza occipital medial izquierda y una desactivación del área dorsolateral de la corteza prefrontal después de comer. Durante un estado de ayuno la actividad cerebral en el área dorsolateral de la corteza prefrontal es significativamente mayor que en un estado de saciedad¹⁰. Ambos estudios evidencian una desactivación en el área dorsolateral de la corteza frontal en individuos sometidos a cirugía mientras que en

obesos no operados se activa después de comer^{10,19}. Sin embargo, se ha observado también una reducción de la actividad neural en respuesta a imágenes de comida de alto contenido calórico en la ínsula, en el putamen y en cuerpo estriado en estado de ayunas. La actividad en el precuneo era mayor durante el ayuno que durante un estado de saciedad mientras que después de la cirugía no se evidenció un cambio en la actividad del precuneo en estado de ayuno o de saciedad¹⁹.

Hay una correlación positiva entre la desactivación de las regiones relacionadas con la red de Default Mode Network y la limitación de ingesta alimenticia¹⁰. Hubo una disminución significativa en la actividad del área tegmental ventral en respuesta a imágenes de alto contenido calórico a los 6 meses de la cirugía en ayunas en comparación a los individuos no sometidos a cirugía¹³.

- Hormonas involucradas:

Se constató un aumento de concentración plasmática de anandamida después de cirugía. Sin embargo no se evidenció ningún cambio respecto a la concentración plasmática de otros endocannabinoides y de ghrelina¹¹. La concentración plasmática de insulina ha sido menor en pacientes sometidos a cirugía bariátrica comparado a obesos sin cirugía. Se observó una mayor concentración de GLP-1 y de PYY comparado a individuos con normo peso y obesidad¹⁰. La somatostatina disminuyó la concentración plasmática basales de GLP-1 PYY, GIP y glucagón. Además, disminuyó las sensaciones nauseosas después de comer. Se observó un aumento exagerado de la actividad del hipotálamo y de la glándula pituitaria, después de la cirugía. Se evidenció una desactivación en el área dorsolateral de la corteza frontotemporal²⁰.

La somatostatina redujo en RYGB la respuesta de los péptidos intestinales, náuseas y la activación de la Corteza orbital medial en respuesta a la comida y que conllevó a un mayor consumo compulsivo de comida y menos náuseas¹⁰.

Hubo una correlación positiva entre la actividad en la corteza occipital medial y el aumento de insulina GLP-1 y PYY¹⁰. Sin embargo, se evidenció una correlación positiva entre la actividad neural en el giro paracingulado prefrontal medial en respuesta a señales de alto contenido calórico y los niveles de GLP-1 antes y después de la cirugía y una correlación negativa con el giro temporal inferior y el giro occipital medio¹⁵.

Se observó una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de ghrelina en ayunas y la actividad cerebral en respuesta a imágenes de alto contenido calórico.¹³

Se evidenció que el octeotrido (análogo de la somatostatina) disminuyó el GLP-1, PYY y el FGF-19. Hubo una correlación positiva entre el aumento de actividad cerebral en el sistema de recompensa y la disminución de la concentración de PYY y de GLP-1 en pacientes sometidos a baipás. El octeotrido tuvo un efecto también en la autoevaluación de la sensación de hambre y de deseo por comida de alto contenido calórico en pacientes sometidos a RYGB comparado a pacientes controles no operados o con banda gástrica²⁰.

Se observó que, en estado de saciedad, hay una mayor actividad cerebral en el área dorsolateral de corteza prefrontal en respuesta a señales de alto contenido calórico en pacientes sometidos a RYGB y a manga gástrica y una disminución de la actividad cerebral en el giro fusiforme del giro para hipocampal. Sin embargo, en individuos obesos sometidos a dieta o sin intervención la respuesta es opuesta: una mayor actividad en el giro para hipocampal y una disminución de la actividad en el área dorsolateral de la corteza prefrontal.

Se mostró una correlación positiva entre la actividad neural en el giro paracingulada prefrontal medial en respuesta a señales de alto contenido calórico y los niveles de GLP-1 antes y después de la cirugía y una correlación negativa con el giro temporal inferior y giro occipital medio¹⁵.

Se ha constatado que la concentración de GLP-1, de PYY y de ácidos biliares aumenta significativamente después de la comida en el grupo control ¿comparado a los individuos sometidos a banda gástrica. No hubo diferencias de concentración de acyl-ghrelina entre estos dos grupos¹⁶.

Los síntomas de vaciamiento (“dumping síndrome”) fueron mayores en el grupo de Roux en Y comparado al de Banda gástrica. No se encontró una correlación entre la concentración de PYY, GLP-1, acyl-ghrelina y la actividad cerebral¹⁶. Se evidenció un cambio de palatabilidad mediante el cuestionario en pacientes sometidos a Roux en Y¹⁵.

8. DISCUSIÓN

La modificación anatómica de una banda gástrica podría tener efecto sobre el sistema de recompensa en respuesta a señales de alto contenido calórico. Se ha evidenciado una disminución, no obstante, no significativa, de la corteza prefrontal medial en individuos sometidos a cirugía. Se ha demostrado que una activación en esta región está involucrada con la restricción de la alimentación voluntaria²². Se sugiere entonces que, debido a la incomodidad ocasionada por la restricción volumétrica del estómago por la banda gástrica, no se activaría esta región de restricción voluntaria.

Varios estudios han demostrado que el área del precuneo y la corteza cingulada posterior estaría asociado a la red de saliencia encargada de enfocar la atención cerebral a un estímulo externo²³⁻²⁵. El hecho que, en pacientes intervenidos con la técnica de banda gástrica disminuya significativamente estas áreas podría estar implicado en la pérdida de atención por la comida de alta contenido calórico y así contribuir a la disminución del comportamiento compulsivo por la comida.

Los péptidos intestinales estudiados tales como el PYY y el GLP-1, en pacientes sometidos a banda gástrica no participan en el cambio de la actividad cerebral después de la cirugía. Sostiene los hallazgos revisados por Martinou et al de que estas hormonas se liberan al distenderse el intestino delgado proximal por alimentos sólidos y, al no modificarse la fisiología posterior no se ven afectadas en la cirugía por banda gástrica²⁶.

La modificación anatómica de la manga gástrica conlleva a una disminución de la secreción de ghrelina, al eliminar más del 50 % de la superficie gástrica²⁷. Se ha demostrado que la ghrelina modula positivamente la respuesta del hipotálamo²⁸. Este último participa en la decisión de la cantidad y el momento que se desea comer. La intrínseca correlación demostrada por Zhang et al, sostiene que la pérdida de peso en la manga gástrica podría explicarse, en parte, por la disminución de la comunicación entre el estómago y el cerebro mediante la ghrelina, mejorando así las conductas alimenticias de los individuos obesos. Asimismo, la inhibición de la ghrelina a nivel central es una pista de diana terapéutica para simular los efectos benéficos de la manga gástrica. Recientemente, Hagemann et al han descubierto la implicación del péptido hormonal LEAP2 en la inhibición del receptor de ghrelina a nivel central en individuos sanos sugiriendo una nueva diana terapéutica para tratar las conductas alimenticias de la obesidad. A nivel de la actividad cerebral se ha demostrado, en

reposo, una disminución de la actividad en el hipotálamo y en la corteza cingulada posterior y, en respuesta a estímulos por señales relacionadas con comida una mayor activación del área dorsolateral de la corteza prefrontal. Algunos artículos han demostrado que esta última área juega un papel importante en el centro de regulación del comportamiento alimenticio y en su activación en la inhibición voluntaria de la apetencia para consumir alimentos de alto contenido calórico^{29,30}. Este hallazgo sostiene los efectos benéficos de la cirugía bariátrica sobre la normalización de la hiperactividad del área dorsolateral de la corteza prefrontal en respuesta a alimentos de alto contenido calórico.

En cuanto a la cirugía Roux en Y, Scholtz et al han evidenciado que la disminución de la actividad cerebral general y en regiones relacionadas en el sistema de recompensa, en individuos sometidos a cirugía Roux en Y, sobre todo a señales de alto contenido calórico acompañan una mejor adherencia a hábitos saludables alimenticios lo que podría explicar una mayor pérdida de peso a largo plazo comparado a los pacientes sometidos a banda gástrica¹⁶. Según Goldstone A et al, el cambio en la respuesta de la preferencia alimenticia se explica mejor por una mayor activación de la red de control frontoparietal en un estado de saciedad que en un propio cambio en el sistema de recompensa²⁰. Explicaría la menor preferencia por comida de alto contenido calórico y así los individuos privilegiarían hábitos alimenticios más saludables. Además, se ha demostrado que los niveles postprandiales de GLP-1 y de PYY son mayores en los individuos sometidos a Roux en Y que en los individuos obesos no sometidos a cirugía. En estudio previos se ha demostrado que estas hormonas modifican la actividad en el sistema de recompensa y la señalización dopaminérgica^{31,32}. Estos hallazgos orientan a investigar sobre el uso del GLP-1 y del PYY como diana terapéutica en el tratamiento de conductas adictivas; además de tener efecto en los comportamientos compulsivos de los obesos por comida, también podría tener efecto en individuos con adicción a la cocaína, al alcohol o al tabaco. Este último podría mantener una estrecha relación con una alteración en las conductas alimenticias al ceder el hábito tabáquico. Asimismo, el uso de GLP-1 y/o de PYY podría teóricamente tener un efecto en el individuo obeso motivado en dejar su hábito tabáquico sin que tenga como consecuencia un aumento de su peso corporal.

Acercas del estudio de la actividad cerebral, la investigación de Hunt K et al sobre pacientes sometidos a bypass gástrico de tipo Roux en Y muestra una desactivación

del área dorsolateral de la corteza prefrontal similar a una persona delgada y contraria a los individuos obesos no tratados quirúrgicamente¹⁰. Como mencionado previamente, la desactivación del área dorsolateral de la corteza prefrontal está relacionada con el control inhibitorio de la ingesta alimenticia. Este hallazgo sostiene la posibilidad benéfica de la reversibilidad de las conductas alimenticias y del control de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía bariátrica. Baboumian S et al apoyan este descubrimiento al demostrar la desactivación del ADLCPF en ayunas en los mismos pacientes antes y después de haber sido sometido a una cirugía Roux en Y¹⁵.

Respecto a los péptidos hormonas involucradas, Hunt K et al y Baboumian S et al han observado respectivamente una correlación entre la actividad cerebral y el aumento de niveles de insulina, GLP-1 y PYY en diferentes áreas: en el área de la corteza occipital y del giro paracingular^{10,15}. La discrepancia podría explicarse por diferentes métodos de análisis cerebral siendo el de Baboumian S et al un análisis completo del cerebro, mientras que en el trabajo de Hunt k et al se ha planteado una distribución de las regiones de interés por clústeres. Sugiere que se necesita una investigación más profundizada para concluir la localización de las áreas del cerebro donde los péptidos intestinales tienen su efecto.

Scholtz et al evidenciaron una mayor concentración entre los niveles de GLP-1 y de PYY en los pacientes sometidos a Roux en Y comparado a los individuos sometidos a banda gástrica¹⁶. La modificación anatómica y fisiológica de la derivación explicaría este hallazgo. Según Martinou et al, la secreción en el intestino delgado proximal de GLP-1 es debido a una distensión de las paredes de este por los alimentos. Al haber una derivación entre el Cardias y la segunda porción del duodeno, siendo una localización donde se encuentra mayormente las células enteroendocrinas, el estómago no puede cumplir plenamente sus funciones de digestión induciendo una llegada de alimentos sólidos en esta porción duodenal por lo que se secreta una mayor cantidad de GLP-1 y de PYY²⁶.

La mayoría de los artículos de esta revisión concuerdan con la implicación de la desactivación de la actividad de la corteza prefrontal en el cambio operado antes y después de una cirugía bariátrica de tipo manga gástrica y Roux en Y. Sin embargo, Heinrichs H et al no observaron un efecto significativo de la cirugía bariátrica en la actividad del sistema de recompensa y el sistema de la red de Default Mode que contradice los hallazgos evocados previamente¹⁷.

9. LIMITACIONES

El presente estudio no pretende demostrar causalidades estrictas entre la cirugía bariátrica y la actividad cerebral debido a la baja calidad de algunos estudios: de trece artículos, cuatro no han aprobado la evaluación de sesgos. Debe interpretarse con cautela y considerarse como una aproximación inicial que requiere de más evidencia empírica para ser validados. En efecto, es necesario considerar una serie de limitaciones importantes al respecto.

En primer lugar, se encuentra acotado por la escasez de literatura sobre el tema elegido, debido al recién interés de la investigación sobre el eje neuro-intestinal y la obesidad. Además, el periodo de estudio de los artículos no supera el año posterior a la cirugía bariátrica. Por tal razón, los hallazgos encontrados son difícilmente extrapolables a efectos a largo plazo. No se ha podido incluir la actividad cerebral en individuos obesos que han recaído tras la cirugía bariátrica. Además, sería conveniente evaluar en los artículos que investigan un mes después de la cirugía la implicación del componente inflamatorio en la respuesta cerebral.

En cuanto a la inclusión de artículos en el estudio no ha sido revisado por pares. La heterogeneidad en las intervenciones estudiadas dificulta la síntesis clara de los resultados obtenidos. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión son estudios prospectivos no aleatorizado.

Las muestras de estudio son relativamente pequeñas, por lo que dificulta determinar las diferencias estadísticamente significativas. Además, no se asegura que sean intervenidos solo una vez. Podrían influenciar los ciclos circadianos hormonales sobre la actividad cerebral, como por ejemplo el ciclo menstrual en mujer. Los estudios varían en el diseño de análisis de los datos. Sería conveniente una sistematización de los umbrales y herramientas estadísticas usadas en la recolección de los datos de la actividad cerebral.

10. CONCLUSIÓN

Esta presente revisión ha evidenciado la existencia de cambios en la actividad cerebral en individuos obesos sometidos a una intervención tales como una banda gástrica, una manga gástrica o una cirugía Roux en Y.

Primeramente, en los individuos sometidos a banda gástrica, existe una disminución en el área asociado a la red de saliencia que estaría asociada a la captación de la atención a estímulos externos tanto en ayuno como en estado de saciedad. Al no haber cambios anatómicos sustanciales en la intervención, no habría una alteración en la liberación de hormonas peptídicas con lo que no participan al cambio de la actividad cerebral.

Seguidamente, los individuos sometidos a manga gástrica presentan un cambio de actividad cerebral en áreas que implican el sistema de recompensa tanto en estado de ayuno como de saciedad. La reducción anatómica del estómago afecta la secreción de la ghrelina que estaría involucrada en la modulación de la actividad cerebral del sistema de recompensa, involucrada en el control voluntario del apetito y el cambio de preferencia a alimentos más saludables.

Finalmente, los individuos sometidos a la cirugía Roux en Y presentan un cambio de actividad en el sistema de recompensa al igual que la cirugía por manga gástrica. No obstante, el cambio anatómico influye sobre la liberación de péptidos hormonales del intestino delgado tales como el GLP-1 y el PYY. Sin embargo, se necesita mayor investigación para poder concluir sobre las áreas cerebrales que estos últimos afectan específicamente.

Es, por tanto, de creciente interés el estudio de la implicación del eje neuro-intestinal en relación con la obesidad. Sin duda, conllevará a entender y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para la pérdida de peso y mejorar los comportamientos alimentarios relacionados con la obesidad.

11. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado y guiado en este proceso. En primer lugar, a mi tutor Juan Vicente Sánchez Andrés, por su paciencia, sus consejos y su confianza en mi trabajo. En segundo lugar, a mis compañeros y amigos, por compartir conmigo sus experiencias, sus dudas y sus ánimos durante la elaboración de este trabajo. En tercer lugar, a mi familia, en especial a mi tío Jorge Vizcaíno García que falleció en 2023, a mi pareja, por su amor incondicional, su comprensión y su orgullo. Y, por último, a la universidad, por brindarme la oportunidad de formarme en una carrera que me encanta y me motiva. Gracias a todos por hacer posible este sueño.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1 World Health Organization. Regional Office for Europe. *WHO European Regional Obesity : Report 2022*. .
- 2 Barata Cavalcanti O, Barquera S, Baur L, Busch V, Buse K, Dietz B *et al*. Compiled by Tim Lobstein, Hannah Brinsden and Margot Neveux, with input and review from Acknowledgments. 2022www.worldobesity.org#worldobesityatlas.
- 3 Richards P, Thornberry NA, Pinto S. The gut–brain axis: Identifying new therapeutic approaches for type 2 diabetes, obesity, and related disorders. *Mol Metab*. 2021; 46. doi:10.1016/j.molmet.2021.101175.
- 4 Samhsa. SAMHSA TIP 33 Treatment for Stimulant Use Disorders.
- 5 Cai J, Tong Q. Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons. *Front Neural Circuits*. 2022; 16. doi:10.3389/fncir.2022.867053.
- 6 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124: 1–38.
- 7 Mahawar KK, Sharples AJ. Contribution of Malabsorption to Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2017; 27: 2194–2206.
- 8 Zhang Y, Ji G, Li G, Hu Y, Liu L, Jin Q *et al*. Ghrelin reductions following bariatric surgery were associated with decreased resting state activity in the hippocampus. *Int J Obes* 2019; 43: 842–851.
- 9 Lepping RJ, Bruce AS, Francisco A, Yeh HW, Martin LE, Powell JN *et al*. Resting-state brain connectivity after surgical and behavioral weight loss. *Obesity* 2015; 23: 1422–1428.
- 10 Hunt KF, Dunn JT, Le Roux CW, Reed LJ, Marsden PK, Patel AG *et al*. Differences in regional brain responses to food ingestion after Roux-en-Y gastric bypass and the role of gut peptides: A neuroimaging study. *Diabetes Care* 2016; 39: 1787–1795.
- 11 Hu Y, Ji G, Li G, Manza P, Zhang W, Wang J *et al*. Brain Connectivity, and Hormonal and Behavioral Correlates of Sustained Weight Loss in Obese Patients after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Cerebral Cortex* 2021; 31: 1284–1295.
- 12 Li G, Ji G, Hu Y, Liu L, Jin Q, Zhang W *et al*. Reduced plasma ghrelin concentrations are associated with decreased brain reactivity to food cues after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 100: 229–236.

- 13 Faulconbridge LF, Ruparel K, Loughead J, Allison KC, Hesson LA, Fabricatore AN *et al.* Changes in neural responsivity to highly palatable foods following roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, or weight stability: An fMRI study. *Obesity* 2016; 24: 1054–1060.
- 14 Bruce AS, Bruce JM, Ness AR, Lepping RJ, Malley S, Hancock L *et al.* A comparison of functional brain changes associated with surgical versus behavioral weight loss. *Obesity* 2014; 22: 337–343.
- 15 Baboumian S, Pantazatos SP, Kothari S, McGinty J, Holst J, Geliebter A. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) of Neural Responses to Visual and Auditory Food Stimuli Pre and Post Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) and Sleeve Gastrectomy (SG). *Neuroscience* 2019; 409: 290–298.
- 16 Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Prechtl CG, Sleeth ML, Daud NM *et al.* Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding. *Gut* 2014; 63: 891–902.
- 17 Heinrichs HS, Beyer F, Medawar E, Prehn K, Ordemann J, Flöel A *et al.* Effects of bariatric surgery on functional connectivity of the reward and default mode network: A pre-registered analysis. *Hum Brain Mapp* 2021; 42: 5357–5373.
- 18 Zoon HFA, de Bruijn SEM, Smeets PAM, de Graaf C, Janssen IMC, Schijns W *et al.* Altered neural responsivity to food cues in relation to food preferences, but not appetite-related hormone concentrations after RYGB-surgery. *Behavioural Brain Research* 2018; 353: 194–202.
- 19 Ochner CN, Laferrère B, Afifi L, Atalayer D, Geliebter A, Teixeira J. Neural responsivity to food cues in fasted and fed states pre and post gastric bypass surgery. *Neurosci Res* 2012; 74: 138–143.
- 20 Goldstone AP, Miras AD, Scholtz S, Jackson S, Neff KJ, Pénicaud L *et al.* Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward after gastric bypass surgery for obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; 101: 599–609.
- 21 PRISMA_Spanish. .
- 22 Stice E, Burger K, Yokum S. Caloric deprivation increases responsivity of attention and reward brain regions to intake, anticipated intake, and images of palatable foods. *Neuroimage* 2013; 67: 322–330.
- 23 Seeley WW. The salience network: A neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *Journal of Neuroscience*. 2019; 39: 9878–9882.

- 24 Barata Cavalcanti O, Barquera S, Baur L, Busch V, Buse K, Dietz B *et al.* Compiled by Tim Lobstein, Hannah Brinsden and Margot Neveux, with input and review from Acknowledgments. 2022www.worldobesity.org#worldobesityatlas.
- 25 Burdette JH, Laurienti PJ, Miron LL, Bahrami M, Simpson SL, Nicklas BJ *et al.* Functional Brain Networks: Unique Patterns with Hedonic Appetite and Confidence to Resist Eating in Older Adults with Obesity. *Obesity* 2020; 28: 2379–2388.
- 26 Martinou E, Stefanova I, Iosif E, Angelidi AM. Neurohormonal Changes in the Gut–Brain Axis and Underlying Neuroendocrine Mechanisms following Bariatric Surgery. *Int J Mol Sci.* 2022; 23. doi:10.3390/ijms23063339.
- 27 Sandoval D. Bariatric surgeries: Beyond restriction and malabsorption. *Int J Obes* 2011; 35: S45–S49.
- 28 Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, Da Silva I, Horvath B *et al.* Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9: 381–388.
- 29 Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 68: 714–726.
- 30 Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-Control in Decision-Making Involves Modulation of the vmPFC Valuation System. *Science (1979)* 2009; 324: 646–648.
- 31 Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ *et al.* PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007; 450: 106–109.
- 32 Skibicka KP, Dickson SL. Ghrelin and food reward: The story of potential underlying substrates. *Peptides (N.Y.)*. 2011; 32: 2265–2273.
- 33 Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies. .
- 34 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)* 2011; 343. doi:10.1136/bmj.d5928.

13. ANEXOS

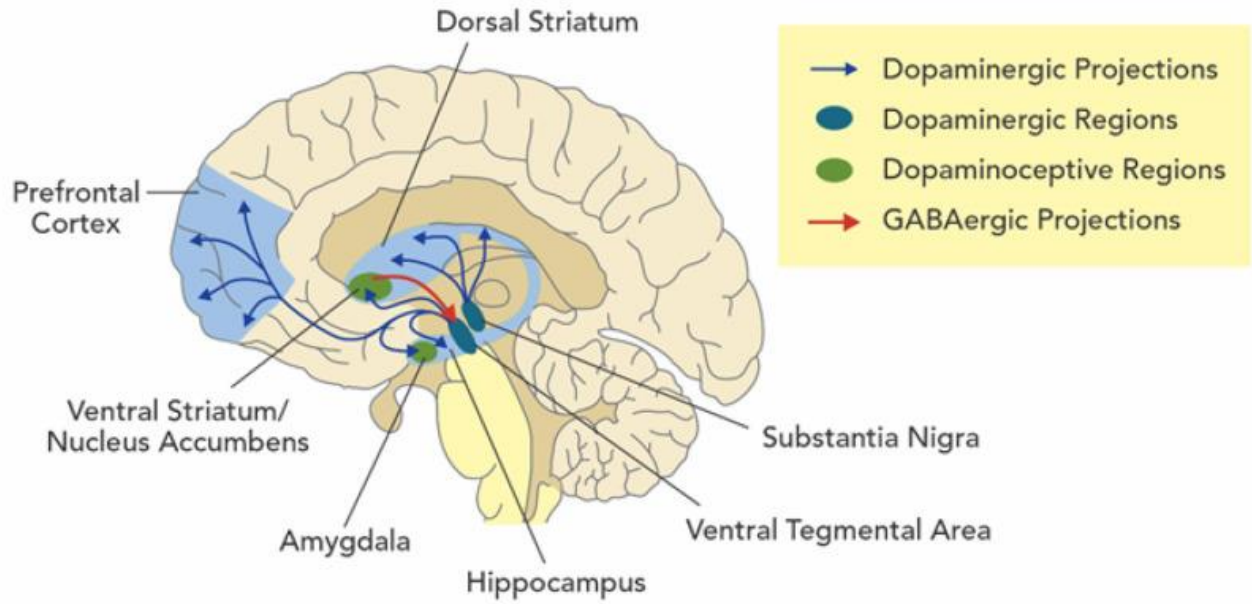


Ilustración 1 Esquema del circuito de recompensa.⁴

1 (Yi Zhang et a 2018) → 7

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito 	<i>Forty-three obese patients were recruited for LSG surgery at Xijing Gastrointestinal Hospital</i>
	Selección de cohorte no expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito 	
	Determinación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> a. Registro seguro* b. Entrevista estructurada* c. No descrito 	<i>Registros Quirúrgicos</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>Brain activity was measured bothe before and after 1-moth of surgery</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> a. Controles de estudio para la covariable más importante* b. Se controla para otras covariables* 	<i>Peripheral hormone measurement and Brain activity</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> a. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* b. Enlace de registro* c. No descrito 	<i>SPM 12 was employed to perform the voxel-wise analysis on ALFF</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si* b. No 	<i>The same MRI scans were performed 1-month post-surgery</i>
	Test estadísticos	<ul style="list-style-type: none"> a. Descrito y apropiado* b. No descrito 	<i>Paired t-tests were utilized as post-hoc in cases ANOVA indicated significant main/interaction effects</i>

2(Lepping R et al 2015) → 5

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito	Obese participants planning to undergo adjustable tas54id bqneint[...] were recruited from two surgical sites
	Selección de cohorte no expuesta	a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito	Thirteen obese diet participants [...] were recruited via advertisements, and a university-based weight management center
	Determinación de la exposición	d. Registro seguro* e. Entrevista estructurada* f. No descrito	<i>Registros Quirúrgicos</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	c. Si * d. No	<i>Resting-state functional magnetic resonance was collected 3 months after surgery</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	c. Controles de estudio para la covariable más importante* d. Se controla para otras covariables*	<i>BOLD were acquired in 43 contiguous axial slices</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	d. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* e. Enlace de registro* f. No descrito	<i>Data preprocessing and statistical analysis were conducted using Analysis of Functional NeuroImages</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	c. Si* d. No	
	Test estadísticos	c. Descrito y apropiado* d. No descrito	<i>We implemented two-way mixed effects ANOVA</i>

3 (Hunt K et al 2016) → 7

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	e. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* f. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* g. Grupo seleccionado de usuarios h. No descrito	<i>Adults were recruited from obesity and bariatric surgery clinics at King's College Hospital</i>
	Selección de cohorte no expuesta	d. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* e. Extraído de una fuente diferente f. No descrito	<i>And by e-mail advertisement to students and staff at King's College London</i>
	Determinación de la exposición	g. Registro seguro* h. Entrevista estructurada* i. No descrito	<i>Registro Quirúrgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	e. Si * f. No	
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	e. Controles de estudio para la covariable más importante* f. Se controla para otras covariables*	<i>Glucose, Insulin and Gut Peptides and PET-SCAN</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	g. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* h. Enlace de registro* i. No descrito	
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	e. Si* f. No	<i>18 +- 13 months postsurgery</i>
	Test estadísticos	e. Descrito y apropiado* f. No descrito	<i>Continuous demographic data were compared using one-way ANOVA with post hoc comparisons, ad categorical data were compared using the Fisher exact test</i>

4 Hu Y et al 2020 → 6

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	i. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* j. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* k. Grupo seleccionado de usuarios l. No descrito	
	Selección de cohorte no expuesta	g. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* h. Extraído de una fuente diferente i. No descrito	
	Determinación de la exposición	j. Registro seguro* k. Entrevista estructurada* l. No descrito	<i>Registro Quirurgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	g. Si * h. No	<i>Pre, 1month and 6 months after LSG</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	g. Controles de estudio para la covariable más importante* h. Se controla para otras covariables*	<i>Ghrelin, leptin, insulin during fasting state and Brain activity</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	j. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* k. Enlace de registro* l. No descrito	<i>All imaging data were analyzed using Statistic Parametric Mapping 12</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	g. Si* h. No	<i>6 month after</i>
	Test estadísticos	g. Descrito y apropiado* h. No descrito	<i>We assessed the effects of time on SC between ROIs using a repeated measure ANOVA</i>

6 Li G et al 2018→7

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	m. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* n. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* o. Grupo seleccionado de usuarios p. No descrito	<i>35 morbidly obese patients were recruited for laparoscopic sleeve gastrectomy at Xijing Gastrointestinal Hospital</i>
	Selección de cohorte no expuesta	j. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* k. Extraído de una fuente diferente l. No descrito	<i>Nineteen morbidly obese patients who did not receive LSG surgery were recruited as the control group</i>
	Determinación de la exposición	m. Registro seguro* n. Entrevista estructurada* o. No descrito	<i>Registro quirúrgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	i. Si * j. No	<i>Participants underwent functional magnetic resonance</i>

			<i>imaging before and 1 month after sleeve gastrectomy</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> i. Controles de estudio para la covariable más importante* j. Se controla para otras covariables* 	<i>Peripheral hormones measurement and Brain activation</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> m. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* n. Enlace de registro* o. No descrito 	<i>FCD mapping was used to compute the strength of local and global FCD</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>1 month after surgery</i>
	Adecuación de seguimiento de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> a. Seguimiento completo * b. No cumplido (20% perdidos) 	<i>Seven out of 35 could not return for follow-up MRI assessment due to long distance travel</i>

7(Faulconbridge L et al 2016) → 7

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito 	<i>Surgery participants were recruited from the Metabolic and Bariatric Surgery Program at University of Pennsylvania Health System</i>
	Selección de cohorte no expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito 	<i>Control participants [...] were recruited from advertisements in the local media</i>
	Determinación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> a. Registro seguro* b. Entrevista estructurada* c. No descrito 	<i>Registros Quirúrgicos</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>Participants were assessed within 4 weeks prior to their surgery date</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> a. Controles de estudio para la covariable más importante* b. Se controla para otras covariables* 	<i>BOLD response and mean ghrelin were measured to study the evaluate concurrent changes</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> a. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* b. Enlace de registro* c. No descrito 	<i>Holm's procedure was used to adjust for multiple comparisons and to identify significant differences</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si* b. No 	<i>Participants underwent fMRI before and 6 months after surgery</i>
	Test estadísticos	<ul style="list-style-type: none"> a. Descrito y apropiado* b. No descrito 	<i>We implemented two-way mixed effects ANOVA</i>

9 (Bruce A et al 2014) → 5

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito 	<i>15 pre-surgical participants were identified at two surgical sites in the Kansa City area</i>
	Selección de cohorte no expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito 	<i>16 diets participants were selected from a larger behavioral weight-loss intervention study that recruited using advertisements placed in local news outlets, broadcast emails, and a university-based</i>
	Determinación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> a. Registro seguro* b. Entrevista estructurada* c. No descrito 	<i>Registro quirúrgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>fMRI scans were conducted before, and 12 weeks after surgery</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> a. Controles de estudio para la covariable más importante* b. Se controla para otras covariables* 	<i>Whole brain Statistical Analyses</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> a. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* b. Enlace de registro* c. No descrito 	<i>Activation maps were generated using statistical parametric methods and random effects in Brain Voyager QX</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si* b. No 	<i>fMRI scans were conducted before, and 12 weeks after surgery</i>
	Adecuación de seguimiento de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> a. Seguimiento completo * b. No descrito 	

11 (Baboumian et al 1019)→ 9

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito 	<i>Participants were recruited from the Center for Weight Loss surgery at a large, university-affiliated hospital in New York City</i>
	Selección de cohorte no expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito 	<i>Subjects for the control groups were recruited by advertising from the local community</i>
	Determinación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> p. Registro seguro* q. Entrevista estructurada* r. No descrito 	<i>Registro quirúrgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>The initial scan was about 30 days before the intervention began</i>

COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> a. Controles de estudio para la covariable más importante* b. Se controla para otras covariables* 	<i>GLP-1 and Brain activity</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> a. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* b. Enlace de registro c. No descrito 	<i>Functional data were analyzed with SPM8</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si* b. No 	<i>fMRI scans were conducted before, and 12 weeks after surgery</i>
	Adecuación de seguimiento de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> a. Seguimiento completo* b. No descrito 	<i>55 completed the 2 scans</i>

12 Scholtz S et al 2014→7

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito 	<i>Participants were recruited from obesity clinics and public advertisement</i>
	Selección de cohorte no expuesta	<ul style="list-style-type: none"> a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito 	<i>25 BMI-matched unoperated controls were recruited from obesity clinics and public advertisement</i>
	Determinación de la exposición	<ul style="list-style-type: none"> a. Registro seguro* b. Entrevista estructurada* c. No descrito 	<i>Registro quirurgico</i>
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>Surgical patients were recruited more than 2 months after surgery</i>
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	<ul style="list-style-type: none"> k. Controles de estudio para la covariable más importante* l. Se controla para otras covariables* 	<i>BOLD signal between surgical groups and Serial blood samples before and after scanning were collected for measurement of plasma glucose, insulin, gut hormones, and bile acids</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	<ul style="list-style-type: none"> p. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* q. Enlace de registro* r. No descrito 	<i>fMRI data processing used the fMRI Expert Analysis Tool V.5.98</i>
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	<ul style="list-style-type: none"> a. Si * b. No 	<i>2 months after surgery</i>
	Adecuación de seguimiento de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> a. Seguimiento completo* b. Los sujetos perdidos durante el seguimiento no es probable que presenten sesgos (número pequeño perdido → 0,04) c. No descrito 	<i>61 participants were eligible for a scanning visit. fMRI scans of two subjects were excluded from analysis due to excess of motion</i>

13 (Heinrichs H et al 2021)→2

	Tipo de sesgos	Items	Justificación
SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	a. Verdaderamente representativo del promedio en la comunidad* b. Un tanto representativo del promedio en la comunidad* c. Grupo seleccionado de usuarios d. No descrito	<i>Participants were recruited from the Center for Bariatric and Metabolic Surgery at the Charité University Medicine Berlin.</i>
	Selección de cohorte no expuesta	a. Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta* b. Extraído de una fuente diferente c. No descrito	<i>Participants were waiting list controls of the Center for Bariatric and Metabolic Surgery</i>
	Determinación de la exposición	s. Registro seguro* t. Entrevista estructurada* u. No descrito	
	Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	k. Si * l. No	
COMPARABILIDAD	Comparabilidad de cohorte en base al diseño o análisis para	m. Controles de estudio para la covariable más importante* n. Se controla para otras covariables*	<i>Whole brain analysis</i>
RESULTADOS	Evaluación de resultado	s. Evaluación independiente o ciega declarada en el documento* t. Enlace de registro* u. No descrito	
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	c. Si * d. No	
	Adecuación de seguimiento de cohorte	e. Seguimiento completo * No descrito	

Tabla 6 Evaluación de Sesgo por criterios NOS de cada artículo³³

Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT) TEMPLATE FOR COMPLETION

Estudio decolas	
Referencia	Goldstone et al 2016
Diseño del estudio	
<input type="checkbox"/> Ensayo aleatorizado individual de grupos paralelos <input checked="" type="checkbox"/> Ensayo aleatorizado grupal de grupos paralelos <input type="checkbox"/> Ensayo cruzado (crossover) aleatorizado individualmente (u otro ensayo emparejado)	
A los efectos de esta evaluación, las intervenciones que se comparan se definen como	
Experimental:	<input style="width: 150px;" type="text" value="Obesos Sometido a cirugía"/>
Comparador:	<input style="width: 150px;" type="text" value="No obesos"/>

Especificar qué resultado se está evaluando para determinar el riesgo de sesgo	Aumento de la actividad cerebral obesos en áreas
Especifique el resultado numérico que se está evaluando. En caso de que se presenten múltiples análisis alternativos, especifique el resultado numérico (p.ej. RR = 1,52 [IC del 95%: 0,83 a 2,77] y/o una referencia (p.ej. a un cuadro, figura o párrafo) que defina de forma única el resultado que se está evaluando.	Se evalúa las diferencias significativas después de la cirugía ($p < 0,05$)
¿El objetivo del equipo de revisión es este resultado...?	
<input checked="" type="checkbox"/> evaluar el efecto de la <i>asignación a la intervención</i> (el efecto "intención de tratar") <input type="checkbox"/> evaluar el efecto de la <i>adherencia a la intervención</i> (el efecto "por protocolo")	
Si el objetivo es evaluar el efecto de <i>adherirse a</i> la intervención, seleccione las desviaciones de la intervención prevista que deben abordarse (se debe verificar al menos una):	
<input type="checkbox"/> Ocurrencia de intervenciones no protocolarias <input type="checkbox"/> fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado <input type="checkbox"/> No adherencia a su intervención asignada por los participantes del ensayo	
¿Cuál de las siguientes fuentes se <u>obtuvo</u> para ayudar a informar la evaluación del riesgo de sesgo? (marque tantos como corresponda)	
<input type="checkbox"/> Artículo(s) de revista con los resultados del ensayo <input type="checkbox"/> Protocolo del ensayo <input type="checkbox"/> Plan de análisis estadístico (SAP) <input type="checkbox"/> Registro de juicios no comerciales (por ejemplo, registro de ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Registro de ensayos propiedad de la empresa (por ejemplo, registro de estudios clínicos de GSK) <input type="checkbox"/> "Literatura gris" (por ejemplo, tesis inéditas) <input type="checkbox"/> Resúmenes(es) de congresos sobre el ensayo <input type="checkbox"/> Documento reglamentario (por ejemplo, informe de estudio clínico, paquete de aprobación de medicamentos) <input type="checkbox"/> Aplicación de la ética de la investigación <input type="checkbox"/> Resumen de la base de datos de subvenciones (por ejemplo, NIH RePORTER o Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Comunicación personal con el investigador <input type="checkbox"/> Comunicación personal con el patrocinador	

Evaluación del riesgo de sesgo

Las respuestas subrayadas en verde son marcadores potenciales de bajo riesgo de sesgo, y las respuestas en rojo son marcadores potenciales de riesgo de sesgo. Cuando las preguntas se refieren únicamente a las publicaciones de señalización de otras preguntas, no se utiliza ningún formato.

Dominio 1a: Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
1a.1 ¿La secuencia de asignación fue aleatoria?	Y / PY / PN / N / NI
1a.2 ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los conglomerados se inscribieron y asignaron a las intervenciones?	Y / PY / PN / N / NI
1a.3 ¿Las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugirieron un problema con el proceso de aleatorización?	Y / PY / PN / N / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones

Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo que surge del proceso de aleatorización?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null /Lejos de null / Impredecible
---	--

Dominio 1b: Riesgo de sesgo derivado del momento de la identificación o el reclutamiento de los participantes en un ensayo aleatorizado grupal

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
1b.1 ¿Se identificaron y reclutaron (si correspondía) a todos los participantes individuales antes de la aleatorización de los conglomerados?	Y/PY/PN/N/NI
1b.2 Si N/PN/NI a 1b.1: ¿Es probable que la selección de participantes individuales se haya visto afectada por el conocimiento de la intervención asignada al grupo?	NA/Y/PY/PN/N/NI
1b.3 ¿Hubo desequilibrios iniciales que sugirieran una identificación o reclutamiento diferencial de participantes individuales entre los grupos de intervención?	Y/PY/PN/N/NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo que surge del momento de identificación y reclutamiento de los participantes?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null /Lejos de null / Impredecible

Dominio 2: Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (*efecto de la asignación a la intervención*)

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
2.1a ¿Los participantes sabían que estaban en un ensayo?	Y / PY / PN / N / NI
2.1b. Si Y/PY/NI a 2.1a: ¿Los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.2. ¿Los cuidadores y los pacientes que administraron las intervenciones conocieron la intervención asignada por los participantes durante el ensayo?	Y / PY / PN / N / NI
2.3. Si Y/PY/NI a 2.1 o 2.2: ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto del ensayo?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 Si Y/PY a 2.3: ¿Es probable que estas desviaciones hayan afectado el resultado?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. Si Y/PY/NI a 2.4: ¿Se equilibraron estas desviaciones de la intervención prevista entre los grupos?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación a la intervención?	Y / PY / PN / N / NI
2.7 Si N/PN/NI a 2.6: ¿Hubo potencial de un impacto sustancial (en el resultado) de la falta de análisis de los participantes en el grupo al que fueron asignados al azar?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null /Lejos de null / Impredecible

Dominio 2: Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
(efecto de la adhesión a la intervención)

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
2.1. ¿Los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. ¿Los cuidadores y los pacientes que administraron las intervenciones conocieron la intervención asignada por los participantes durante el ensayo?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. [Si procede:] Si Y/PY/NI a 2.1 o 2.2: ¿Se equilibraron las intervenciones importantes sin protocolo entre los grupos de intervención?	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. [Si procede:] ¿Hubo fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
2.5. [Si corresponde:] ¿Hubo falta de adherencia al régimen de intervención asignado que podría haber afectado los resultados de los participantes?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
2.6. Si N/PN/NI a 2,3, o Y/PY/NI a 2,4 o 2,5: ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la adhesión a la intervención?	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null / Lejos de null / Impredecible

Dominio 3: Riesgo de sesgo debido a la medición de los datos de resultado.

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
3.1a ¿Se dispuso de datos para este resultado para todos los grupos que reclutaron participantes?	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.1b ¿Se disponía de datos para este resultado para todos o casi todos los participantes dentro de los grupos?	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 Si N/PN/NI a 3.1a o 3.1b: ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la falta de datos?	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3 Si N/PN a 3.2 ¿Podría la ausencia en el resultado depender de su verdadero valor?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 Si Y/PY/NI a 3.3: ¿Es probable que la falta en el resultado dependiera de su verdadero valor?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la falta de datos de resultado?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null / Lejos de null / Impredecible

Dominio 4: Riesgo de sesgo en la medición del resultado

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
4.1 ¿Fue inadecuado el método de medición del resultado?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2 ¿La medición o la determinación del resultado podrían haber diferido entre los grupos de intervención?	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.3a Si N/PN/NI a 4.1 y 4.2: ¿Sabían los evaluadores de resultado que se estaba realizando un ensayo?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>

4.3b Si Y/PY/NI a 4. 3a: ¿Los evaluadores de resultado conocían la intervención recibida por los participantes del estudio?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 Si Y/PY/NI a 4. 3b: ¿Podría la evaluación del resultado haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 Si Y/PY/NI a 4.4: ¿Es probable que la evaluación del resultado haya estado influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo en la medición del resultado?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null / Lejos de null / Impredecible

Dominio 5: Riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado

Preguntas de señalización	Opciones de respuesta
5.1 ¿Se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado que se finalizó antes de que los datos de resultado no cegados estuvieran disponibles para el análisis?	Y / PY / PN / N / NI
¿Es probable que el resultado numérico que se está evaluando haya sido seleccionado, sobre la base de los resultados, de...	
5.2. ... ¿Múltiples mediciones de resultado elegibles (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos temporales) dentro del dominio de resultado?	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... ¿Múltiples análisis elegibles de los datos?	Y / PY / PN / N / NI
Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la selección del resultado informado?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null / Lejos de null / Impredecible

Riesgo general de sesgo

Juicio por riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección general prevista del sesgo para este resultado?	NA / Favorece experimental / Favorece el comparador / Hacia null / Lejos de null / Impredecible

Tabla 7 Evaluación de sesgo según Rob 2-CRT³⁴