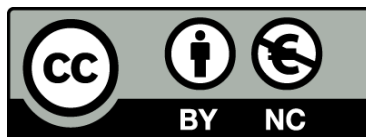




UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

**Tratamiento endoscópico de la obesidad:
Técnica POSE utilizando la plataforma endoscópica
sin incisiones (IOP). Estudio piloto prospectivo:
Eficacia clínica y repercusión fisiológica**

Jorge Carlos Espinós Pérez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 3.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 3.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0. Spain License**.

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS

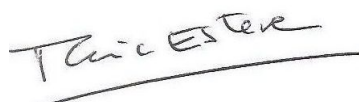
Maria Esteve Comas, Doctora en Medicina y Cirugía, jefa del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Mutua de Terrassa y profesora asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

Certifica

Que la memoria titulada " **Tratamiento endoscópico de la obesidad: Técnica POSE utilizando la plataforma endoscópica sin incisiones (IOP). Estudio piloto prospectivo: Eficacia clínica y repercusión fisiológica**" presentada por **Jorge Carlos Espinós Pérez** para optar al grado de Doctor en Medicina se ha realizado bajo mi dirección. Una vez finalizada, se autoriza su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia a los efectos oportunos, se firma la presenta a

Terrassa , 17 de Noviembre de 2015



Dra. Maria Esteve Comas



TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**TRATAMIENTO ENDOSCOPICO DE LA OBESIDAD:
TÉCNICA POSE UTILIZANDO LA PLATAFORMA
ENDOSCÓPICA SIN INCISIONES (IOP).
ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO: EFICACIA CLÍNICA
Y REPERCUSIÓN FISIOLÓGICA**

**Tesis doctoral presentada por Jorge Carlos Espinós Pérez
para optar al grado de DOCTOR en MEDICINA.**

Doctorando: JORGE CARLOS ESPINÓS PÉREZ

Servicio Aparato Digestivo

Hospital Universitario Mutua de Terrassa.

Directora: Dra. MARIA ESTEVE COMAS

Linea de investigación: Hígado, sistema digestivo y metabolismo.

A Elena

A mi padre

A Jorge, Ignacio y Alberto

*Mi agradecimiento a la Dra. Maria Esteve Comas
por llevar a cabo la dirección de esta Tesis.
Sin su interés, amistad y estímulo este trabajo no
hubiera llegado a término.*

Este trabajo ha sido realizado en la Unidad de Endoscopia del Centro Médico Teknon de Barcelona.

Deseo expresar mi agradecimiento muy especialmente a los doctores Jesús Turró Homedes y Román Turró Arau por su amistad, entusiasmo y apoyo incondicional durante todos estos años de vida profesional conjunta. También a todos y cada uno de los miembros de esta Unidad por su trabajo y colaboración.

Mi más sincero reconocimiento a James White, Vice Presidente del Departamento Médico de la compañía estadounidense USGI Medical por su confianza en nuestra experiencia en el campo de la Endoscopia Bariátrica, haciéndonos partícipes de la utilización y desarrollo de la plataforma endoscópica IOP. Así como a John Cox, Scott Moonly, Adam Hattan, Mike Thomas y Doug Pollock, todos ellos también miembros de USGI con los que hemos mantenido estrecho contacto durante los cuatro años en los que se han llevado a cabo los estudios que conforman esta tesis.

Asimismo agradezco a todo el personal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Mutua de Terrassa su interés y cooperación.

PRESENTACIÓN TESIS

Esta Tesis es el resultado de muchos años de experiencia en el campo de la endoscopia terapéutica y una especial sensibilización e interés en la endoscopia bariátrica como tratamiento de la obesidad.

Está estructurada siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones aprobado por el Consejo del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Los estudios presentados son la primera publicación sobre resultados preliminares de la técnica POSE en el tratamiento de la obesidad y un estudio sobre sus mecanismos fisiológicos, ambas publicadas en "Obesity Surgery", que ocupa el puesto 23 sobre 375 revistas quirúrgicas, con un *impact factor* de 7,494.

ÍNDICE:	1
I. INTRODUCCIÓN	
I.1.- OBESIDAD	3
I.1.1. Definición	4
I.1.2. Clasificación.	5
I.1.3. Efectos en la salud.	6
I.1.4. Calidad y esperanza de vida; costes.	8
I.1.5. Incidencia.	10
I.1.6. Causas.	13
I.2.- TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	16
I.2.1.- Cambio de hábitos; dieta y ejercicio.	16
I.2.2.- Tratamiento Médico – Farmacológico.	17
I.2.3.- Cirugía Bariátrica	19
I.2.3.1 Técnicas restrictivas.	20
I.2.3.2. Técnicas malabsortivas o mixtas.	23
I.3.- OTROS TRATAMIENTOS; JUSTIFICACIÓN	28
I.4. – TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO; ENDOSCOPIA BARIATRICA	33
I.4.1.- Balón intragástrico.	33
I.4.2.- Gastroplastia endoscópica.	37
I.4.3.- Endobarrier	40
I.4.4.- Técnica aspirativa	42
I.4.5.- Inyección de Toxina Botulínica.	43

I.- INTRODUCCIÓN

I.1.- OBESIDAD

¿Podemos considerar la OBESIDAD como la pandemia del siglo XXI?

Sin duda la obesidad es uno de los mayores problemas de salud actuales, y no sólo en los países desarrollados, sino también en los países en vía de desarrollo.

Si bien el sobrepeso y la obesidad, tiempo atrás, eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos.

En los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos bajos y medianos) el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados (1).

Dadas las connotaciones que la obesidad y sus complicaciones comportan en esperanza y calidad de vida, así como lo que esto supone en gasto médico, ya sea por parte de la Sanidad de los diferentes países, o de los mismos pacientes obesos; nos encontramos ante un problema de salud de gran magnitud para el que no existe en la actualidad un tratamiento o medida de prevención eficaz.

Este hecho explica sobradamente los múltiples tratamientos médicos, quirúrgicos, endoscópicos, o alternativos que han ido apareciendo de forma exponencial en los últimos tiempos para tratar de vencer en la lucha contra esta terrible enfermedad.

En el plano mundial, el sobrepeso y la obesidad están relacionados con un mayor número de defunciones que la insuficiencia ponderal. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la desnutrición. (Dichos países incluyen a todos los de ingresos altos y la mayoría de los países de ingresos medianos) (1).

Figura 1: Según la OMS; Nota descriptiva n° 311. (1)

Datos y cifras

- Desde 1980, la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo.
- En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.
- En 2014, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.
- La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal.
- En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.
- La obesidad puede prevenirse.

I.1.1.- DEFINICIÓN

¿Qué es la Obesidad?

No existe una definición única para la Obesidad.

La OMS la define como: “Acumulación excesiva o anormal de tejido adiposo que produce alteración de la salud” (2).

Sin embargo esta definición es difícil de aplicar en la práctica por la falta de parámetros objetivos que nos permitan determinar lo que es anormal o excesivo.

Otra posible definición sería, “La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el incremento supra-fisiológico de los depósitos grasos del organismo ligada a una constelación de patologías asociadas, tales como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipemia, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular, que finalmente determinan una disminución de la expectativa de vida” (3).

La forma más extendida de definir la obesidad se basa en el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona expresado en kilos, por el cuadrado de su talla expresada en metros (kg/m^2). Dicho índice permite estandarizar de forma sencilla, reproducible y fácil de calcular el grado de obesidad o sobrepeso de cada persona.

I.1.2.- CLASIFICACIÓN

Como se muestra en la tabla 1, los grados de sobrepeso se definen según el IMC en: Peso Normal (IMC= 18-25), Sobrepeso o Pre-obesidad (IMC= 25-30), Obesidad G-I (IMC= 30-35), Obesidad G-II (IMC= 35-39,9), Obesidad G-III u Obesidad Mórbida (IMC>39,9), Súper-obesos (IMC>50) y Súper-súper-obesos (IMC>60) (4).

Los términos “Obesidad Severa” y “Obesidad clínicamente significativa” se utilizan cada vez con más frecuencia en detrimento del término Obesidad Mórbida que podría acarrear connotaciones peyorativas.

Tabla 1. Clasificación Internacional de bajo peso, sobrepeso y obesidad en adultos según el Índice de Masa Corporal (IMC) (4)

Classification	BMI(kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Adaptada de <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. (Consultado 18 de agosto 2015).

Según la distribución de la grasa, la obesidad se denomina periférica o ginecoide cuando afecta sobre todo a depósitos subcutáneos en la parte inferior del cuerpo, principalmente en muslos y caderas; y obesidad central, androide o visceral, cuando afecta principalmente a la cavidad abdominal, ya sea a nivel visceral o subcutáneo.

Otro parámetro objetivo muy útil para medir la obesidad es la medida de la cintura. La medida de la cintura se correlaciona bien con el grado de grasa visceral, siendo así que un diámetro de más de 88 cm para las mujeres, y de 102 cm para los hombres, se asocia a un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Dicho grado de correlación entre la medida de la cintura y la grasa visceral es especialmente muy significativo entre las mujeres (5).

El tipo de distribución de la grasa es importante pues la obesidad, asociada a un aumento de la grasa visceral, muestra un mayor número de enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas.

I.1.3.- EFECTOS DE LA OBESIDAD EN LA SALUD

Problemas de salud relacionados con la obesidad y sobrepeso en adultos:

Los pacientes obesos tienen más predisposición a padecer un número importante de enfermedades crónicas que se asocian de una forma clara a una esperanza de vida más corta y una menor calidad de vida. Entre estas destaca sobre todo la asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), siendo el 80% de los diabéticos tipo 2 pacientes obesos en los que la resistencia a la insulina está directamente relacionada a la cantidad de grasa intrabdominal y esta enfermedad es uno de los principales desencadenantes de otras enfermedades como la coronariopatía, insuficiencia renal, accidentes vasculares cerebrales y posibilidad de muerte prematura. Otras comorbilidades asociadas a la obesidad son las enfermedades de las arterias coronarias, con más de 100.000 casos de insuficiencia cardíaca atribuidos a la obesidad en los EEUU al año, o el síndrome metabólico. El Síndrome Metabólico es el nombre con que se

conoce un conjunto de factores de riesgo asociados a la obesidad, que aumentan las probabilidades de sufrir enfermedad coronaria y otras enfermedades como diabetes o accidentes cerebrovasculares. Se diagnostica el síndrome metabólico si se presentan por lo menos tres de los siguientes factores de riesgo:

- Aumento de la circunferencia de la cintura. Esta situación se llama obesidad abdominal, central o visceral. El exceso de grasa en la zona de la cintura eleva más el riesgo de sufrir enfermedad de las arterias coronarias que si el exceso de grasa estuviera en otras partes del cuerpo, por ejemplo, en las caderas.
- Triglicéridos más altos de lo normal (o el hecho de estar tomando medicinas para controlar los triglicéridos altos).
- Colesterol HDL más bajo de lo normal (o el hecho de estar tomando medicinas para controlar el colesterol HDL bajo).
- Presión arterial más alta de lo normal (o el hecho de estar tomando medicinas para controlar la presión arterial alta).
- Concentración de glucosa sanguínea en ayunas más alta de lo normal (o el hecho de estar tomando medicinas para el tratamiento de la diabetes) (6-8).

Los pacientes obesos presentan también más predisposición a tener osteoartritis, cancer (colon, mama, endometrio y vesícula biliar), apnea del sueño, SAOS, Síndrome de Pickwick, etc, además de presentar problemas de autoestima con alteraciones psicológicas, depresión y dificultades para socializarse, lo que produce una clara pérdida de calidad de vida.

En los niños y adolescentes, el sobrepeso y la obesidad también ponen en peligro la salud. La diabetes de tipo 2 era antes poco común en niños en los Estados Unidos, pero un número cada vez mayor de niños está presentando esta enfermedad. Los niños con sobrepeso tienen más probabilidades de tener sobrepeso u obesidad cuando sean adultos y de correr los riesgos de salud que se mencionaron anteriormente (6-8).

I.1.4.- CALIDAD Y ESPERANZA DE VIDA; COSTES

Parece claro que los obesos tienen una esperanza de vida reducida y que requieren la utilización de recursos sanitarios con mayor frecuencia y más intensidad que las personas no obesas.

En un artículo del New England Journal of Medicine del 2005 se comenta que, por primera vez en la historia de los EEUU, puede haber en los próximos años un descenso en la esperanza de vida y esto está ligado a la epidemia de obesidad (9).

En los 15 Estados miembros de la Unión Europea, antes de la ampliación de 2004, las muertes anuales atribuibles al exceso de peso fueron aproximadamente 279.000 (el 7,7% de todas las muertes), y variaban desde un 5,8% en Francia a un 8,7% en el Reino Unido (10).

Con fines comparativos se puede decir que al menos una de cada 13 muertes anuales, producidas en la Unión Europea, probablemente está relacionada con el exceso de peso. En el caso de España, cada año son atribuibles al exceso de peso ($IMC \geq 25$) unas 28.000 muertes de adultos; es decir una de cada doce o el 8,5% de todas las muertes ocurridas (11).

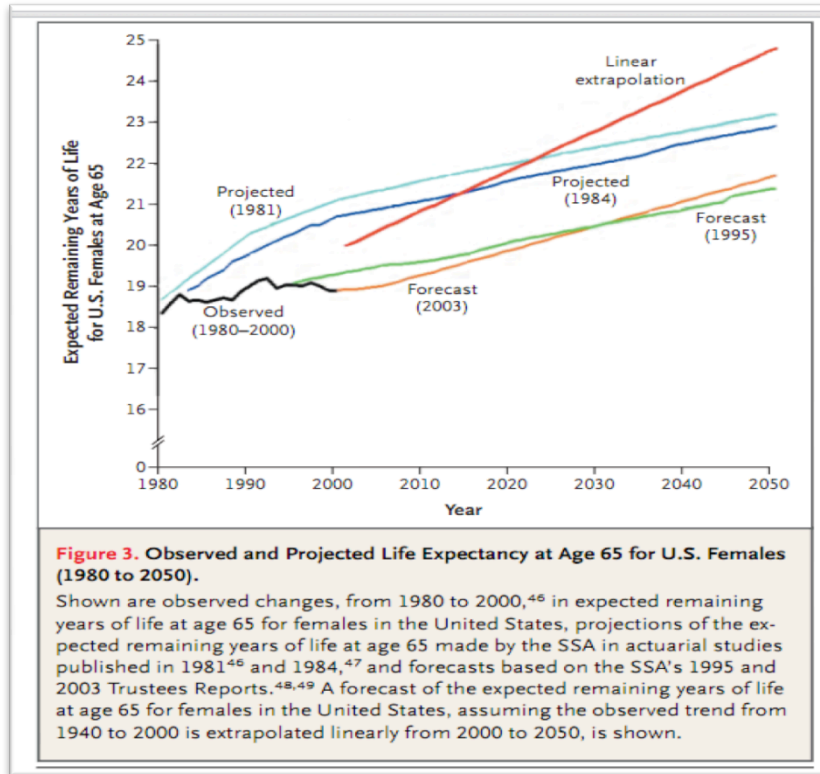
Un reflejo de la carga para la salud que representa la obesidad son los recursos empleados en la prevención primaria y secundaria, y en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la obesidad.

Desde una perspectiva macroeconómica, el país donde se ha estimado que mayores recursos sanitarios se asocian con la obesidad es Estados Unidos, con un 5,5-9,4% de su gasto sanitario (12). En otros países, como Canadá, Suiza, Nueva Zelanda, Australia, Francia y Portugal, se ha estimado que la obesidad ocasiona entre un 2 y un 3,5% de los gastos sanitarios (11).

En España, la referencia es el estudio incluido en el libro blanco «Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas», en el cual se señala que el coste de la obesidad podría suponer el equivalente al 7% del coste sanitario del Sistema Nacional de Salud español, si bien esta

cifra debería revisarse puesto que no parece congruente al compararla con las cifras estimadas en los países de nuestro entorno (13).

Figura 2. Expectativa de vida observada y esperada en mujeres americanas de 65 años de 1980 a 2050.



Adaptada de : Olshansky SJ, Passaro, D., Hershov, R et al : N Engl J Med. (9)

Un estudio fruto de la colaboración entre la Universidad de Barcelona, la Universitat Internacional de Catalunya y Badalona Serveis Assistencials analiza, durante el periodo 2004-2010, los costes médicos directos asociados a la obesidad y el sobrepeso, en comparación con los costes médicos de las personas sin sobrepeso. En concreto, la obesidad grave conlleva una media de 160 euros más de gasto por paciente y año. El coste medio de los pacientes sin exceso de peso se sitúa en 600 euros por año, con lo cual la obesidad grave se asocia con un incremento de costes del 26%. En el caso de la obesidad moderada, el incremento es del 16 % (97 euros). Finalmente, en cuanto al sobrepeso, el coste es un 8,5% superior (51 euros) (14).

El impacto de la obesidad en la economía mundial se calcula en torno a los 2 billones de dólares, equivalente al 2,8% del producto interior bruto global, según los datos del McKinsey Global Institute (15).

La gravedad del problema se sitúa a la altura del tabaquismo, la violencia armada o el terrorismo; y sus consecuencias se expanden a muchas áreas de la economía, desde los costes sanitarios (públicos o privados), pasando por la caída de la productividad y aumento del absentismo laboral, hasta un mayor consumo de alimentos y energía.

Fuera del ámbito sanitario, otro coste social importante que sin duda mejoraría, es el que viene determinado por la reducción de la productividad laboral de las personas obesas. En este sentido, se observa que éstas presentan menores tasas de participación laboral y tienen salarios más bajos que las personas con normopeso (15).

Parece obvio que reducir los niveles de sobrepeso y obesidad, o prevenir su incremento, además de suponer un beneficio considerable para la salud de la población, repercutiría positivamente en los presupuestos sanitarios.

I.1.5.- INCIDENCIA DE LA OBESIDAD

Como ya hemos mencionado la obesidad es la epidemia de siglo XXI, también se la puede calificar de pandemia, o epidemia sostenida.

Desde 1980 la obesidad se ha duplicado a nivel mundial. Según la OMS, que lleva años alertando de la expansión de la epidemia, en 2014 más de 1900 millones de adultos (≥ 18 años) tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos (1).

Estas cifras, que no hacen sino que seguir en aumento, a pesar de las campañas de la OMS, son el reflejo del cambio de hábitos alimentarios y aumento del sedentarismo producidos en los países desarrollados y que están siendo importados por los países en vías de desarrollo, donde se expande la epidemia de la obesidad.

El problema de la Obesidad en Europa, según un informe de la OMS aparecido en Mayo de este año en el Congreso Europeo de la Obesidad celebrado en Praga, presenta unas proyecciones para dentro de 15 años que pintan un panorama muy sombrío para la salud pública del continente; pues se prevé que seis de cada diez mujeres y siete de cada diez hombres estarán afectados de sobrepeso.

El informe sitúa a España entre los países donde se espera un incremento importante de estos problemas, con aproximadamente un 30% de obesidad (hombres, 36%; mujeres, 21%) y un 70% de sobrepeso (hombres, 80%; mujeres, 58%). Aumentos similares se producirán en la mayoría de países de Europa con honrosas excepciones como Holanda. La OMS se marcó el objetivo de mantener la incidencia de la obesidad en 2025 en los mismos niveles de 2010 en su plan para el control de las enfermedades no transmisibles. Los datos presentados en Praga parecen indicar que ese objetivo no se cumplirá en la región europea (16).

España se encuentra entre los países europeos con mayor incidencia de obesidad y lo que es aún más preocupante, uno de los que tiene mayor aumento de obesidad infantil (17).

En Cataluña la situación es similar, según la Encuesta de Salud de Cataluña 2014, el 48,1% de la población de 18 a 74 años tiene exceso de peso; el 33% tiene sobrepeso y el 15% tiene obesidad. Entre la población infantil, de 6 a 12 años, el 18,7% presenta sobrepeso y el 11,7% padece obesidad (18).

Tabla 2. : Incidencia de Obesidad y sobrepeso en diferentes países.

Country*	Adult Obesity (%)	Adult Overweight (%)	Combined Obese and Overweight (%)
Brazil	17.4	33.6	51.0
Bulgaria	23.7	34.5	58.2
Canada	18.4	34.1	52.5
Denmark	14.1	33.3	47.4
England	24.8	37.1	61.9
France	15.0	32.6	47.6
Germany	23.6	36.5	60.1
Italy	10.3	36.5	46.8
Mexico	32.2	39.1	71.3
Spain	22.9	39.4	62.3
United States	35.7	33.1	68.8

Adaptado de: European Association for the Study of Obesity.⁽⁶⁾ http://easo.org/wp-content/uploads/2014/05/C3_EASO_Survey_A4_Web-FINAL.pdf Consultado 8 Agosto 2015.

I.1.6.- CAUSAS DE LA OBESIDAD

La aparición de la obesidad en un individuo puede entenderse como la resultante de la interacción entre su dotación genética y las influencias ambientales, entre las cuales se encuentran el nivel de actividad física y sus elecciones alimentarias, tanto en cantidad (aporte energético) como en calidad (nutrientes y otros componentes de los alimentos).

El número de genes implicados en la regulación de la homeostasis energética y el apetito, el peso corporal y la adiposidad, con posible trascendencia en la etiología de la obesidad, es enorme. El mapa genético de la obesidad involucra al menos 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas (19).

La nutrigenética desarrolla el conocimiento científico que explica el impacto de las variaciones genéticas individuales en los requerimientos óptimos de un determinado nutriente para un determinado sujeto, frente a los principios tradicionales en nutrición basados en recomendaciones de ingesta a nivel poblacional con base epidemiológica y resumidos en conceptos como las "*Recommended Dietary Allowances*" o nivel medio diario de consumo de un nutriente, suficiente para cubrir requerimientos del 97-98% de la población sana de una determinada edad, sexo y etapa de la vida. Sin embargo nos encontramos en una etapa muy inicial de esta ciencia que en el futuro podrá regular en la infancia los hábitos alimentarios necesarios según el código genético individual para prevenir la obesidad (19).

En la fisiopatología de la obesidad intervienen también múltiples hormonas y sistemas. La ingesta calórica se regula por señales nerviosas y hormonas que se liberan en estómago, páncreas y tejido adiposo y convergen en el sistema nervioso central determinando la estimulación o supresión del apetito. Múltiples hormonas han sido identificadas formando parte de este circuito y todo ello siguiendo un control homeostático que se halla desbaratado en el paciente obeso. Los estímulos de placer inducidos por la comida en el cerebro anulan los mecanismos de *feedback*, provocando la sobreingesta (20, 21).

Repasamos las principales hormonas que participan en estos mecanismos de regulación de las sensaciones de hambre y saciedad que son las que marcan la capacidad de ingesta en cada momento (20-22).

La **Ghrelina**, conocida como hormona del hambre, se produce en las células endocrinas del fundus gástrico. Sus niveles en sangre aumentan antes de las comidas y se reducen tras la ingesta. Estimula el apetito facilitando la liberación de hormona del crecimiento y del Neuropeptido Y en el hipotálamo. Paradójicamente los obesos tiene niveles de ghrelina más bajos que los no obesos y además la curva está alterada y no disminuye tras la ingesta. La cirugía actúa directamente sobre la secreción de Ghrelina cuando se reseca o excluye el fundus gástrico.

Peptido YY. Se secreta en respuesta a la presencia de nutrientes en la luz intestinal, fundamentalmente en íleon terminal y colon. Inhibe el apetito ejerciendo un *feedback* negativo con el neuropeptido Y a nivel central; también disminuye la secreción pancreática y motilidad intestinal. Al inhibir el apetito lleva a parar la ingesta. También paradójicamente está aumentada en los obesos y como en el caso de la ghrelina no hay modificaciones tras la ingesta. La cirugía, especialmente el bypass, aumenta su secreción al hacer que los alimentos lleguen antes a íleon terminal.

Leptina. Es liberada por los adipocitos de todo el organismo y actúa a nivel central con efecto contrario a la ghrelina y neuropeptido Y. Sus niveles se adecuan a la masa total de adipocitos pero en los obesos pierde efectividad como anorexígeno.

Neuropeptido Y. Se libera en el hipotálamo y actúa potenciando el apetito estimulado por la ghrelina e inhibido por leptina y péptido YY.

El Péptido Insulinotrópico Glucosa dependiente (GIP) se produce en las células K del duodeno-yeyuno. Se libera en respuesta a la glucosa intraluminal y estimula la secreción y liberación de la insulina en las células beta-pancreáticas.

El **Péptido Similar al Glucagón tipo 1 (GLP1)** es también un estimulador de la secreción de insulina en el páncreas; inhibe la secreción de glucagón y reduce el hambre, y en consecuencia la ingesta, a nivel del sistema nervioso central. Se libera en las células L del íleon terminal y el

colon, en respuesta a la presencia de nutrientes a este nivel. Tras el *bypass* gástrico el GIP disminuye y aumenta el GLP1 mejorando la diabetes mediante una menor estimulación de las células Beta y aumento de secreción de insulina.

Péptido C. El péptido C es una cadena de aminoácidos (péptido) que forma parte de la proinsulina. La proinsulina es una proteína que al ser procesada forma la insulina. El péptido C es escindido en el procesamiento de la proinsulina a insulina por lo que no forma parte de esta última. Se mide la concentración de Péptido C en la sangre para saber si las células beta del páncreas producen insulina.

Aparte de la predisposición genética, el cambio en los factores ambientales, tanto a nivel de ejercicio como de la dieta, son fundamentales para explicar el aumento de la obesidad a nivel mundial.

La obesidad está aumentando en muchos países al mismo paso que se incrementa el suministro de energía de los alimentos. Un estudio, realizado por expertos con base en Nueva Zelanda y EE.UU., y publicado en el Boletín de la Organización Mundial de la Salud (OMS), analizó el aumento en el suministro de energía de los alimentos y la obesidad en 69 países (24 de altos ingresos, 27 de ingresos medios y 18 de bajos ingresos), revelando que tanto el peso del cuerpo como el suministro de energía de los alimentos han aumentado en 56 de estos países (81%) , entre 1971 y 2010 (23).

En 45 países (65%), el incremento de calorías disponibles era suficiente, o más que suficiente, para explicar el aumento concurrente en el peso corporal. Sabemos que hay otros factores que han cambiado a lo largo de estas décadas, como el aumento de la urbanización, la dependencia del automóvil y las ocupaciones sedentarias, que también contribuyen a la epidemia mundial de obesidad (23).

Las bebidas gaseosas, los cambios en el tipo de comida, abandonando la dieta mediterránea y yendo a la comida rápida y ya preparada, están dentro de los principales factores del aumento energético de la comida.

El sedentarismo junto a la disminución de ejercicio en la edad infantil, al cambiar los hábitos de juego por la TV y juegos sedentarios (videojuegos), influyen de forma significativa y negativa en el desarrollo de la obesidad.

I.2.- TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Dada la magnitud de la epidemia, se han desarrollado múltiples guías de consenso en el tratamiento de la obesidad por la mayoría de las sociedades médicas implicadas, directa o indirectamente, por las comorbilidades asociadas. Se han instaurado asimismo campañas institucionales para prevenir la obesidad, ya en la edad infantil, pero, hasta la fecha, los resultados no han sido los esperados y la obesidad sigue ganando terreno.

El tratamiento pasa pues, por considerar la obesidad como una enfermedad e individualizar a cada paciente, viendo lo que cada individuo necesita y está dispuesto a aportar. Las comorbilidades se han de tratar independientemente y se debe buscar un objetivo por lo que se refiere a la pérdida de peso. Una pérdida moderada de peso, entre un 5 y un 10% del peso total, comporta beneficios significativos y es suficiente para mejorar y prevenir las complicaciones de las comorbilidades; por lo que, con frecuencia, el objetivo no ha de ser lograr una pérdida de peso radical, sino lo suficiente para mejorar estas enfermedades asociadas y mejorar así, la calidad de vida del sujeto.

I.2.1. CAMBIO DE HÁBITOS; DIETA Y EJERCICIO

Se ha demostrado que una dieta hipocalórica, el realizar ejercicio aeróbico, o la conjunción de ambos, consiguen pérdidas de peso significativas, mayores del 5% (24). Sin embargo, en respuesta a la dieta baja en calorías, se desencadenan cambios compensatorios en el metabolismo energético y en la regulación del apetito que llevan a la recuperación del peso una vez acabada la fase de dieta (24). Las dietas bajas en carbohidratos y grasas son las que obtienen mejores resultados, si se asocian a ejercicio aeróbico (30 minutos de actividad moderada-severa 5 días a la semana); los resultados son mejores y las expectativas de no recuperar el peso aumentan (24, 25). Aunque se sabe que solo un porcentaje muy bajo de pacientes, especialmente en casos de obesidad tipo I, II, y mórbida, consiguen

mantener unas pérdidas de peso que casi siempre son insuficientes cuando se realiza solamente dieta y/o ejercicio, y siguen una evolución de ganancia y pérdida continua (dietas yo-yo), siendo muchas veces la recuperación de peso, superior a la pérdida previa.

I.2.2.- TRATAMIENTO MÉDICO FARMACOLÓGICO

El National Institute for Health and Care Excellence recomienda el uso de fármacos en pacientes que no alcanzan sus objetivos o quedan estancados en la pérdida de peso siguiendo cambios de hábitos (26). El uso de fármacos debe acompañarse también de dieta y cambio de hábitos y debe ser controlado antes, durante y después, por un médico especialista. Los resultados con la adición de fármacos son mejores que la dieta sola, pero si pasadas 12 semanas no se ha conseguido una pérdida del 5% del peso total, se debe abandonar, pues hay pocas probabilidades de que siga funcionando a más largo plazo (27).

Existen dos tipos fundamentales de fármacos contra la obesidad, los supresores del apetito y los inhibidores de la lipasa. Hay otros fármacos, no indicados específicamente para el tratamiento de la obesidad, que han demostrado cierto efecto reductor del peso secundario a su empleo en otras enfermedades.

Inhibidores de la lipasa.

A este grupo pertenece *Orlistat*, un fármaco que actúa en el intestino, reduciendo su capacidad para absorber la grasa de los alimentos. Esto lo hace bloqueando la enzima que metaboliza la grasa alimentaria, la lipasa intestinal, y como resultado se absorbe alrededor de un tercio menos de grasa procedente de los alimentos. Los resultados son mediocres, un metanálisis con 6.196 pacientes en estudios randomizados, muestra una pérdida de sólo un 2,3 % más del peso total que el grupo placebo (28).

Supresores del apetito.

En España solamente está autorizado un fármaco de este grupo: *Sibutramina*. Su mecanismo de acción se basa en producir una sensación de menor apetito, o de aumentar la sensación de plenitud y saciedad. Los resultados son superiores al uso del placebo, pero las pérdidas de peso son moderadas (29).

En otros países, como EEUU, también está autorizado otro fármaco de este grupo, la *Fentermina*. A este grupo también pertenecen las anfetaminas, que no se recomiendan por el potencial de abuso y dependencia, similar al de otras drogas ilegales.

En los estudios clínicos, estos fármacos han demostrado producir una pérdida de peso promedio de 2 a 10 kilogramos más que si se emplean solamente medidas no farmacológicas. Algunos pacientes tratados con estos fármacos han llegado a perder alrededor del 10% de su peso previo al tratamiento. La máxima pérdida de peso suele alcanzarse en los primeros 6 meses después de iniciar la medicación. El peso suele mantenerse o incluso aumentar durante el resto del tratamiento (28, 29).

Efectos secundarios de los fármacos.

En general los efectos secundarios de estos fármacos son leves y con frecuencia mejoran con el tratamiento continuado.

Orlistat. Suele producir dolor cólico y malestar abdominal, flatulencia, diarrea y heces oleosas. También suele reducir la absorción de las vitaminas liposolubles, por lo que puede ser necesario un suplemento vitamínico que debe tomarse dos horas antes o después del fármaco.

Sibutramina. El principal efecto secundario es el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, que deben ser controlados frecuentemente al inicio del tratamiento. Otros efectos secundarios son cefalea, sequedad de boca, estreñimiento e insomnio.

Fármacos en desarrollo. En la actualidad se están estudiando varios posibles futuros tratamientos para la obesidad. Los que se encuentran en una fase más avanzada de su desarrollo son *Rimonabant*, que actúa sobre los neurotransmisores cerebrales y el factor neurotrófico ciliar que actúa sobre las hormonas que controlan el apetito.

En Estados Unidos hay otros fármacos aprobados como la combinación *Naloxona-Bupropion* un antagonista opiáceo y un antidepresivo que actúan sobre dos áreas diferentes del sistema nervioso central y consiguen, en estudios controlados, una reducción de peso del 6 % del peso total (30) o la *Liraglutide* (Vizcoza-R) que es un fármaco antidiabético, agonista de receptores GLP-1, que ha demostrado asociarse a una pérdida significativa de peso. Se administra por vía subcutánea de forma creciente y en estudios controlados es superior al placebo, pero con pérdidas anuales de peso que sólo incrementan alrededor de 3,5 kg respecto al grupo placebo (31).

Aunque los fármacos consiguen resultados significativos frente a la dieta y/o el ejercicio, estas diferencias son mínimas y aunque pueden ser útiles en casos de sobrepeso y para reducir comorbilidades, están muy lejos de ser la solución al problema de la obesidad.

I.2.3.- CIRUGÍA BARIÁTRICA

La información publicada sobre cirugía bariátrica es enorme y excede en mucho el objetivo de la presente tesis doctoral. Desde la mitad del siglo pasado el número de citas bibliográficas en Pubmed sobre este tema es de 20.388. Se proporciona por tanto una visión general de las técnicas más utilizadas en la actualidad, con sus pros y contras.

La cirugía bariátrica está considerada el gold-estándar en el tratamiento de la obesidad (32). Asociada siempre a cambios de hábitos, está indicada en obesidad mórbida (IMC>40) y obesidad tipo II (IMC>35) con comorbilidades, aunque la tendencia es a bajar estos dinteles tanto con la presencia o no de comorbilidades.

Está demostrado que la cirugía bariátrica es la que ha conseguido mayores pérdidas de peso, superiores al 50% del exceso de peso, por lo que es en la actualidad, el tratamiento de elección en la obesidad mórbida. Además la cirugía bariátrica mejora la evolución clínica incluso la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 en obesos mórbidos, y de algunas comorbilidades como el SAOS, hipertensión arterial, dislipemias, etc. Esta demostrada una mejoría de la expectativa de vida y disminución de cáncer en mujeres obesas (33-34)

Existen en cirugía bariátrica técnicas restrictivas, técnicas malabsortivas y mixtas.

I.2.3.1.- Técnicas restrictivas

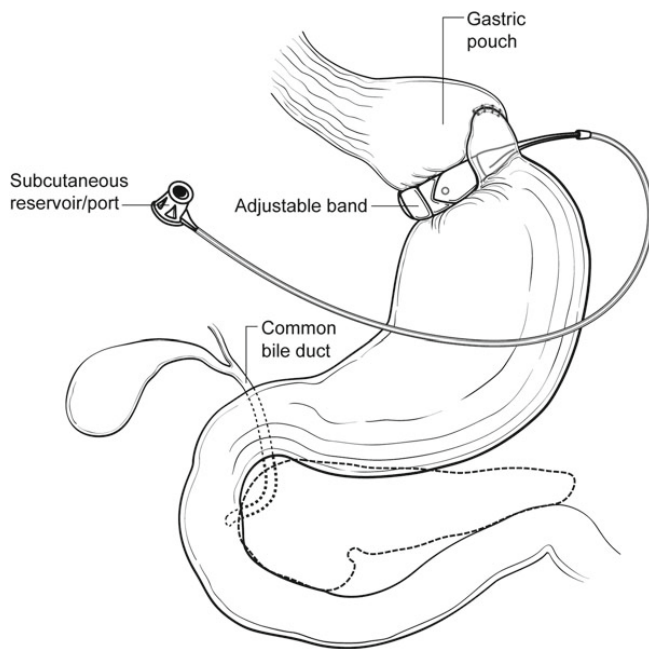
El efecto principal de las técnicas restrictivas es la reducción del volumen total de alimento ingerido.

Se crea un pequeño reservorio gástrico con salida estrecha (30-50 ml) que cuando se llena provoca sensación de plenitud temprana y frena la ingesta.

Tres técnicas utilizan este sistema: La banda gástrica; la gastroplastia vertical anillada, que secciona el estómago en el ángulo de His y coloca una anilla como neo píloro; y la gastrectomía vertical o Sleeve, donde se reseca la curvatura mayor gástrica dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor.

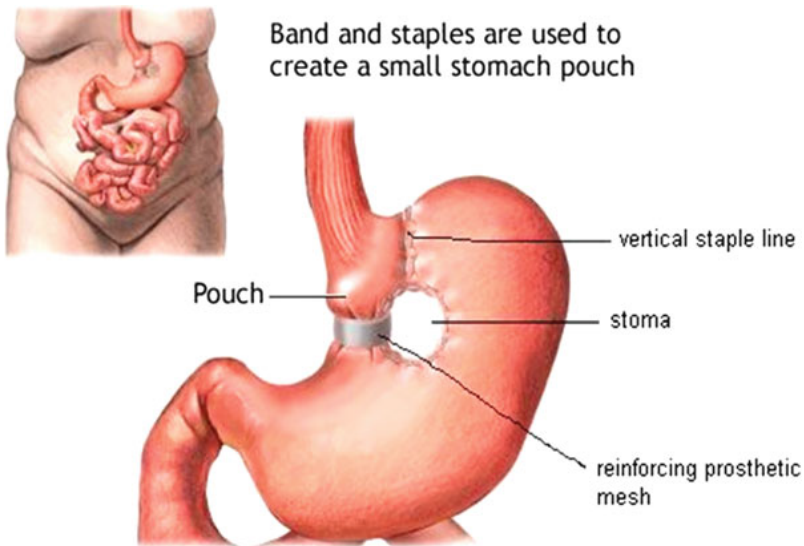
En todo caso estas técnicas deben evitar alimentos hipercalóricos y necesitan de la cooperación y entendimiento del proceso por parte del paciente que debe estar comprometido a seguir unas pautas dietéticas.

Figura 3. Banda gástrica



Dan E. Azagury and David B. Lautz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

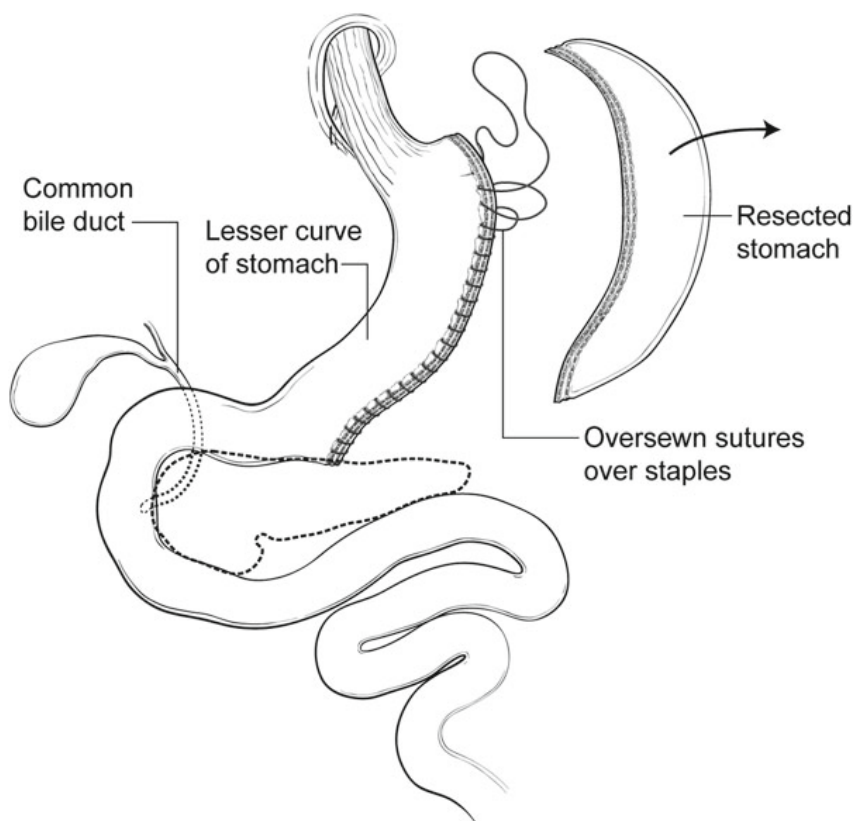
Figura 4: Gastroplastia vertical anillada



Vertical Banded Gastroplasty

Dan E. Azagury and David B. Lautz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

Figura 5: Gastrectomía vertical o Sleeve gastrectomy.



Dan E. Azagury and David B. Lautz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

Actualmente en España esta técnica casi se ha abandonado, porque los resultados, aunque muestran una pérdida de peso de hasta un 68% del porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), a los 10 años solo el 50 % de los pacientes mantienen el efecto de la banda (35) y un 30 % han precisado extracción quirúrgica de la misma (36).

La gastroplastia vertical anillada ha quedado también en desuso. Sin embargo la gastrectomía vertical, o Sleeve, o manga gástrica, es seguramente la técnica quirúrgica más utilizada. Descrita en 2003, se ideó como primer paso precediendo a la derivación biliopancreática en pacientes superobesos. Los resultados muestran un PSP del 60% el primer año pero que baja al 48,5 al tercer año (37).

Las técnicas restrictivas (gastrectomía vertical), frente a las técnicas malabsortivas, están indicadas en los pacientes con edades extremas, pacientes que requieren tratamientos farmacológicos para asegurar su absorción, pacientes con enfermedades digestivas crónicas (enf. de Crohn) o cirugía intestinal o abdominal previa con adherencias o hernias y pacientes con síndrome metabólico e IMC de 35-40 (38). La

contraindicación relativa a esta técnica es la presencia de reflujo gastroesofágico que puede aparecer o empeorar, siendo generalmente asintomático (39). También se han observado malos resultados en cuanto a pérdida de peso en mujeres mayores de 50 años, IMC > a 50, pacientes comedores de dulces (*sweet -eaters*) o que no son capaces de seguir una dieta preoperatoriamente (39). De hecho en algunos centros se plantea la realización de la gastrectomía vertical como un primer tiempo quirúrgico y según el resultado al año se indica una reintervención.

I.2.3.2.-Técnicas malabsortivas o mixtas

La más utilizada y conocida es el **Bypass gástrico en Y de Roux**.

En éste se reduce el estómago funcionante a un reservorio de 15-30 cm³ que se anastomosa a una asa en Y de Roux con un pie de asa a 50-60 cm donde se anastomosa el asa gastro-duodeno-yeyunal de unos 75-150 cm de longitud, a partir del cual el contenido biliar-pancreático se junta con el bolo alimentario.

Descrito en 1968 se ha ido modificando sobre todo tras la aparición de la laparoscopia pues el estómago se corta y se separa del pouch gástrico con lo que deja de haber fistulas gastro-gástricas.

Con esta técnica la pérdida de peso es muy rápida en el primer año, se llega al máximo en el segundo con una leve recuperación y estabilización del peso. Se consigue una pérdida del 48-75 % de PSP al año y a los 10 años se mantiene un promedio de un 50 % de PSP (40, 41)). Los resultados son mejores en pacientes con un IMC entre 40 y 50 que si es superior a 50.

El Bypass gástrico mejora espectacularmente la DM2 con una resolución de la misma en el 80 % de los casos y mejoría en el 85%, que ocurre en los primeros días independientemente de la pérdida de peso (42).

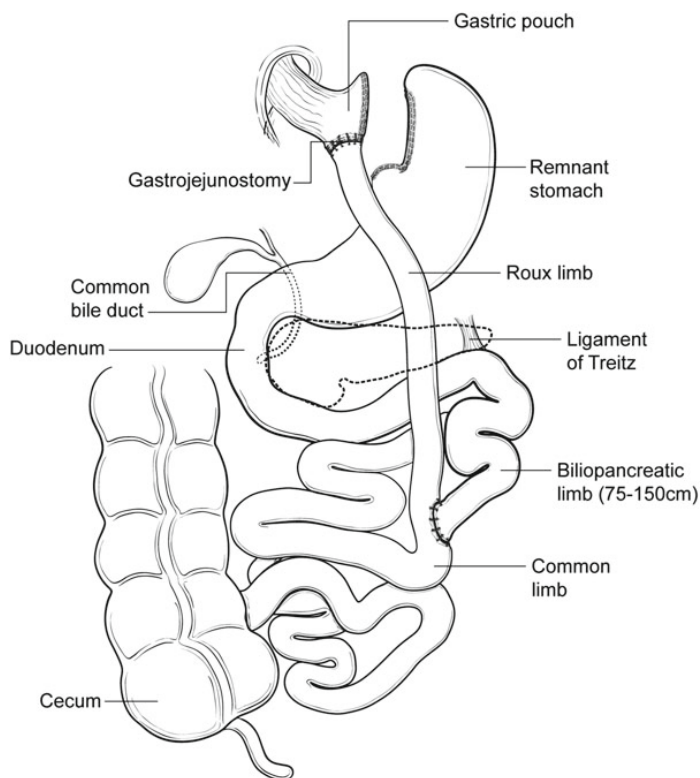
Otras comorbilidades como hipocholesterolemia, hipertriglicemia, hipertensión o apnea del sueño también mejoran en un 90% de los casos (41).

Hablando ya solo de cirugía laparoscópica esta intervención tiene una mortalidad del 0,2% y un índice de complicaciones severas del 4-6 %

siendo la fuga o fallo de sutura gastro-yeyunal la más frecuente e importante con una incidencia del 1,6 al 2,5% (43, 44).

Hasta el 35% de los pacientes operados de bypass recuperan peso a los 5-10 años de la operación. Se considera el fracaso de la intervención si no se alcanza un IMC por debajo de 35, lo que ocurre en el 25% de los casos y hasta en un 60% entre los superobesos (45-46). Todo ello comporta un descenso en la calidad de vida, reaparición de enfermedades asociadas y daño psicológico en este grupo de pacientes (47).

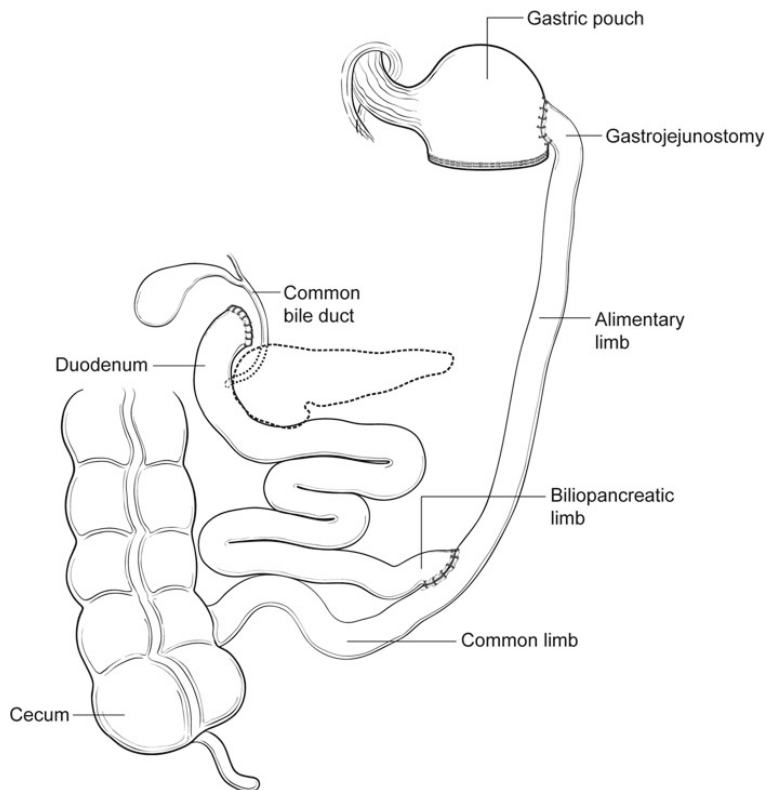
Figura 6. Bypass gástrico con anastomosis en Y de Roux.



Dan E. Azagury and David B. Lautz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

Derivación bilio-pancreática

Figura 7. Derivación biliopancreática



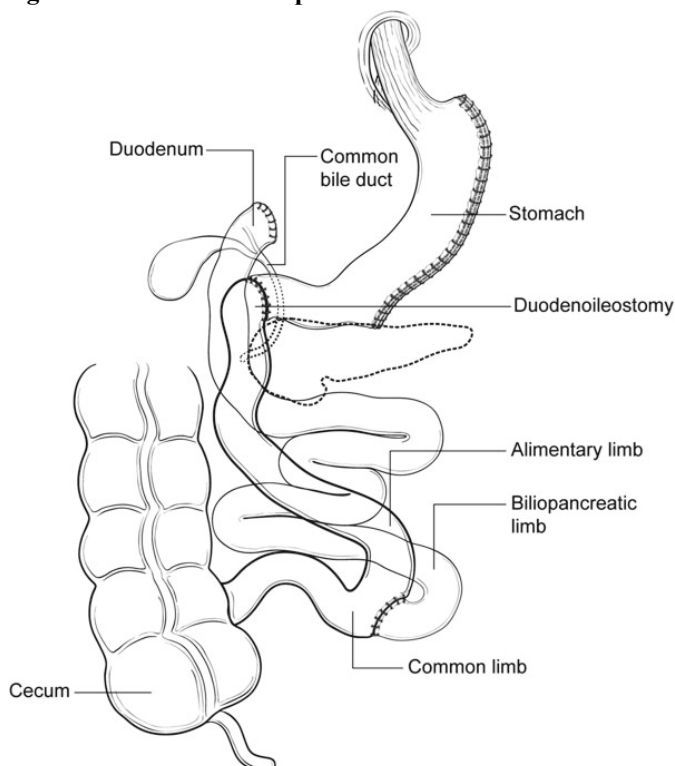
Dan E. Azagury and David B. Lutz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

Se practica una gastrectomía subtotal con anastomosis gastroyeyunal de asa desfuncionalizada que distalmente se anastomosa al asa duodeno-yeyuno-ileal a tan solo unos 60 cm de válvula ileocecal. Esta técnica más compleja quirúrgicamente, más difícil de realizar por laparoscopia consigue sin embargo los mejores resultados en cuanto a pérdida de peso.

La derivación biliopancreática con un asa común muy corta conlleva un cuadro de malabsorción que precisa aporte de vitaminas externo con riesgo de malnutrición, osteopenia y anemia, para el resto de la vida del paciente.

Una variante de la misma es el cruce-duodenal (switch) en que la resección es de gran curvatura gástrica, se preserva píloro y se realiza anastomosis duodeno-yeyunal.

Figura 8. Derivación biliopancreatica con cruce duodenal.



Dan E. Azagury and David B. Lautz. Surgical Management of Obesity: Surgical Procedures, Preoperative Evaluation, and Patient Selection. En Christopher C. Thompson. Bariatric endoscopy. Springer Science+Business Media , New York 2013. EEUU. Pag 49-65.

La derivación biliopancreática consigue un 72 % de PSP al año, alcanzando la estabilización a los 3 años con una pérdida promedio del 76% de PSP (40). La diabetes se soluciona en el 95% de los casos y mejora en el 99% ; así como las otras comorbilidades. (41) La mortalidad varía según las series entre el 0,5% y el 2% (47-9) y la morbilidad sigue una curva de aprendizaje entre el 2,7 y 1,2%(50), siendo las fistulas o fugas la complicación más frecuente. El índice de reintervención en series largas es del 5% Las complicaciones tardías en forma de malnutrición que se ven agravadas por diarrea o infecciones y precisan de cirugía para alargar el asa común ocurren hasta en el 4,7 % de los casos y 2,1% para deshacer la cirugía (48,50) y pueden poner en peligro la vida del paciente. En las series iniciales hasta el 30% de los casos presentaban malnutrición, lo que se ha ido corrigiendo con modificaciones técnicas, pero este hecho, junto con la dificultad técnica para realizar la prueba por laparoscopia hacen que sea la cirugía bariátrica menos practicada.

En la actualidad la GV y el RYGB son las técnicas más empleadas y suponen más del 90 % de las realizadas en España. Si miramos la

respuesta hormonal a dichas intervenciones vemos que en la GV al haber una resección del fundus, donde se produce la ghrelina, existe una disminución lógica de la misma que se mantiene al año (51-53) mientras en el RYGB existe una disminución inicial que se normaliza al año, pero existe una reaparición de la curva fisiológica de disminución de los niveles de ghrelina con la ingesta.(51,52). En ambas existe una clara mejoría de la homeostasis de la glucosa e insulina y una elevación postprandial de la PYY y GLP-1 (secretadas en ileon terminal-colon), que a pesar de que en el la GV existe un vaciado gástrico precoz su aparición a los 10 minutos de la ingesta induce a pensar en mecanismos neurológicos en su estimulación, producidos por los cambios quirúrgicos(53).

En conclusión las técnicas quirúrgicas muestran unos resultados claramente superiores a la utilización de fármacos o dieta y/o ejercicio pero son sumamente agresivas, mutilantes en cuanto resecan estómago y desfuncionalizan segmentos de intestino delgado, con varias anastomosis y con un riesgo de mortalidad y una morbilidad significativa a costa de una inversión tecnológica y de medios importante.

De hecho se ha creado la sociedad mundial de cirugía de la obesidad (IFSO) y sociedades nacionales (SECO en España) para intentar regular, dirigir o tutorizar el uso de dichas técnicas. Así en EEUU, según la NIH, son tributarios de cirugía bariátrica pacientes con $IMC > 40$ o $IMC > 35$ y, o problemas cardiopulmonares severos o diabetes mellitus severa o problemas relacionados con la obesidad que alteran la calidad de vida; sin embargo la FDA ha bajado el nivel a 30kg/m^2 de IMC con comorbilidades graves.

Cada sociedad nacional tiene sus recomendaciones sobre indicaciones y contraindicaciones de cada técnica así como normas de acreditación de centros o cirujanos para capacitarlos a realizar estas intervenciones.

Constantemente van apareciendo nuevas técnicas quirúrgicas lo que demuestra que aunque la cirugía es el mejor tratamiento para la obesidad, en la actualidad todavía no existe la técnica quirúrgica perfecta que tendría que reunir todas las condiciones de pérdida de peso sostenida con nula mortalidad y baja morbilidad, sin secuelas tardías ni necesidad de reintervenciones y con una buena calidad de vida.

I.3.-OTROS TRATAMIENTOS; JUSTIFICACIÓN

Resumiendo un poco lo hasta ahora descrito, afrontar el tratamiento de la obesidad significa enfrentarnos a una verdadera pandemia que afecta a los países civilizados o en vías de desarrollo, con un aumento preocupante de las cifras de obesidad infantil, y que comporta una mala calidad de vida por problemas de movimiento, psicológicos y/o enfermedades asociadas, así como una disminución clara de la esperanza de vida y un gran gasto por parte del gobierno y de los servicios sanitarios, al tratar de erradicar tanto la obesidad como las comorbilidades asociadas.

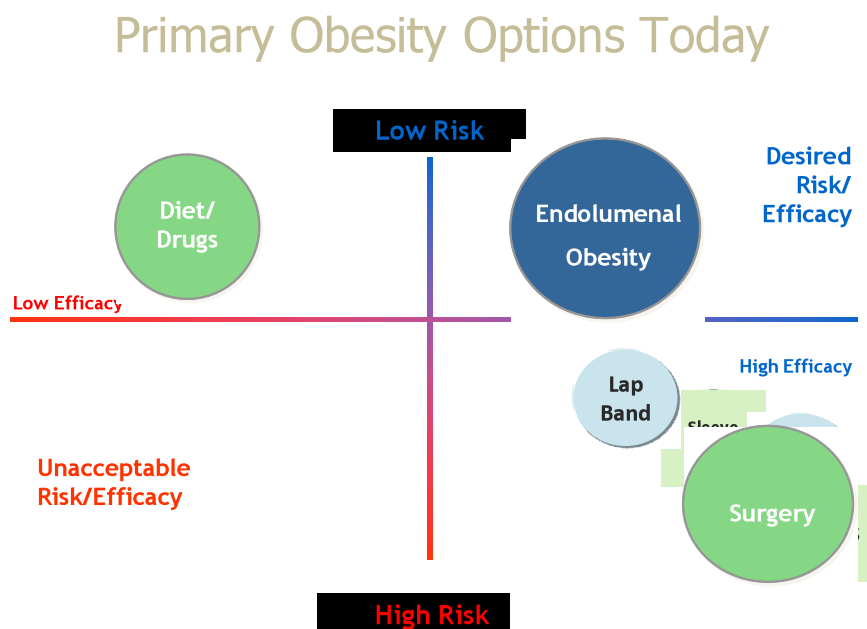
Respecto al tratamiento, nos encontramos con resultados muy pobres y poco duraderos, cuando nos referimos a los tratamientos médicos, basados en dieta y ejercicio, y con escasa mejoría si añadimos fármacos; aunque, eso sí, con niveles de seguridad altos y pocos efectos secundarios.

En el otro extremo tenemos una cirugía bariátrica, agresiva, con mortalidad y morbilidad no despreciable, elevado coste económico y limitada por las propias Sociedades o Asociaciones de Cirugía bariátrica en cuanto a pacientes candidatos y centros acreditados.

La gran pluralidad de técnicas quirúrgicas en bariatría, indica que ninguna se ha posicionado como la ideal, debido a la presencia de recaídas o tratamiento insuficiente entre las técnicas restrictivas; recuperaciones de peso de hasta en un 30% en el caso del bypass gástrico; reintervenciones necesarias por malnutrición hasta en un 3 % de pacientes tras la derivación biliopancreática; o la existencia de complicaciones hasta en un 15%.

Asimismo la imposibilidad real de practicar cirugía bariátrica a todos los candidatos por falta de recursos humanos y técnicos, es una prueba más de que la Cirugía no ha resultado ser la panacea esperada en la lucha contra la obesidad. En España se calcula que hay 270.000 posibles candidatos a cirugía pero según los datos del ministerio de Sanidad solo se operan al año un 1% de ellos. En EEUU solo 1 de cada 400 enfermos mórbidos es operado.

Figura 9. Esquema de relación entre diferentes opciones del tratamiento de la obesidad con su seguridad y resultados.



2

Cedida por Christopher C. Thompson, MD MSc .Boston, Massachusetts - Director of Therapeutic Endoscopy at Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

Existe además un colectivo todavía mayor de pacientes que sufren sobrepeso u obesidad tipo I que no son candidatos a cirugía, así como un número importante de pacientes con obesidad tipo II o III que tampoco pueden ser intervenidos quirúrgicamente ya sea por edad, patologías asociadas, por la existencia de largas listas de espera, o simplemente porque no desean someterse a una intervención.

Hay una búsqueda global en todos los campos de la medicina y una demanda por parte de los pacientes de nuevos tratamientos mínimamente invasivos, sin cicatrices, con menor tiempo de ingreso y de disminución de riesgos asociados a dichos tratamientos que puedan sustituir a la cirugía convencional y ahora a la cirugía laparoscópica.

Es por todo ello que se considera que hay un gran espacio para la búsqueda de nuevas alternativas al tratamiento de la obesidad entre las que estarían los tratamientos endoscópicos.

La “ASGE/ASMBS Task Force on Endoscopic Bariatric Therapy “ en su documento de consenso sobre la indicación, posición y utilización de técnicas de endoscopia como tratamiento de la obesidad (54), describe en que situaciones está indicada la técnica endoscópica y cuáles son los criterios que debe cumplir para poder ser aplicada.

La ventaja de las técnicas endoscópicas sobre la cirugía es la posibilidad de la realización en régimen ambulatorio; supone además una importante disminución de riesgos y costes, lo que determina que sea mejor aceptado que la cirugía por los enfermos.

Las indicaciones potenciales de la endoscopia bariátrica según la ASGE serían (54):

1.- Como tratamiento primario de la obesidad. Indicado en obesidad grados II y III.

El tratamiento endoscópico debe conseguir resultados similares a los de la cirugía, sin embargo, al tener menor porcentaje de riesgos y complicaciones, se exige únicamente un 25% de PSP para considerar la técnica como efectiva.

2.- Como tratamiento precoz para prevenir la progresión de la obesidad.

Los pacientes con obesidad grado I y II están en riesgo de aumentar su obesidad y desarrollar así patología cardiovascular y otras comorbilidades asociadas. Por lo tanto pérdidas moderadas de peso con técnicas endoscópicas repetibles estarían aceptadas en este contexto.

3.- Como tratamiento puente.

Intención de reducir el riesgo quirúrgico, tanto de cirugía bariátrica como otras intervenciones (Cirugía ortopédica, trasplantes, cirugía cardiovascular). Está demostrado que los superobesos (IMC>50, especialmente >60) y obesos con comorbilidades, tienen un riesgo y dificultad quirúrgica superior a los otros pacientes. En este caso el tratamiento endoscópico está enfocado a la pérdida del mayor peso posible en poco tiempo sin necesidad de alcanzar los valores de una cirugía, para

mejorar las condiciones en las que el paciente obeso se someterá a una intervención.

4.- Como tratamiento metabólico.

En casos de obesidad tipo I y II cuando se busca mejorar las enfermedades asociadas como el síndrome metabólico. Está demostrado que una pérdida de solo el 5% del peso total, mejora significativamente las comorbilidades en estos pacientes (55).

Tabla 3. Pérdida de peso a los 12 meses según tratamiento realizado

Intervención.	Pérdida de peso
Cambio hábitos; 24 meses. (24,26)	4kg (2–9% peso total)
Tratamiento farmacológico; 12 meses. (27,28).	3–5kg (2–9% peso total)
Banda gástrica; 12 meses. (36)	47.5% Exceso peso
Gastroplastia; 12 meses.(37-39)	68% Exceso peso
<i>Bypass</i> gástrico con Y de roux; 12 meses.	62% Exceso de peso

En conclusión la "Task Force " recomienda que la endoscopia bariátrica, como tratamiento primario, debe conseguir un PSP al año del 25 %, debe tener un índice de complicaciones menor que las descritas para la técnica de cirugía bariátrica más segura, que es la banda ajustable gástrica, y debe lograr que los resultados perduren como mínimo un año, si la técnica se puede repetir, y 5 años si sólo se puede practicar una vez.

Como tratamiento precoz, de puente, o como tratamiento metabólico, la pérdida de peso esperada tras la endoscopia bariátrica es del 5% del peso total o hasta la desaparición o mejoría de las enfermedades metabólicas asociadas. Asimismo debe comportar siempre un riesgo mínimo, ser de efecto rápido, y no alterar la anatomía en cuanto a contraindicar una cirugía posterior.

Tabla 4. Objetivos de las técnicas de endoscopia bariátrica.

	Perdida de peso	seguridad	eficacia	durabilidad	anatomía
Tratamiento primario	+	+++	++	++	-
Puente	+ / ++	++	+	+	-
Enf. Metabólica	+	++	++	++	+
Tto. primario	+++	+	+++	++ /+++	+

Modificada de ASGE/ASMB Task Force on Endoscopic Bariatric Therapy, Ginsberg GG, Chand B, Cote GA, et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2011 Nov;74(5):943-53

En resumen, existe un amplio espectro de pacientes candidatos al tratamiento por endoscopia bariátrica, que incluiría todos los casos de sobrepeso, obesidad tipo I y tipo II sin metabolopatías, así como obesos tipo III en casos de puente a cirugía o para mejorar sus enfermedades metabólicas asociadas, siempre y cuando dicho tratamiento endoscópico reuniese las condiciones de seguridad y resultados propuestos.

Dadas las posibilidades de intervención que ofrece la endoscopia tampoco hay que descartar que se consiga un tratamiento endoscópico con resultados similares o incluso superiores a los de la cirugía, en cuyo caso creemos que por agresividad, coste y aceptación por parte del enfermo, la Endoscopia Bariátrica sería el tratamiento de elección en casos de obesidad tipo III o tipo II con enfermedades metabólicas asociadas.

Bajo mi punto de vista, esto justifica sobradamente el que de forma controlada y bajo el amparo de los comités de ética y de investigación de los diversos centros, se vayan probando e incorporando nuevas técnicas endoscópicas que traten de emular los efectos de la cirugía.

I.4.- TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO; ENDOSCOPIA BARIÁTRICA

En la actualidad existen, siguiendo el modelo quirúrgico, técnicas endoscópicas restrictivas (la mayoría) y malabsortivas. Varias técnicas han sido abandonadas tras presentar únicamente las series iniciales, ya sea por malos resultados, por su complejidad o por presentar numerosas complicaciones. A continuación se describen solamente de las técnicas actualmente en uso o en fase de investigación.

I.4.1.- BALÓN INTRAGÁSTRICO

Entre las técnicas restrictivas están los dispositivos ocupantes de espacio, como los balones intragástricos, que disminuyen la capacidad de la ingesta y aumentan el efecto de saciedad logrando así una pérdida de peso.

A finales de los años ochenta del siglo pasado, existe ya el antecedente del balón de Garren-Edwards, que se abandonó por malos resultados y alta tasa de migración. En 1999 aparece el primer estudio con el uso del balón de Bio-Enterics. Un balón de silicona, redondo, de fácil introducción, llenado con 500-700 cc de Suero fisiológico y que se extrae por vía endoscópica, transcurridos 6 meses de su colocación (56). Este balón, conocido ahora con el nombre de Balón Orbera (Apollo Endosurgery, Austin, Tx, USA) y en agosto del 2015 ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad en los EEUU.

El uso del balón intragástrico debe ir acompañado siempre de un cambio de hábitos de dieta y ejercicio, para poder mantener la pérdida de peso conseguida una vez retirado el balón a los 6 meses. En casos de IMC altos en los que no se consigue suficiente pérdida ponderal en 6 meses, pero el efecto del balón se mantiene y se sigue perdiendo peso, se puede colocar un segundo balón en el momento de retirar el primero y prolongar el tratamiento durante 1 año (57).

El balón intragástrico está indicado como tratamiento primario en casos de IMC bajo pero con comorbilidades asociadas; en casos de IMC alto sin comorbilidades; y cuando la intervención quirúrgica está contraindicada o el paciente se niega a someterse a cirugía. Asimismo también está indicado como tratamiento puente previo a la cirugía; como prueba para ver si un proceso quirúrgico restrictivo será efectivo; o para discernir entre los “*sweet eaters*”, si es mejor utilizar una técnica malabsortiva.

Figura 10 : Balón intragástrico, antes “Bio Enterics” ahora Orbera. Imagen cedida por Apollo.



Balón Orbera

Los resultados en nuestras series, utilizando el balón Orbera, son de una pérdida promedio de 18-22 Kg, con un 50% de PSP (series no publicadas), y los meta análisis y series largas dan una pérdida promedio de peso del 32 y 33,9% de PSP, a los 6 meses, respectivamente (57-62). Asimismo se acompaña de una mejoría o resolución de las comorbilidades en el 88% de los casos. (59)

La complicación más frecuente que puede aparecer, de forma precoz o tardía, y hasta en un 2,5 % de los casos, es la necesidad de extracción del balón por intolerancia y vómitos de repetición (61). Otras posibles complicaciones son la perforación gástrica, que prácticamente sólo ha ocurrido en casos de pacientes con cirugía gástrica previa, y por lo tanto la convierten en contraindicación absoluta a la colocación de un balón (56).

También se halla descrita como complicación, la rotura del balón con migración y obstrucción intestinal (58), sin embargo, en la experiencia del candidato al doctorado, con una experiencia en colocación de más de 1000 balones en clínica Teknon y en Hospital Universitari Mutua de Terrassa, nunca se ha producido esta complicación (Comunicación personal no publicada)

Al retirar el balón, la mayor parte de los pacientes recuperan parte o todo el peso perdido, 40 % al primer año quedando, a los 2,5 años, un 25 % de pacientes que mantiene la pérdida de peso (61).

En consecuencia se considera que el balón es una buena técnica para perder peso, pero no un buen tratamiento para la obesidad a largo plazo; Sin embargo, visto con una perspectiva más optimista, los resultados muestran que un tercio de los pacientes tratados mantienen la pérdida de peso y el 80% de éstos han mejorado o curado sus enfermedades asociadas, además de no progresar a grados más altos de obesidad. Así pues deben realizarse estudios que permitan identificar que subgrupo de pacientes responde bien al tratamiento, para limitar a ellos el uso del balón.

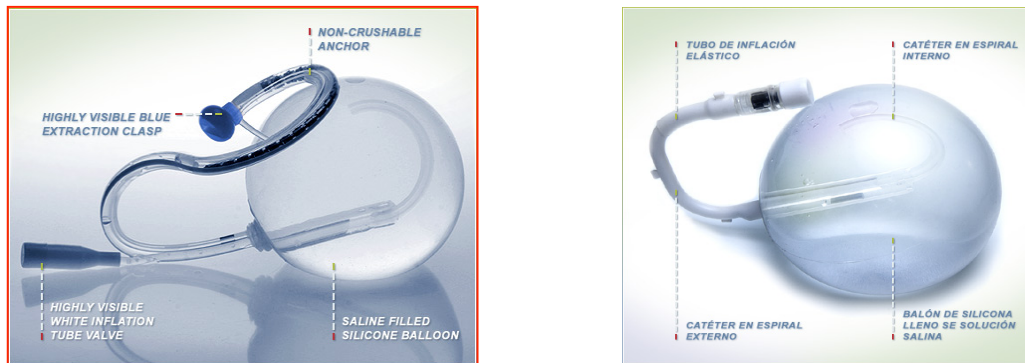
Después del balón Orbera, (anteriormente de Bio-enterics), han aparecido varios tipos diferentes de balones:

| **Balón Heliosphere Bag** (*Helioscopie Medical Implants*, Vienne, France), que se rellena de 600-800 cc de aire.

El **Balón Intragástrico Ajustable Spatz** (Spatz FGIA, Inc., NY, USA) con 3 componentes principales:

- El balón: esférico y de silicona.
- Un ancla: recubierta de silicona y con una cadena interna, para facilitar la implantación y extracción y evitar la migración.
- Un tubo de llenado: de silicona, retráctil y alargable que se atrapa por vía endoscópica y se extrae hasta salir por la boca y que permite modificar el volumen de líquido del balón Spatz que permanece un año en el estómago y se puede ir regulando-cambiando el volumen de suero. Usa entre 500 y 700 cc de suero fisiológico.

Figura 11. Balón ajustable Spatz. Balón lleno suero fisiológico con ancla en pig-tail y valvula de rellenado. Primer prototipo y balón actual.



Modificado de <http://www.spatzmedical.com/es/howitworks.html>. Consultado Septiembre 2015

El "**Obalon**" (*Obalon Therapeutics*, San Diego, USA): balón ingerible, que se rellena de óxido nítrico y se pueden poner hasta 3 de 200 cc durante 3 meses. Se ingiere una capsula que se infla con 300 cc de óxido nítrico una vez comprobada radiológicamente su posición en estómago. Según la evolución al mes y dos meses se pueden ingerir otros balones (máximo 3) que a los 3 meses del primero deben ser retirados por vía endoscópica. No se han presentado resultados con el mismo.

El balón "**ReShape Duos Integrated Dual Balloon System**" (ReShape Medical, Inc, San Clemente, CA, USA): consiste en dos balones de 400 cc unidos. En Agosto del año 2015 ha sido aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos.

Aunque todos ellos presentan unas características diferentes y pueden tener pequeñas variaciones en las indicaciones, los resultados de ninguno son superiores a los del balón Orbera (63-66) y presentan problemas específicos como problemas en la retirada del balón *Heliosfere* por rigidez del mismo con riesgo de desgarros-rotura esofágica (63,64). Otras complicaciones son: pancreatitis y dolor abdominal con el balón *Spatz* por migración a duodeno del ancla y tubo de llenado (65,66), poca efectividad y alto precio para el balón "*Obalon*" y aparición de úlceras gástricas con el balón Duo (67).

Todas estas complicaciones están en proceso de solución tras cambios técnicos en los balones pero que hacen que el balón Orbera sea el más seguro y se mantenga como balón de referencia, en la actualidad.

Figura 12. Balón Reshape-Duo

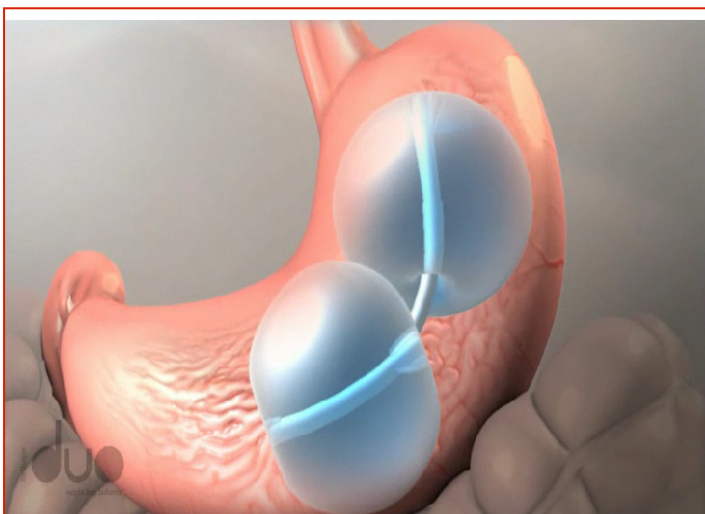


Imagen cedida por ReShape Medical, Inc, San Clemente, CA, USA

Figura 13. Capsula que se ingiere y contiene el balón ingerible Obalon con catéter de hinchado



Modificado de: <http://www.tratamientobaloningerable.com>, con permiso de terapiasde la obesidad.com

I.4.2.- GASTROPLASTIA ENDOSCÓPICA

La Gastroplastia endoscópica o *Sleeve endoscopic gastroplasty* es otra técnica de endoscopia bariátrica, que pertenece al grupo de técnicas restrictivas. Mediante el sistema “*OverStitch endoscopic suturing system*” (Apollo Endosurgery, Inc., Austin, TX, USA), que permite la realización

por vía endoscópica, de suturas transmuralas tanto en puntos sueltos como en sutura continua. Es un dispositivo que se adapta a la punta de los endoscopios de doble canal (solo los de marca Olympus) y que permite la colocación de puntos o suturas mediante el paso y recuperación de una aguja de sutura con hilo no reabsorbible y su cierre mediante una cincha. Se ha utilizado este mecanismo para el cierre de fistulas, perforaciones, reparación de *bypass* y fijación de *Stents* (68-70).

En la gastroplastia endoscópica se practica una sutura pasando cada punto por cara anterior, gran curvatura y cara posterior gástrica desde incisura hasta fundus con 6-8 suturas, realizando de 3 a 6 pases de aguja por sutura utilizada, quedando la cavidad gástrica reducida tubularmente con apariencia radiológica de una gastrectomía vertical.

Figura 14. Sistema “OverStich endoscopic suturing system” de la casa Apollo.

- a) Mango que se adapta a la empuñadura del endoscopio y desde donde se pasa la aguja y suturas.
- b) Imagen de la punta del endoscopio con el sistema montado.

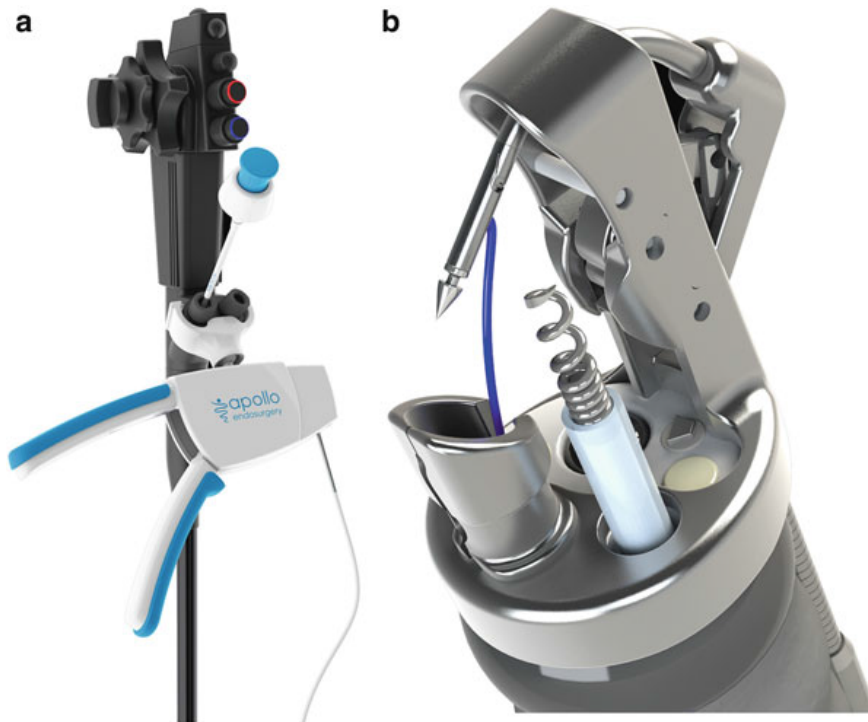


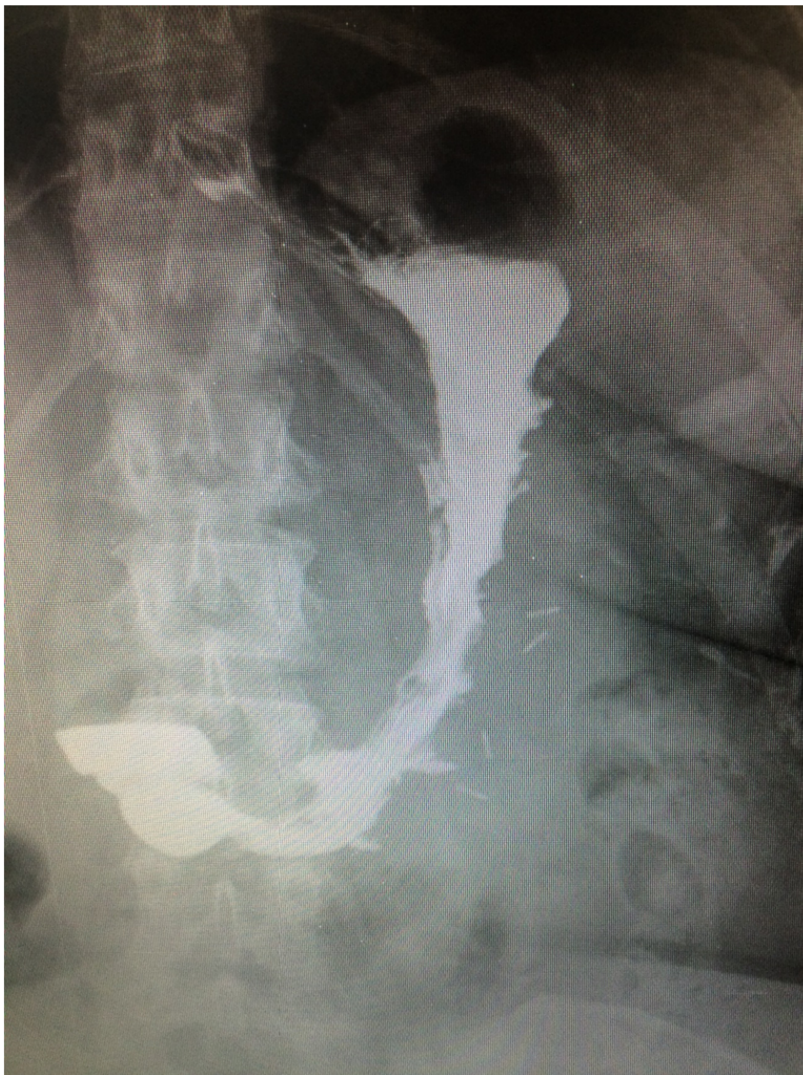
Imagen cedida por (Apollo Endosurgery, Inc., Austin, TX, USA)

Existen dos series con resultados similares: A los 6 meses presentan una pérdida del 17,8% del peso total y/o un 30% del exceso de peso, sin

complicaciones significativas (71-73); y al año muestran una pérdida del peso total del 19% con una intervención de una hora, sin ingreso, ni cicatrices (73).

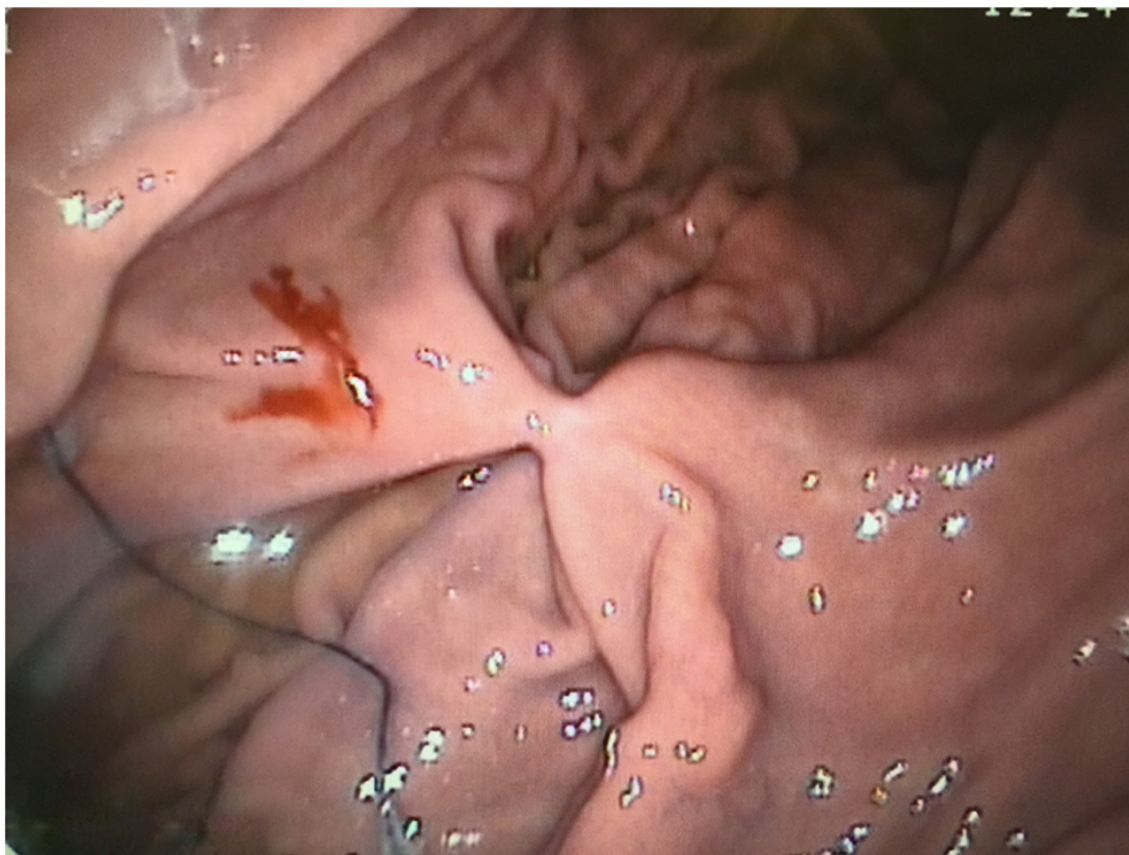
La duda de esta técnica es la durabilidad de las suturas, aunque existe evidencia de formación de puentes de fibrosis entra las mismas al año de la exploración (73).

Figura 15. Transito con bario al día siguiente de la intervención de gastroplastia endoscópica. Apréciase la disminución tubular de la luz gástrica en cuerpo y antro gástrico.



De 70.- Lopez-Nava G¹, Galvão MP, Bautista-Castaño I, Jimenez-Baños A, Fernandez-Corbelle J. Endoscopic Sleeve Gastropasty: How I Do It? Obes Surg. 2015;25(8):1534-8.

Figura 16. Sutura con sistema Apollo al año mostrando puente de fibrosis, sin embargo el resto de suturas se han soltado.



De 70.- [Lopez-Nava G¹](#), [Galvão MP](#), [Bautista-Castaño I](#), [Jimenez-Baños A](#), [Fernandez-Corbelle J](#). Endoscopic Sleeve Gastroplasty: How I Do It? [Obes Surg](#). 2015;25(8):1534-8.

I.4.3.- ENDOBARRIER

El procedimiento endoscópico del Endobarrier (GI Dynamics, Inc, Watertown, Mass, USA) es el primer dispositivo malabsortivo estrictamente endoluminal diseñado para crear un by-pass del intestino delgado proximal que, además de proporcionar pérdida de peso, podría ser una opción válida para ayudar al control de la diabetes mellitus (DM)

El Endobarrier es un revestimiento o forro intraluminal, en forma de tubo delgado, flexible y recubierto, que se ancla en el bulbo a modo de prótesis autoexpandible y se extiende por el duodeno hasta yeyuno proximal (60 cm), creando una “barrera interna” (“Endo-Barrier”) entre la comida

ingerida y las vellosidades intestinales, pudiendo tener un efecto similar al del by-pass gástrico quirúrgico.

Así, el alimento pasa a través del píloro al interior del Endobarrier y se moviliza anterogradamente por la perístasis intestinal, mientras que la bilis y los enzimas pancreáticos pasan por fuera del revestimiento y se mezclan con el alimento sólo en el yeyuno, al final del dispositivo (74). La principal indicación se establece en pacientes obesos con diabetes asociada (especialmente obesidad moderada tipo I con DM tipo 2 de difícil control glucémico). Se coloca por vía endoscópica con control radiológico. Actualmente la duración del tratamiento es de 12 meses periodo tras el cual el dispositivo se retira de nuevo por vía endoscópica (75,76).

Los objetivos son una rápida mejoría en los niveles de glucemia y HbA1c, una disminución de la dependencia de la medicación frente a la diabetes, una disminución del apetito, un incremento temporal de la sensación de saciedad postprandrial y una inmediata y continuada pérdida de peso.

Los primeros estudios realizados en obesos mórbidos confirmaron a los 3 meses, una disminución significativa del PSP con respecto al grupo control y una mejoría importante en los parámetros glucémicos, constatando que el 80% de pacientes pudieron abandonar el tratamiento farmacológico antidiabético (74-78). Otras comorbilidades como hipertensión o hiperlipemias también pueden corregirse (76). Sin embargo los efectos secundarios que en ocasiones llegan a obligar a retirar el dispositivo aparecen hasta en el 30 % de los casos (77). Ante estos problemas, siempre relacionados con los puntos de anclaje, se modificó el diseño. Así pues, con la segunda generación de *Endobarrier* se espera reducir las complicaciones globales a menos de un 5%. Aún así, las complicaciones más frecuentes siguen siendo náuseas, vómitos y epigastralgia. Otros riesgos menos frecuentes incluyen infección, traumatismo y sangrado, obstrucción de la prótesis, migración del anclaje y posibilidad de perforación, tanto en el periodo de tratamiento como durante la maniobra de extracción (74-77).

I.4.4.- TRATAMIENTO ASPIRATIVO

Este tratamiento está indicado en pacientes muy seleccionados con obesidad tipo IV con importantes comorbilidades que contraindican la cirugía, pacientes que rechazan la cirugía o como puente a la misma (ya sea por una lista de espera larga o para reducir el riesgo quirúrgico).

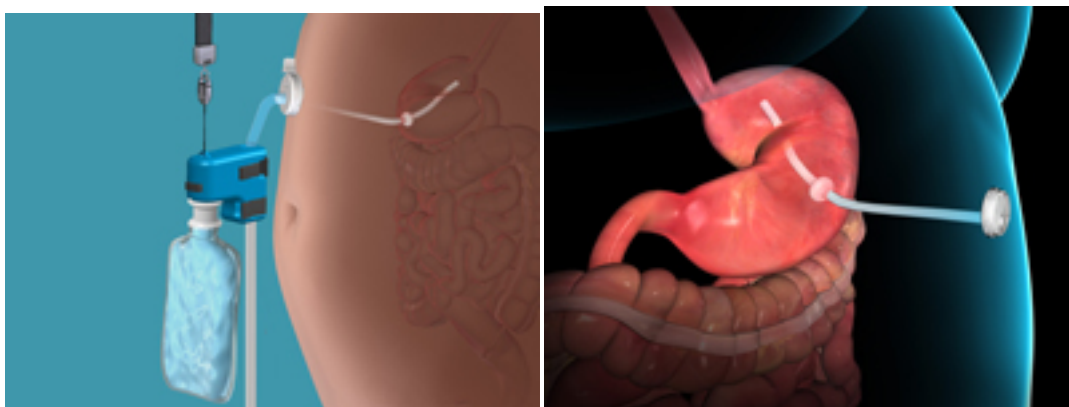
Consiste en el vaciamiento del contenido gástrico después de las comidas a través de una gastrostomía percutánea con lo que se consigue eliminar un 30% de las calorías consumidas.

El dispositivo comercializado, el *AspireAssist* (de Aspire Bariatrics, USA) es una sonda de gastrostomía con un segmento gástrico de 30 *French* multiperforado, que evita su obstrucción, y un segmento externo que se aboca a la piel donde se le conecta un puerto con una alargadera y una bomba que realiza los lavados gástricos.

El procedimiento de colocación de la sonda es rápido (unos 15 minutos), se puede realizar con sedación consciente y el paciente es dado de alta el mismo día. A los 10-14 días se coloca el puerto y se inicia su utilización.

Se ha descrito un %PSP medio de 41, 49 y 55% a los 6, 12 y 24 meses de su colocación, sin eventos adversos relevantes. (76, 77)

Figura 17: Sistema Aspire.



Imágenes cedidas por AspireAssist de Aspire Bariatrics, USA.

I.4.5.- INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

La inyección de toxina botulínica en el estómago actúa, hipotéticamente, retrasando el vaciado gástrico y disminuyendo la secreción de ghrelina.

Los primeros estudios con inyección intramuscular gástrica en ratas con disminución de la ingesta y pérdida de peso son del año 2000 (81) y fueron confirmados en el 2005 (82). Desde entonces han aparecido diversos estudios con el uso de la toxina, usando dosis diferentes (entre 100 y 500 UI) y con inyecciones sólo en antro o antro y fundus, con resultados contradictorios (82-87). La inyección en antro y fundus parece obtener mejores resultados y asociarse a enlentecimiento del vaciado gástrico (87). La limitación del uso de la toxina botulínica en caso de demostrarse realmente su utilidad, sería el corto tiempo de acción. Sin embargo, su bajo precio, en relación a técnicas quirúrgicas u otras endoscópicas, y su inocuidad, la harían un tratamiento repetible y de fácil utilización.

I.5 MÉTODO POSE

I.5.1.-PLATAFORMA ENDOSCÓPICA IOP.

En 2005 se encuentra la primera referencia de una nueva plataforma de terapéutica endoscópica, de la compañía Americana USGI Medical, (San Clemente, CA, USA) (88). Se trata de una plataforma endoscópica (IOP) (Incisionless Operating Platform,) compuesta por un sobre-tubo (Transport) con mandos, que permite su movilidad distal en las cuatro direcciones, con capacidad de retroversión y con cuatro canales o puertos. Por uno de dichos canales se pasa un endoscopio pediátrico, de 5mm de diámetro, que nos dará visión y por los otros tres se insufla CO2 y se pasa la pincería que consisten en: *G--Lix™ Tissue Grasper*, un instrumento acabado en forma de sacacorchos giratorio, que sirve para atrapar el tejido desde la muscular y tirar de él creando un pliegue; el “*g-Prox® EZ-33 Endoscopic Grasper*”, una pinza que sirve para formar el pliegue y por la que se pasa la aguja o sutura: la “*g-Cath™ EZ Delivery Catheter with Snowshoe Suture Anchors™*”, una sutura que se pasa por el G-Prox, soltando un tope en forma de ancla unido por el hilo de sutura a otra ancla que se liberan en cada lado del pliegue formado y se juntan con un sistema de presión, cinchado y corte posterior del hilo sobrante .

Dado el tamaño del G-Prox, de 3,3 cm de longitud de pinza, y la tracción realizada con el Helix, las suturas son transmurales y al contactar serosa con serosa se produce inflamación y fibrosis (89,90) y se hacen persistentes. Esta técnica se pensó inicialmente para cirugía sin orificios (91).

Esta plataforma fue aprobada por la FDA para aproximación de tejido y utilizada inicialmente para cierre de fistulas (92) y reparaciones de Bypass gástricos en casos de dilatación del reservorio gástrico y/o la anastomosis (92-95). Se realizaron 700 casos de reparación de Bypass con una reducción del reservorio y de la anastomosis del 50% , con éxito técnico en la mayoría de los casos sin complicaciones y una pérdida, a los 6 meses, del 32 % del peso recuperado antes de la re-intervención. Las endoscopias a los 12 meses mostraban la persistencia de las plicaturas (97).

Figura 18 : Plataforma endoscopica IOP. Sobretubo que muestra la entrada de los canales de trabajo, mandos de rotación y punta por donde asoma el instrumental y endoscopio pediátrico. Imagen cedida por USGI



Figura. 19. G--Lix™ Tissue Grasper y el g-Prox® EZ-33 Endoscopic Grasper en la punta del sobretubo y a la derecha el g-Prox® EZ-33 Endoscopic Grasper con mango. Imágenes cedidas por USGI



Figura 20.- Snowshoe Suture Anchors™” saliendo de g-Prox® EZ-33 Endoscopic Grasper. Imagen cedida por USGI.

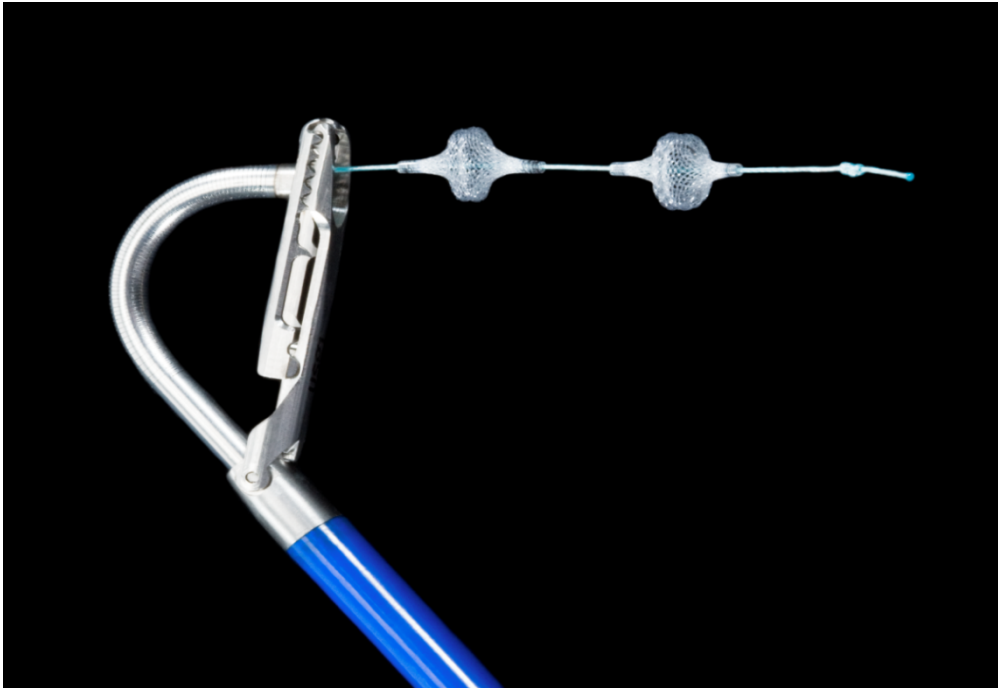


Figura 21. Pliegue con ancla distal saliendo del g-Prox® EZ-33 Endoscopic Grasper. Imagen cedida por USGI.

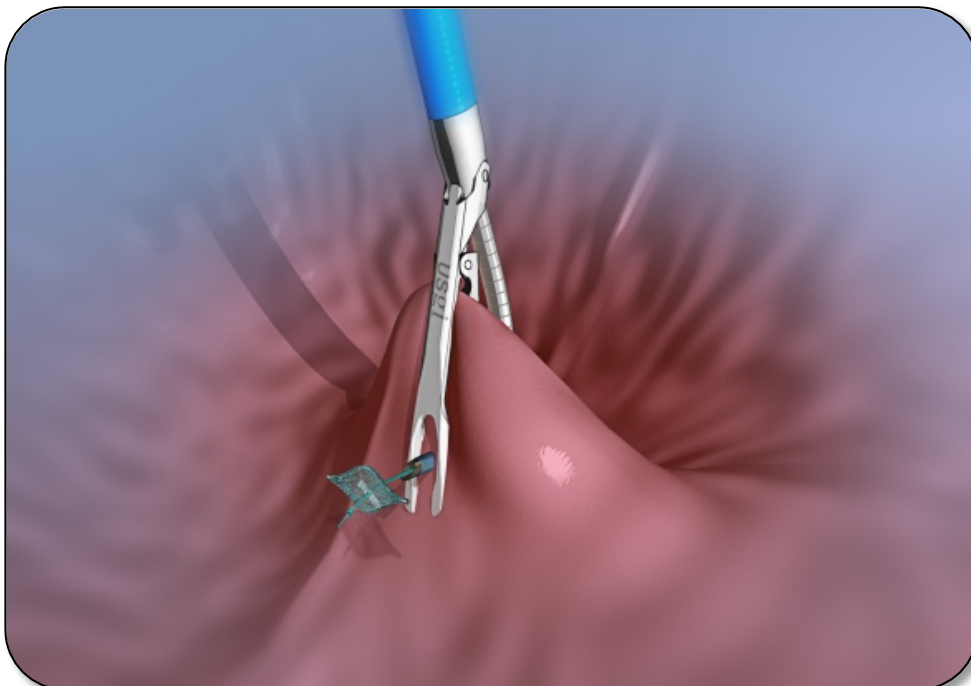
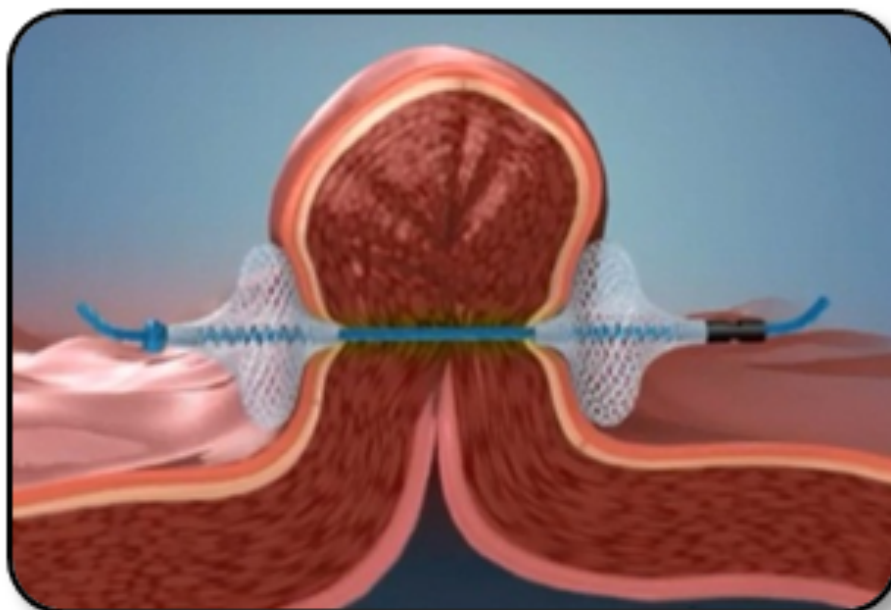


Figura 22: Plicatura con las dos anclas cinchadas y aposición serosa-serosa.
Imagen cedida por USGI.



La principal diferencia entre este tipo de suturas para crear plicaturas o unir tejidos, y las existentes previamente, como la *EndoCinch*, es el diseño de los topes. Dichos topes o *anchors*, consisten en una malla metálica, en forma de rombo, que hacen que la presión se distribuya de forma uniforme impidiendo la encarceración y liberación de la sutura (97), al mismo tiempo que logra hacer suturas transmurales al aposicionar serosa con serosa provocando fibrosis.

Los primeros estudios y series, utilizando esta técnica para la reparación del bypass gástrico en pacientes con recuperación del peso por dilatación del remanente gástrico o de la anastomosis, permitieron confirmar la durabilidad de las suturas al año y año y medio, así como la inocuidad del tratamiento al realizarse sin incisiones y no presentar complicaciones. Sin embargo el gran tamaño de la pinza *g-prox*, de 3,3 cm, complicaba el tratamiento en los pequeños remanentes gástricos del bypass por su difícil manipulación, agravada por el edema de mucosa que se producía transcurridos los primeros 20 minutos, que aun dificultaba más la realización de la técnica. Por todo ello, a pesar de unos buenos resultados en las series presentadas, se dejó de utilizar esta técnica en la reparación del bypass.

I.5.2.- TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA OBESIDAD;

MÉTODO POSE.

En el año 2011 se presentan en EEUU los primeros resultados de una serie de 37 pacientes a los que se les realiza tratamiento primario de la obesidad utilizando la plataforma IOP, mediante la formación de unas 10 plicaturas en fundus y 3 en cuerpo gástrico. Dicha técnica se conoce con el nombre de Método POSE (*Primary Obesity Surgery Endoluminal*). Todos los pacientes tenían un IMC inferior a 40 y se presuponía que el efecto de las plicaturas practicadas a nivel del fundus disminuiría en un 20 % el volumen gástrico, mientras que las plicaturas en cuerpo gástrico alterarían el peristaltismo, retrasando el vaciamiento gástrico. Los resultados mostraron una pérdida de un 40 y 41,4 % de PSP a los 6 y 12 meses respectivamente, con un 15% de pacientes que no respondieron al tratamiento. (99)

Según estos resultados, la plataforma endoscópica IOP reunía varias condiciones que la hacían atractiva para iniciar el tratamiento primario de la obesidad por vía endoscópica: Uno, la baja incidencia de complicaciones reportada; dos, no alteraba la anatomía por lo que se podrían practicar otras intervenciones posteriormente si fuese necesario; y tres, los resultados iniciales reportados también cumplían los criterios de eficiencia para iniciar un tratamiento endoscópico, como tratamiento primario de la obesidad. (54)

Con la experiencia previa del candidato y del grupo donde se ha realizado la presente tesis doctoral se consideró que esta técnica, que parece restrictiva, podía proporcionar mejores resultados y sobre todo más duraderos, que el propio balón.

Así pues, con el apoyo de la compañía americana, se presentó dicha técnica al Comité de Ensayos Clínicos y al Comité de Ética de la Clínica Teknon, planteando la posibilidad de realizar una serie piloto para evaluar su inocuidad y resultados iniciales, después de haber realizado varias prácticas con modelos, tanto *ex vivo*, como con animales vivos, y haber confirmado la transmuralidad de las plicaturas utilizadas en esta técnica. Con la aprobación de ambos comités, se inició dicha serie en febrero del

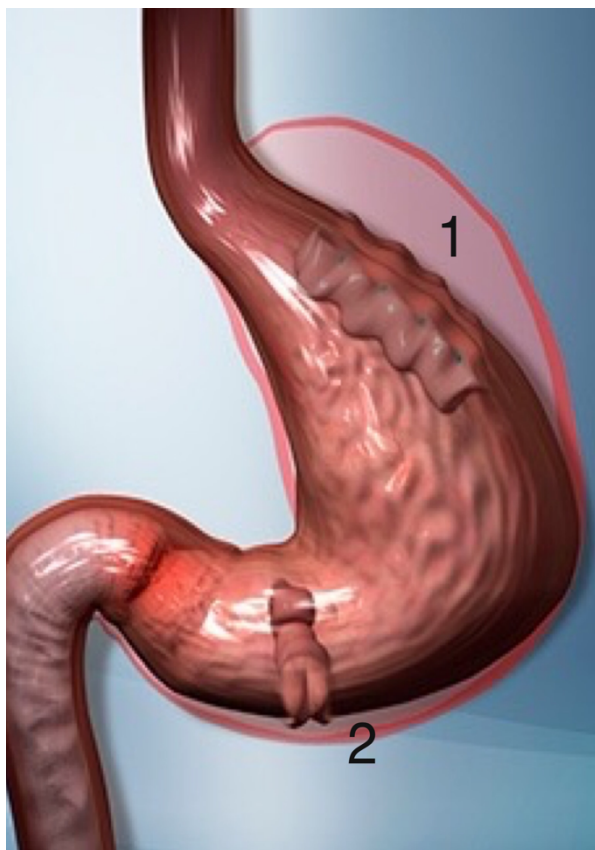
2011 eligiendo pacientes con fracasos en sus intentos de adelgazar con dieta y/o ejercicio, pero sin otras terapias previas.

Los resultados, en cuanto a tiempo operatorio, tiempo de ingreso, número de suturas, morbilidad y seguridad de la técnica, así como los resultados iniciales obtenidos a los 6 meses del tratamiento endoscópico, conforman el primer trabajo presentado en esta tesis. Siendo la primera serie publicada, a nivel mundial, con la utilización de la técnica POSE como tratamiento primario de la obesidad.

La teoría del funcionamiento de la técnica POSE se basa en la pérdida de elasticidad del fundus, provocada por las plicaturas, causando una disminución de la adaptabilidad del estomago al bolo alimenticio, que será enviado con mayor celeridad al antro, donde estimulará precozmente los mecanismos de saciedad, logrando así reducir la cantidad de comida ingerida. Dicha cantidad de comida ingerida viene a estar controlada por todo el mecanismo neurohormonal tanto gástrico como intestinal (100,101).

Las plicaturas fúndicas, limitando la distensibilidad y acomodación del fundus, aumentarán la presión intragástrica; dicho aumento de presión estimulará la respuesta neuro-hormonal que provoca sensación de saciedad y logrará así, un final precoz de la ingesta. (102,103). Al mismo tiempo, las plicaturas en cuerpo gástrico alterarán la motilidad del estómago, retrasando el vaciamiento gástrico al duodeno, y manteniendo así la sensación de plenitud y falta de apetito. (104) Este efecto sería el contrario al observado tras la gastrectomía vertical, donde se produce un aceleramiento del vaciado gástrico a líquidos (105).

Figura 22. Hipotesis del efecto de las plicaturas fúndicas y en cuerpo gástrico.
Imagen cedida por USGI.



Método POSE

1/ Invaginación del fundus:

- Decrece su capacidad funcional; no hay reservorio para la comida.
- Se acelera el tránsito al antro; efecto precoz de la sensación de saciedad (incluso durante la propia ingesta).

2/ Plicaturas distales en cuerpo gástrico:

- Alteración de la motilidad; enlentecimiento del vaciado gástrico.
- Se prolonga la sensación de saciedad; retrasa la aparición del hambre.

1/ y 2/ simultáneamente:

- Sensación de saciedad precoz y duradera.
- Retrasa la sensación de hambre.
- Reducción de la cantidad de comida ingerida; disminución del número de calorías.

Para confirmar estas hipótesis, se realizó el segundo trabajo en el que, en una serie consecutiva de 18 pacientes, se estudia el vaciamiento gástrico mediante estudio gammagráfico de una comida estándar marcada con Tecnecio, para ver si realmente había un retraso en el vaciamiento; y un test de capacidad de ingesta calórica para ver si la capacidad gástrica de ingesta calórica se había alterado con el tratamiento POSE.

Ya se ha comentado con anterioridad, que el efecto de saciedad es una respuesta a una serie de factores neurohormonales que determinan el volumen ingerido que un individuo puede aceptar antes de sentir plenitud. Para evaluar este volumen usamos el test de capacidad de ingesta calórica en el que se ingiere una bebida *Ensure*®, (Abbott Nutrition, Lake Forest, IL; 1mL=1.5 kcal) de forma regular y constante, a una dosis de 30 ml por

minuto, hasta sentir saciedad total, prueba validada y que se ha demostrado reproduce bien las respuesta a la ingesta normal (106, 107).

Para completar el estudio se realiza un estudio de hormonas que se relacionan con las sensaciones de hambre-saciedad como: insulina, ghrelina, PPY, leptina y péptico C, antes, a los 2, y 6 meses post intervención, en todos los casos antes y después de la ingesta de la comida estándar utilizada en el vaciamiento gástrico.

Los resultados de este estudio fueron presentados oralmente en los congresos de la IFSO en Estambul 2013 y en la *Digestive Disease Week* americana en Orlando 2013. Constituyen junto al seguimiento durante 18 meses de estos pacientes, y a un estudio de factores predictivos de buena respuesta a la intervención, el trabajo número 2 de esta tesis doctoral.

II.- HIPÓTESIS

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), el tratamiento endoscópico, como tratamiento primario de la obesidad, debe producir pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades médicas; con un nivel de seguridad y mortalidad comparable al de la banda gástrica, y con una efectividad similar del 40 % (mínimo 25%) de pérdida del sobrepeso (PSP). Está indicado en pacientes con obesidad tipos II y III con o sin comorbilidades (54).

En los estudios presentados en esta tesis, se sigue la hipótesis de que el método POSE, utilizando la plataforma endoscópica IOP para la colocación de plicaturas en fundus y cuerpo gástrico, reúne, en sus estudios iniciales, las condiciones necesarias para ser considerado un buen tratamiento primario de la obesidad en cuanto a seguridad y eficacia se refiere, causando asimismo escasa alteración de la anatomía.

La hipótesis de funcionamiento del método POSE se basa en conseguir, mediante la aplicación de plicaturas fúndicas, la reducción parcial del volumen del fundus, al disminuir su capacidad de acomodación o elasticidad. De esta forma se consigue acelerar el paso de los nutrientes a antro-duodeno-yeyuno, y se ponen en marcha de forma precoz, los mecanismos neuro-hormonales de sensación de saciedad, logrando así, disminuir la capacidad de ingesta.

Asimismo, la colocación de pliegues en cuerpo gástrico se realiza siguiendo la hipótesis de que dichas plicaturas alteran la motilidad gástrica, produciendo un retraso en el vaciado gástrico, que aumenta y perpetua el efecto de saciedad.

Así pues el método POSE, al conseguir un vaciado fúndico precoz y el enlentecimiento del vaciado antral, según la hipótesis propuesta, conllevará una disminución de la de ingesta calórica y la consecuente pérdida de peso.

A falta de resultados a largo plazo, que nos proporcionarán información sobre su durabilidad, se ofrecen los resultados iniciales.

III.- OBJETIVOS

Estudio 1.

1.- Comprobar la efectividad de la técnica POSE en un grupo de pacientes obesos como técnica de tratamiento primario de la obesidad. Registro de efectos adversos mayores y menores.

2.- Evaluar tiempo de intervención, éxito técnico de la misma y tiempo de recuperación o de alta.

3.- Evaluar la pérdida de peso en los pacientes intervenidos, transcurridos 6 meses, a través de varios parámetros:

* Disminución ponderal: número de kilogramos de peso perdidos

* Disminución del Índice de Masa Corporal: puntos IMC perdidos

* Porcentaje de Sobrepeso Perdido (PSP):

$(\text{peso inicial} - \text{peso actual} / \text{peso inicial} - \text{peso ideal}) \times 100$

Estudio 2.

1.-Estudio del efecto del tratamiento endoscópico POSE en la fisiopatología gastrointestinal del paciente obeso:

- a) Estudio del vaciamiento gástrico:
 - Previo a la intervención
 - Transcurridos 2 meses
 - Transcurridos 6 meses

- b) Estudio de la capacidad de ingesta calórica:
 - Previo a la intervención
 - Transcurridos 2 meses
 - Transcurridos 6 meses

2.- Estudio del efecto del tratamiento POSE en la homeostasis de la glucosa. Determinaciones en sangre de:

GLUCOSA; INSULINA.

- Previas a la intervención
- Transcurridos 2 meses
- Transcurridos 6 meses

3.- Estudio del efecto del tratamiento POSE en las hormonas reguladoras del apetito. Determinaciones en sangre de:

GHRELINA; PYY; LEPTINA; PÉPTIDO C.

- Previas a la intervención
- Transcurridos 2 meses
- Transcurridos 6 meses

4.- Estudio de la pérdida de peso obtenida por la técnica POSE a los 15 meses de la intervención.

* Disminución ponderal: número de kilogramos de peso perdidos

* Disminución del Índice de Masa Corporal: puntos IMC perdidos

* Porcentaje de Sobrepeso Perdido (PSP):

$(\text{peso inicial} - \text{peso actual} / \text{peso inicial} - \text{peso ideal}) \times 100$

5.- Análisis multivariante mediante regresión logística para determinar factores predictivos de un mejor resultado de la técnica.

IV PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON EL TEMA DE LA TESIS

IV.1.- Artículos que forman parte de la tesis.

ARTICULO 1.

Early Experience with the Incisionless Operating Platform™ (IOP) for the Treatment of Obesity. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) Procedure.

J. C. Espinós & R. Turró & A. Mata & M. Cruz & M. da Costa & V. Villa & J. N. Buchwald & J. Turró.

Obesity Surgery. 2013 Sep;23(9):1375-83

ARTICULO 2.

Gastrointestinal Physiological Changes and Their Relationship to Weight Loss Following the POSE Procedure.

J. C. Espinós¹ & R. Turró¹ & G. Moragas² & A. Bronstone³ & J. N. Buchwald³ & F. Mearin¹ & A. Mata¹ & H. Uchima¹ & J. Turró¹ & S. Delgado-Aros.

Obesity Surgery. DOI 10.1007/s11695-015-1863-8



Early Experience with the Incisionless Operating Platform™ (IOP) for the Treatment of Obesity

The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) Procedure

J. C. Espinós · R. Turró · A. Mata · M. Cruz ·
M. da Costa · V. Villa · J. N. Buchwald · J. Turró

Published online: 17 April 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract

Background We report our initial experience and 6-month outcomes in a single center using the per-oral Incisionless Operating Platform™ (IOP) (USGI Medical) to place transmural plications in the gastric fundus and distal body using specialized suture anchors (the Primary Obesity Surgery Endolumenal [POSE] procedure).

Methods A prospective observational study was undertaken with institutional Ethics Board approval in a private hospital in Barcelona, Spain. Indicated patients were WHO obesity class I–II, or III, where patients refused a surgical approach. **Results** Between February 28, 2011 and March 23, 2012, the POSE procedure was successfully performed in 45 patients: 75.6 % female; mean age 43.4±9.2 SD (range 21.0–64.0). At baseline: mean absolute weight (AW, kg), 100.8±12.9 (75.5–132.5); body mass index (BMI, kg/m²), 36.7±3.8 (28.1–46.6). A mean 8.2 suture-anchor plications were placed in the fundus, 3.0 along the distal body wall. Mean operative time, 69.2±26.6 min (32.0–126.0); patients were discharged in <24 h. Six-month mean AW was 87.0±10.3 (68.0–111.5); BMI decreased 5.8 to 31.3±3.3 (25.1–38.6) ($p<0.001$); EWL was 49.4 %; TBWL, 15.5 %. No mortality or operative morbidity. Minor postoperative side effects resolved with treatment by discharge. Patients reported less hunger and earlier satiety post procedure. Liquid intake began 12 h post procedure with full solids by 6 weeks.

Conclusions At 6-month follow-up of a prospective case series, the POSE procedure appeared to provide safe and effective weight loss without the scarring, pain, and recovery issues of open and laparoscopic bariatric surgery. Long-term follow-up and further study are required.

Keywords Obesity · Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) · Incisionless Operating Platform (IOP) · Weight loss

Introduction

Although bariatric surgery is more effective in achieving durable weight loss than conventional therapy (i.e., diet, exercise, pharmacotherapy) [1–5], there is an urgent need for less-invasive solutions for the world's >1.6 billion overweight adults and >400 million obese patients [6]. Bariatric surgery carries a low rate of operative mortality (0.1–0.4 %, restrictive procedures and gastric bypass) [7, 8], yet is not without perioperative risk, the possibility of long-term complications (e.g., for bleeding, leak, wound infection, anastomotic stricture, marginal ulcer, bowel obstruction, and device-related events), and the need for reoperation. In addition, the majority of patients who qualify by National Institutes of Health (NIH) guidelines for bariatric surgery are unable to receive it due to issues involving cost and accessibility, inadequate insurance, and/or fear of surgery [9, 10].

From within the milieu of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES), a gastroendoscopic approach that saw its first human trials within the last decade [11], the minimally invasive Incisionless Operating Platform™ (USGI Medical, San Clemente, CA, USA) was developed; its clinical use has been previously described [12–15]. The IOP devices have had Food and Drug Administration (FDA) 510(k) clearance since 2006 and have attained the CE Mark

J. C. Espinós (✉) · R. Turró · A. Mata · M. Cruz · M. da Costa ·
V. Villa · J. Turró
Unidad de Endoscopia, Centro Médico Teknon, Vilana, 12,
08022 Barcelona, Spain
e-mail: jcespinos@gmail.com

J. N. Buchwald
Division of Scientific Research Writing, Medwrite Medical
Communications, Maiden Rock, WI, USA

(since 2010) for use in approximating GI tissue without open or laparoscopic incisions and are employed to carry out procedures such as endolumenal cholecystectomy [16], closure of gastrotomies [17], repair of gastro-gastric fistulae [18], transgastric appendectomy [15], and the ROSE procedure (Repair of Surgery, Endolumenal), an approach for treating weight regain post bariatric surgery (e.g., after gradual gastric pouch and stoma enlargement following Roux-en-Y gastric bypass [19–23]). The IOP is also in early trials as the platform of access devices that facilitate the novel Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure, an approach that may provide a means of weight reduction as effective as bariatric surgery, yet with even greater safety. POSE has been performed successfully by both surgeons and gastroenterologists in North America, Europe, and the Middle East; to our knowledge, this study provides the first formal English-language presentation of outcome data.

In the POSE procedure, stomach tissue is plicated in 8–9 locations in the fundus and in 3–4 in the distal body using specialized suture anchors. The plicated areas mechanically and physiologically restrict contact of ingested food with the full surface area of the stomach. It is hypothesized that the anchored plications may more rapidly activate gastric stretch receptors in response to food, partially defunctionalizing the fundus by limiting its ability to accommodate a meal [24–26]. Additional distal plications are expected to slow antral mill contractions and delay complete gastric emptying, thereby reducing hunger and initiating earlier and prolonged satiety [27, 28]. By these — and perhaps other — mechanisms, POSE may facilitate durable weight loss and comorbidity improvement while not precluding other interventions.

Between February 28, 2011 and March 16, 2012 in our institution, the Centro Médico Teknon (Barcelona, Spain), we performed the POSE procedure in a series of patients with an initial mean body mass index (BMI, kg/m²) of 36.7. We present our experience to date and 6-month outcomes with the POSE procedure.

Methods

Study

In 2011, our endoscopic group in the Centro Médico Teknon undertook a clinical study of the POSE procedure. The study was of a prospective, single-center, non-comparative observational design. The study protocol and case report form stipulate good clinical practices (GCPs) as defined in ISO EN 14155–1 and –2 [29, 30]. All patients were asked to provide written informed consent prior to surgery in accord with Teknon Ethics Board requirements and GCP guidelines outlining patient protections stipulated by the Declaration of Helsinki [31].

Endpoints, Data Collection

Safety endpoints analyzed were minor and major complications. Operative time and duration of hospital stay were recorded. The primary effectiveness endpoint was weight loss at 6 months expressed as mean change from baseline in absolute weight (AW) and BMI. In addition, percentage excess weight loss (%EWL), and percentage total body weight loss (%TBWL) were calculated. Percentage EWL was calculated using a constant BMI of 25 kg/m² to determine ideal body weight (IBW): %EWL=(baseline AW–6-month AW)/(baseline AW–IBW)×100; %TBWL was calculated as: %TBWL=(baseline AW–6-month AW)/(baseline AW)×100.

Patients

Patients who considered undergoing the POSE procedure underwent an informed consent process concluding with their signing of the Ethics Board-approved consent form. To participate in the study, patients needed to present with a BMI in the class I or II obesity range (World Health Organization [WHO] [32]), or in the WHO class III range but be unwilling to undergo a surgical procedure. As the procedure is new, patients with a BMI between 30 and 40 were felt to be the best candidates to provide the probable best outcomes for these lower- to mid-range BMI patients while reserving standard bariatric procedures for patients with a BMI >40. Patients were required to be >20 years of age and able to return to the hospital for all follow-up visits. Nutritional evaluation and psychological screening provided confirmation of patients' ability and willingness to comply with the post-procedure diet and exercise program. Patients paid independently for their procedures with no USGI financial support provided for either the patient or clinician.

Patients were excluded if they were non-ambulatory or had significant mobility impairment; if they had a known and untreated hormonal or genetic cause for obesity; or, if they had work hours, family obligations, or transportation issues that could interfere with their return for all scheduled evaluations.

Endoscopic Equipment

The incisionless, flexible endosurgical TransPort® Endoscopic Access Device (USGI Medical) provides a stable platform through which to work in the operative site. The TransPort has four working ports that deploy an endoscope and three specialized instruments: the g-Prox EZ® Endoscopic Grasper, a flexible shaft with a jawed gripper for mobilizing and approximating a tissue fold; the g-Lix™ Tissue Grasper, a flexible probe with a distal helical tip designed to assist the g-Prox in capturing target tissue (Fig. 1a); and the g-Cath EZ™ Suture Anchor Delivery Catheter, a catheter system with a needle at its distal tip that, after advancement through the lumen of the

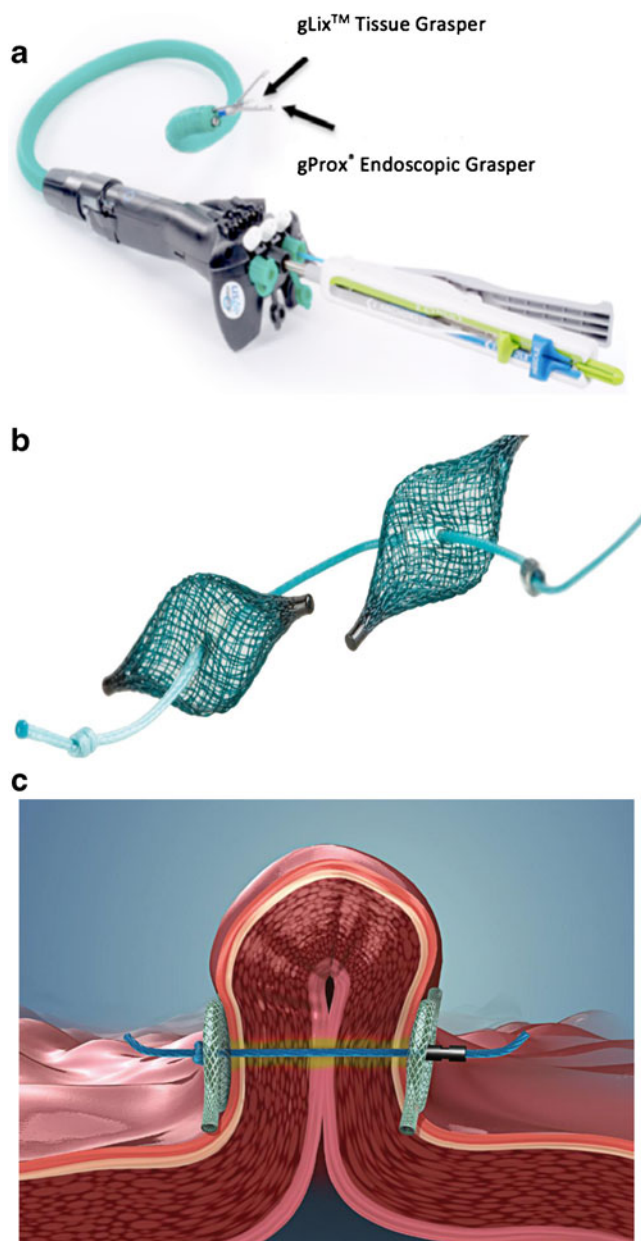


Fig. 1 **a** Incisionless Operating Platform™ with TransPort® Endoscopic Access Device; **b** g-Cath EZ™ Suture Anchors; **c** schematic of anchors holding plicated tissue permitting serosal approximation.

gProx, penetrates the mobilized target tissue, installs a pair of pre-loaded Suture Anchors™, and cinches the anchored tissue fold (Fig. 1b). The mesh suture anchors (pledgets) were designed to distribute holding forces across the plication contact points in order to reduce the tissue trauma often associated with sutures, thereby facilitating postoperative healing and increasing procedure durability.

Surgical Technique

The POSE procedure was conducted in the operating room using general anesthesia.

Prior to intubation of the Transport, a standard gastroscopy was routinely performed to aspirate any accumulation of fluid, as well as to verify that the pathology of the anatomy was not irregular. The shape of the fundus was noted, as this may affect the number of suture anchors placed. The Transport was inserted transorally and advanced into the stomach. Visualization was achieved through the Transport with a small-diameter endoscope.

Suture-anchor plications were placed in the fundus and distal body with the intent of reducing fundal accommodation and inducing antral dysmotility following meal consumption. To achieve each plication, target tissue was grasped with the g-Lix and pulled and guided into the jaws of the g-Prox. The g-Prox jaws were closed. After insertion of the g-Cath system through the g-Prox lumen, the g-Cath needle tip was advanced through the tissue fold and a suture anchor deployed on each side of the tissue fold to approximate it; the suture anchors were cinched to an appropriate tension. The proximal end of the suture was cut, leaving the cinched anchor pair holding the apposed tissue (Fig. 1c). After the first 15 cases, a technical improvement was made by cutting the sutures using the g-Prox instead of an external scissors; this resulted in shortening the operative time by 20 min in the ensuing cases. The g-Cath system facilitated creation of secure plications without the challenge of endoscopic knot tying and the associated potential tissue trauma.

Generally, 8–9 plications in the fundus proved sufficient to reduce the surface area significantly. The orientation of the g-Prox influenced alignment of the tissue fold once the g-Cath needle was deployed. When the needle passed from anterior to posterior, the fold was created at a medial to lateral angle; the second pair of suture anchors was placed approximately 2–3 cm from the previous pair, creating and continuing a tissue ridge. This approach appeared to be the quickest method of setting up subsequent anchor placements and providing visual confirmation of fundal surface reduction. After placing four suture anchors, the tissue ridge routinely extended to the lateral limit of the fundus; a second row, anterior to the first row, was then started and completed using four suture anchors. More anchors may be necessary to achieve a complete reduction; however, the two tissue ridges appeared to confer the greatest fundal surface contraction using the fewest sutures. Following placement of the fundal tissue anchors, we ensured that the apex of the fundus was pulled down to the same level as the gastroesophageal junction.

With the aim of disrupting the gastric antral mill, 3–4 additional plications were placed in the distal body, creating a tissue ridge near the mouth of the antrum opposite the angular incisure. After creation of a tissue ridge in the distal body, the instruments and Transport were removed, and anesthesia withdrawn. A standard gastroscope was routinely

used following the procedure to view the plications and verify that there was no bleeding. The CO₂ was aspirated and the stomach collapsed prior to final extubation.

Postoperative Care

In the first 4 weeks post procedure, patients were placed on a customized, calorie-restricted diet (per day: 800 calories, minimum 50–70 g protein, maximum 30 g fat, \geq 64 oz fluids) that transitioned from liquid to pureed foods, to soft solids, and then full solids in the sixth week. In the sixth week, patients were counseled to maintain their daily diet at 1,200 calories. Walking exercise (10–15 min 2–3 times/day) was encouraged in the first 4 postoperative weeks, with instructions to increase exercise in the fifth week to an investigator-approved aerobic regimen of 35–45 min 5 times/week.

Because this procedure was new to us, we preferred a rigorous and cautious follow up schedule: Follow-up visits were performed at 1, 2, and 3 weeks, and at 1, 2, 3, 4, 5, and 6 months. Upper GI series were not performed as a rule.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SAS[®] software v. 1.9 (SAS, Cary, NC). Patient baseline characteristics and perioperative outcomes were summarized; continuous parameters were reported as number of non-missing observations (*N*), mean, standard deviation (SD), and range. Categorical parameters, both at baseline and postoperatively, were reported as count and percentage. Continuous outcome variables were generally reported as mean, SD, and range. Mean change values at 6 months in AW and BMI were calculated along with corresponding 95 % confidence intervals (CIs) for mean differences. Also, 95 % CIs were calculated for mean %EWL and mean %TBWL at 6 months, as well as for subgroup %TBWL means at 1, 3, and 6 months. Measures of change from baseline were analyzed using paired-samples *t*-tests. Between-group comparisons (i.e., %TBWL subgroup analyses) were carried out using analysis of variance (ANOVA) for independent samples. Scatter diagrams and correlation analysis were used to explore %TBWL and %EWL relationships with baseline BMI. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Baseline Patient Characteristics

As shown in Table 1, the majority of patients were female (75.6 %). The mean age was 43.4 \pm 9.2 years (21–64). Mean AW was 100.8 \pm 12.9 kg (75.5–132.5); height, 1.7 \pm 0.1 m (1.5–1.8); and BMI, 36.7 \pm 3.8 (28.1–46.6). The median

Table 1 Patient baseline characteristics

Characteristic	Value
	Mean \pm SD (range ^a) N=45
Age (years)	43.4 \pm 9.2 (21.0–64.0)
Height (m)	1.7 \pm 0.1 (1.5–1.8)
AW (kg)	100.8 \pm 12.9 (75.5–132.5)
BMI (kg/m ²)	36.7 \pm 3.8 (28.1–46.6)
IBW ^b (kg)	68.7 \pm 5.8 (59.0–81.0)
EW ^c (kg)	32.1 \pm 10.7 (8.3–60.3)
Gender, N (%)	
Male	11 (24.4)
Female	34 (75.6)
BMI by WHO class, N (%)	
Class I ^d (30.0–<35)	15 (33.3)
Class II (\geq 35.0–<40)	24 (53.3)
Class III (\geq 40.0)	6 (13.4)

AW absolute weight, BMI body mass index, IBW ideal body weight, EW excess weight, WHO World Health Organization weight classifications

^a Range = min–max

^b IBW (kg) = height (m)² \times 25 kg/m²

^c EW (kg) = AW (kg) – IBW (kg). (Determination of EW for this study was based on an “ideal” body weight [IBW] equivalent to a BMI of 25 kg/m² – the cut-off point that defines overweight in the current WHO classification)

^d Two patients had BMI <30 (i.e., 28.1 and 29.9 kg/m²)

baseline BMI was 36.8. There were 15 patients with class I obesity (33.3 %), 24 patients with class II obesity (53.3 %), and six patients with class III obesity (13.4 %).

Operative Outcomes

All POSE cases were performed by experienced endoscopists with no intraoperative adverse events, no conversions or failed procedures, and no postoperative re-hospitalizations. The mean number of total suture anchors placed was 11.3 \pm 1.1 (8–14) (Table 2). The mean operative time was 69.2 \pm 26.6 min. Following the procedure, 100 % of patients reported less hunger and earlier satiety. All patients were discharged between 12 and 24 h.

Weight Outcomes

Postoperative weight outcomes were available in 80.0 % (27/34) of protocol-compliant patients at the 6-month time point. Paired samples *t*-tests indicated that obesity parameters were significantly reduced (Table 3). Mean AW (kg) was 87.0 \pm 10.3 compared to 103.3 \pm 13.1 at baseline, a within-patient mean change of –16.3 \pm 7.1 (95 % CI, –19.1 to –13.5; $p < 0.001$). Percentage TBWL was 15.5 \pm 6.1 (95 % CI, 13.1 to 17.9). BMI was 31.3 \pm 3.3 relative to a baseline measure

Table 2 Perioperative outcomes

Characteristic	Value
	Mean±SD (range) (N=45)
Procedure duration, min	69.2±26.6 (32.0–126.0)
Number of anchors, fundus	8.2±1.1 (5.0–10.0)
Number of anchors, distal body	3.0±0.5 (2.0–5.0)
Number of additional anchors	0.0±0.2 (0.0–1.0)
Total number of anchors	11.3±1.1 (8.0–14.0)

of 37.2±3.9, a mean change of -5.8±2.5 (95 % CI, -6.8 to -4.8; $p < 0.001$); %EWL was 49.4±21.5 (95 % CI, 40.9 to 57.9).

Subgroup analyses of weight loss (i.e., %TBWL) by gender, age, and BMI at 1, 3, and 6 months following POSE are presented in Table 4. Due to the relatively small number of class III patients ($n=6$) in the study, patients were divided into two BMI groups: class I obesity (30.0 to <35.0) vs. class II (≥ 35 to 40) and above. Analyses indicated that there were no significant differences in weight-loss outcomes between males and females, age groups (i.e., <40, ≥ 40 to <50, ≥ 50 years), or between BMI groups (i.e., BMI <35.0, BMI ≥ 35.0) across time points.

Scatter diagrams and correlation analyses were used to further examine the relationship between baseline BMI and the efficacy of the POSE procedure as measured by %TBWL and %EWL at 6 months. Percentage TBWL and EWL correlated with baseline BMI at $r=0.29$ ($p=0.14$), and $r=0.23$ ($p=0.25$), respectively. Although the relationship between baseline BMI and weight outcome was not statistically significant, several interesting observations were noted—particularly with regard to patients with BMI <35 vs. those with BMI ≥ 35 . Seventy-five percent (6/8) of BMI <35 patients, and 95 % (18/19) of BMI ≥ 35 patients experienced greater than 5 %

TBWL at 6 months. Also, 75 % (6/8) of BMI <35 patients, and 89.5 % (17/19) of BMI ≥ 35 patients experienced greater than 25 % EWL over the same period. POSE patient 6-month %TBWL and %EWL correlated at $r=0.83$ ($p < 0.001$). Overall, %TBWL and %EWL correlated at a mean $r=0.69$ (range: 0.61–0.83) across follow-up time points. Generally speaking, both BMI subgroups trended upward along percentage weight-loss outcome measures.

Complications

There was no mortality in the series and only two minor adverse events as defined by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) [33]. Post POSE, there was one case of low-grade fever that resolved with oral antibiotic treatment and another patient who returned to the hospital on the second postoperative day with chest pain; complications from the procedure and cardiovascular issues were ruled out and the patient was sent home. Minor postoperative side effects included sore throat, stomach pain, nausea, and chest pain (Table 5). There were three cases of vomiting that resolved within the first 12 h with no requirement of additional hospital stay. One patient was discharged on the second postoperative day for her personal convenience, not due to medical necessity. There was no device-related morbidity.

Discussion

Current study results demonstrate the clinical safety and effectiveness of the POSE procedure for primary weight loss in a small cohort of obese patients. In addition to achieving significant weight loss with no major complications, POSE required just over an hour of procedural time, incurred no incisions or scars, and resulted in a fast recovery time and brief hospital stay.

Table 3 Mean weight loss at 6 months

Parameter	Mean±SD (range) (N=27)	Mean change±SD	95 % CI	<i>p</i> value ^a
AW (kg)	87.0±10.3 (68.0–111.5)	-16.3±7.1	-19.1, -13.5 ^b	<0.001
BMI (kg/m ²)	31.3±3.3 (25.1–38.6)	-5.8±2.5	-6.8, -4.8 ^b	<0.001
EWL ^c (%)	49.4±21.5 (13.7–98.4)	—	40.9, 57.9 ^d	—
TBWL ^e (%)	15.5±6.1 (2.4–24.5)	—	13.1, 17.9 [‡]	—

AW absolute weight, BMI body mass index, EWL excess weight loss, IBW ideal body weight, TBWL total body weight loss

^a Paired samples *t*-test assessing change from baseline
^b 95 % CI of mean difference
^c 95 % CI of the mean
^d EWL (%)=(AW change [kg]/(baseline AW [kg]-IBW [kg]))×100
^e TBWL (%)=(AW change [kg]/baseline AW [kg])×100

Table 4 Total body weight loss by month and subgroup

Month Parameter	N	Mean±SD (range) (%)	95% CI ^a	p value ^b
Month 1				
TBWL by gender				
Females	32	8.1±2.4 (4.4–14.3)	7.2–8.9	0.09
Males	11	9.4±1.5 (6.4–11.4)	8.4–10.4	
TBWL by age (years)				
<40	16	8.4±1.9 (5.3–11.4)	7.4–9.4	0.93
≥40 to <50	15	8.2±2.7 (4.4–14.3)	6.7–9.7	
≥50	12	8.6±2.2 (5.1–11.4)	7.2–10.0	
TBWL by BMI (kg/m ²)				
<35.0	13	8.3±2.8 (4.4–14.3)	6.6–10.1	0.90
≥35.0	30	8.4±2.0 (5.3–11.4)	7.7–9.2	
Month 3				
TBWL by gender				
Females	29	12.6±4.6 (4.0–20.3)	10.8–14.3	0.12
Males	10	15.1±2.9 (9.3–19.7)	13.0–17.1	
TBWL by age (years)				
<40	15	12.8±4.6 (4.1–20.3)	10.2–15.3	0.75
≥40 to <50	13	14.0±5.2 (4.0–19.9)	10.8–17.1	
≥50	11	12.9±2.7 (7.3–16.1)	11.1–14.8	
TBWL by BMI (kg/m ²)				
<35.0	12	11.9±4.0 (4.0–17.6)	9.4–14.5	0.22
≥35.0	27	13.8±4.4 (4.1–20.3)	12.0–15.5	
Month 6				
TBWL by gender				
Females	20	14.5±6.4 (2.4–24.5)	11.4–17.5	0.14
Males	7	18.5±4.2 (11.6–23.2)	14.6–22.4	
TBWL by age (years)				
<40	11	15.6±5.3 (7.8–23.7)	12.0–19.1	0.99
≥40 to <50	8	15.3±8.0 (2.4–24.5)	8.7–22.0	
≥50	8	15.6±6.1 (4.5–21.4)	10.6–20.7	
TBWL by BMI (kg/m ²)				
<35.0	8	13.3±6.7 (2.4–21.0)	7.7–19.0	0.24
≥35.0	19	16.4±5.8 (4.5–24.5)	13.6–19.2	

TBWL total body weight loss, BMI body mass index

^a95% CI of the mean

^bAnalysis of variance (ANOVA) for independent samples

Table 5 Postoperative complications

Complication	N (%) (N=45)
Fever	1 (2.2)
Sore throat	5 (11.1)
Stomach pain	15 (33.3)
Nausea	6 (13.3)
Vomiting	3 (6.7)
Chest pain	2 (4.4)

There was no mortality in the current study, whereas, ≥30-day mortality in all categories of bariatric surgery (from purely restrictive to malabsorptive-restrictive to purely malabsorptive procedures [34]) is 0.1 % to 0.28 % according to meta-analysis [35]. In the POSE cohort, there were no (0.0 %) major perioperative complications, only minor complications that cleared rapidly, while the overall complication rate for restrictive and malabsorptive-restrictive bariatric procedures has been estimated at 1.1 % to 2.7 % [36].

Although current POSE findings at 6-month follow-up are preliminary and based on a small cohort, POSE appeared equally effective for both sexes and for all age and BMI groups studied. In relation to the recent interest in bariatric treatment for low-BMI patients, both BMI groups (baseline <35 and ≥35) trended upward along percentage weight-loss outcome. However, lower-BMI POSE patients appeared to experience relatively higher %EWL than higher-BMI patients; conversely, low-BMI patients demonstrated slightly lower %TBWL over time than their higher-BMI counterparts. These seemingly contradictory results are due to the choice of outcome measure.

Several measures of weight loss have been employed in the scientific literature, rendering comparison of outcomes within and across bariatric methodologies challenging. Reports of medical/nonsurgical therapies typically present actual weight loss or %TBWL; whereas, weight-loss results for primary bariatric surgical procedures are mainly reported as %EWL. Further, %EWL has been reported in the literature using two different methods [37]. The EWL calculation reported most frequently utilizes the Metropolitan Life Tables (MLT) to determine ideal body weight; whereas, the second method uses a constant BMI of 25. In the current study, the second measure of EWL was employed, as some have suggested it is a more accurate representation of ideal body weight due to the narrow and outdated range of anthropometric measurements upon which the MLT classifications are based [37–39]. Practitioners in the emerging area of endoscopic bariatric procedures, such as the ASGE and the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) Task Force, are discussing the most apt measurement(s) with which to compare weight-loss effectiveness across endoscopic procedures and in relation to bariatric and non-interventional approaches [40].

In the current study, the mean 6-month POSE TBWL was 15.5 %, which is significantly better than the minimum 5.0 % TBWL threshold recommended for achievement of weight-related comorbidity resolution [39] and congruent with the approximately 15.0–25.0 % TBWL seen in systematically reviewed analyses of patients following very low-calorie diet and exercise programs for <6 months (although fewer than 9.0 % of the diet and exercise regimen patients maintained this weight loss at 1 year) [41, 42]. Using the MLT calculation of EWL for POSE at 6 months—40.0 %—POSE results were

comparable to the 1-year laparoscopic adjustable gastric banding mean EWL of 42.6 % reported by recent meta-analysis using the MLT standard [43]. At 6-month follow-up, more than 80.0 % of POSE patients had achieved ≥ 25 % EWL, and the overall POSE patient mean EWL as calculated by either metric (MLT [40.0 %] or BMI 25 as ideal end point [49.4 %]) far exceeded the minimum 1-year goal of 25.0 % EWL recommended for endoscopic bariatric therapies by the ASGE/ASMBS Task Force [40]. Patients in the current POSE cohort who have reached the 9- and 12-month time points have continued their weight-loss trend with no complications.

There are several other new endoscopic procedures for short- and long-term primary weight loss that take different mechanical approaches, ranging from gastric-volume reduction (e.g., the EndoCinch, Bard, Murray Hill, NJ; and TERIS, BaroSense, Redwood, CA) to exposure of the jejunum to partly digested nutrients (EndoBarrier, GI Dynamics, Lexington, MA). In initial studies, these procedures have shown 19.9–46.0 % EWL at 6 months to 1 year [44]. Early trials of TERIS and Endo Barrier resulted in the following major

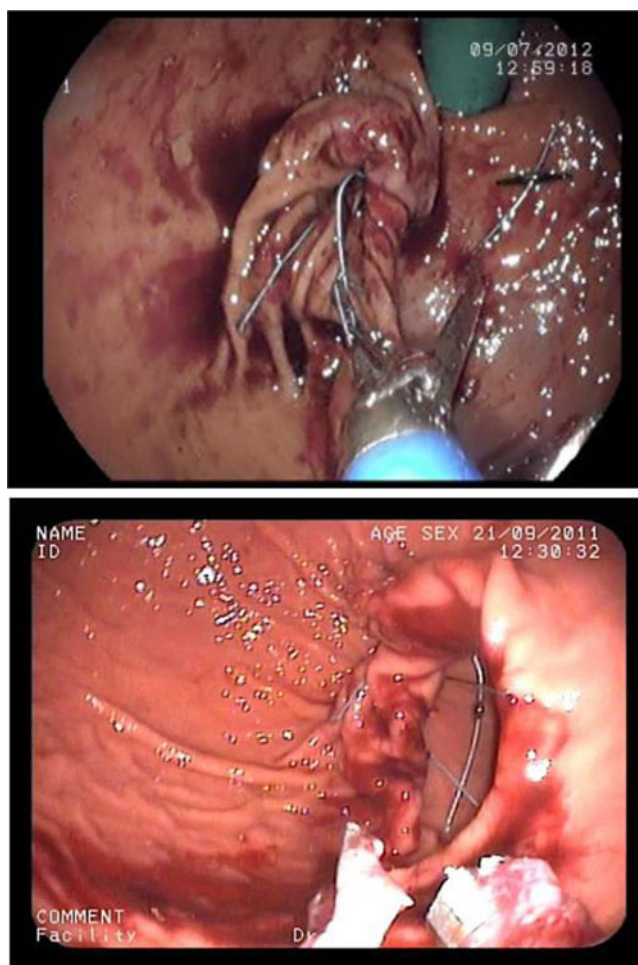


Fig. 2 Endoscopic view of fundal and distal body plications immediately post POSE.



Fig. 3 Endoscopic view of suture anchor stability at 6 months following POSE.

complications: gastric perforation, pneumoperitoneum requiring percutaneous intervention [45], device migration, obstruction, bleeding [46, 47]).

The TERIS procedure and the POSE procedure using the IOP differ in several important respects. The TERIS is an implant-based procedure, with plastic anchors placed near the cardia to create an internal restriction similar to a gastric band. The TERIS devices acquire tissue via suction, which has been found to provide tissue plications of inconsistent size and depth. The POSE procedure using the IOP is not implant-based, and instead uses sutures and pledgets to secure durable folds in gastric tissue. The IOP acquires tissue using a grasper with a long, 33-mm jaw that allows full-thickness bites to be secured under direct visualization. The POSE procedure itself is not thought to be restrictive in its mechanism of action, and involves plicating the fundus and distal gastrum of patients to induce a physiological response: earlier fullness and prolonged satiety. Further investigation of these endoscopic devices and procedures is required.

More study is required to understand the mechanisms of action involved in POSE weight loss using the method of multiple individual tissue plications. The safest and most effective locations for gastric anchor placement in POSE are still being refined. Also unknown is the minimum number of suture anchors that would provide maximum weight-loss effectiveness in the fundus and distal body.

A weight-loss approach such as the POSE procedure depends for its success upon creating the most favorable conditions for GI wound healing. GI tissue healing following suturing requires incorporation of the muscular, serosal, and submucosal layers to trigger an inflammatory response sufficient to promote early proliferation of collagen at the plication site [48, 49]. The snowshoe-shaped suture anchors deployed through the g-Cath appear to be an attractive

option relative to traditional suturing to achieve tissue apposition. When sutures are cinched across gastric tissue folds to form plications, overtightening may cut through tissues, precipitating wound dehiscence [50]. As demonstrated in a short-term preclinical study comparing four suture anchor designs used to make full-thickness gastric plications, the expandable suture anchors provided what appeared to be a firm, non-damaging amount of compression, pliant in response to the inflammatory process that facilitated durable tissue remodeling [51]. In the current study, Fig. 2 shows an endoscopic view of fundal and distal body plications immediately post POSE; Fig. 3 shows suture-anchor stability at the 6-month post-POSE study end point.

The POSE procedure can be performed by a well-trained endoscopist or bariatric surgeon. As with bariatric surgical procedures, POSE should be undertaken within a supportive, comprehensive, obesity management program, and should be viewed as a tool for weight loss and stimulus to behavior modification rather than as an independent solution to obesity.

A weakness of this study was that it was conducted on a small patient series without a control group. Although data on comorbidities and quality of life were collected throughout the study, they were not collected uniformly and, thus, could not be appropriately analyzed and described as part of the 6-month findings; follow-up reports should include these data. As POSE is thought to have a significant impact on hunger and satiety, objective evaluations of these parameters would be of value in future investigations.

To our knowledge, this is the first peer-reviewed publication of POSE weight-loss outcomes in obese patients. Initial results are encouraging. Marked weight loss with POSE with only minor perioperative side effects compares favorably with outcomes of restrictive bariatric surgical procedures while providing a better safety profile over the short term. POSE may also provide a novel means of early intervention in overweight patients' progression into obesity and increasing comorbid illness. Long-term follow-up of this series and additional rigorous studies of POSE for weight loss are required to evaluate its safety, effectiveness, and patient acceptance.

Acknowledgments We thank Dror Rom, PhD, Prosoft Software, LLC (Wayne, PA), for performing the statistical analysis, and T.W. McGlennon, M3, LLC (Maiden Rock, WI) for statistical consultation. We also thank Maribel Sanchez for nutritional consultation during the study, Marta Lasasa for administration, Sandra Andres for endoscopic nursing, Dr. Monica Prat for psychiatric consultation, and Sonia Oliva for psychological evaluation.

Disclosure The clinical study at the Teknon site was *not* financially supported and was conducted independently by Teknon's physicians. Manuscript development was supported by USGI Medical, USA. J.N. Buchwald is the director and chief scientific research writer at Medwrite LLC, a CRO under contract with USGI. Manuscript development was supported by USGI Medical, Inc.

References

- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567–76.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577–85.
- Kissane NA, Pratt JS. Medical and surgical treatment of obesity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):11–25.
- Karlsson J, Taft C, Ryden A, et al. Ten-year trends in health related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes*. 2007;31:1248–61.
- Dixon JB, Strauss BJ, Laurie C, et al. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. *Obesity (Silver Spring, MD)*. 2007;15:1187–98.
- World Health Organization. Obesity and overweight—fact sheet No. 311. 2006. Accessible at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed September 25, 2012.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
- Nguyen NT, Silver M, Robinson M, et al. Result of a national audit of bariatric surgery performed at academic centers: a 2004 University Health System Consortium Benchmarking Project. *Arch Surg*. 2006;141:445–9.
- Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. NIH Consensus Statement. 1991;9(1):1–20.
- Martin M, Beekley A, Kjorstad R, et al. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: a national population-based analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(1):8–15.
- Rattner D, Kalloo A, SAGES/ASGE Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: 2005. *Surg Endosc*. 2006;20:329–33.
- Swanstrom LL, Kozarek R, Pasricha PJ, et al. Development of a new access device for transgastric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1129–36. discussion 1136–7.
- Bardaro SJ, Swanström L. Development of advanced endoscopes for Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2006;15(6):378–83.
- Mellinger JD, MacFadyen BV, Kozarek RA, et al. Initial experience with a novel endoscopic device allowing intragastric manipulation and plication. *Surg Endosc*. 2007;21(6):1002–5.
- Horgan S, Thompson K, Talamini M, et al. Clinical experience with a multifunctional, flexible surgery system for endoluminal, single port and NOTES procedures. *Surg Endosc*. 2011;25(2):586–92.
- Swanstrom LL, Dunst C, Whiteford M, Hungness E, Soper NJ. Initial experience with NOTES transgastric cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2008;Apr Suppl:S034.
- Sclabas G, Swain P, Swanstrom LL. Endoluminal therapy for gastrotomy closure in natural orifice transenteric surgery (NOTES). *Surg Innovation*. 2006;13(1):23–30.
- Raman SR, Holover S, Garber S. Endoluminal revision obesity surgery results in weight loss and closure of gastric-gastric fistula. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:304–8.
- Ryou M, Swanstrom L, Mullady D, et al. Gastric pouch and stoma reduction using a novel endosurgical operating platform. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;6:358–62.
- Ryou M, Mullady DK, Lautz DB, et al. Pilot study evaluating technical feasibility and early outcomes of second-generation endosurgical platform for treatment of weight regain after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):450–4.
- Herron DM, Birkett DH, Thompson CC, et al. Gastric bypass pouch and stoma reduction using a transoral endoscopic anchor

- placement system: a feasibility study. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1093–9.
22. Horgan S, Jacobsen G, Weiss GD, et al. Incisionless revision of post Roux-en-Y bypass stomal and pouch dilatation: multi-center registry results. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):290–5.
 23. Borao F, Gorcey S, Capuano A. Prospective single-site case series utilizing an endolumenal tissue anchoring system for revision of post-RYGB stomal and pouch dilatation. *Surg Endosc.* 2010;29(9):2308–13.
 24. Mearin F, Malagelada J-R. upper gut motility and perception in functional dyspepsia. *Eur J Gastroentero Hepatol.* 1992;4:615–21.
 25. Geliebter A, Schachter S, Lohmann-Walter C, et al. Reduced stomach capacity in obese subjects after dieting. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:170–3.
 26. Schwizer W, Steingötter A, Fox M, et al. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. *Gut.* 2002;51(Suppl I):i59–62.
 27. Jones KL et al. Relation between postprandial satiation and antral area in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(1):127–32.
 28. Gleysteen JJ. Gastric emptying of liquids after different vagotomies and pyloroplasty. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;142(1):41–8.
 29. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1. General requirements. International Standard Ref. ISO 14155–1:2003(E).
 30. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1. Clinical investigation plans. International Standard Ref. ISO 14155–2:2003(E). 1st edition 2003-05-15.
 31. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. *World Med J.* 2008;54(4):122–5.
 32. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, June 1997. Geneva, Switzerland: WHO; 1998.
 33. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastroint Endosc.* 2010;71(3):446–54.
 34. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of surgery for morbid obesity. In: Pitombo C, Jones KB, Higa KD, Pareja JC, editors. *Obesity surgery: principles and practice.* New York: McGraw-Hill Medical; 2007. p. 3–14.
 35. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *632.* 2007;142(4):621. discussion 632–5.
 36. Nguyen N, Nguyen B, Nguyen VQ, Ziogas A, Hohmann S, Stamos MJ. Outcomes of bariatric surgery performed at accredited vs nonaccredited centers. *J AM Coll Surg.* 2012. Published online June 25. In press.
 37. Dixon JB, McPhail T, O'Brien PE. Minimal reporting requirements for weight loss: current methods not ideal. *Obes Surg.* 2005;15(7):1034–9.
 38. Metropolitan Height and Weight Tables, 1993. Metropolitan Life Foundation. *Stat Bull.* 1983;64(1):2–9.
 39. American Society for Bariatric Surgery Standards Committee, 2004–2005. Guidelines for weight calculations and follow-up in bariatric surgery. *Surg Obes Rel Dis.* 2005;1:67–8.
 40. American Society for Gastrointestinal Endoscopy and the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Task Force on Endoscopic Therapy. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):943–53.
 41. Sharma M. Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev.* 2007;8:441–9.
 42. Tsai AG, Wadden TA. Treatment of obesity in primary care practice in the United States: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2009;24(9):1073–9.
 43. Garb J, Welch G, Zagarins S, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2009;19(10):1447–55.
 44. Abu Dayyeh BK, Thompson CC. Obesity and bariatrics for the endoscopist: new techniques. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(6):433–42.
 45. De Jong K, Mathus-Vliegen EM, Veldhuyzen EA, et al. Short-term safety and efficacy of the trans-oral endoscopic restrictive implant system for the treatment of obesity. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:497–504.
 46. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:976–82.
 47. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010;251(2):236–43.
 48. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery.* 2006;26:131–6.
 49. Thorton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am.* 1997;77:549–73.
 50. Schroder W, Stippel D, Gutschow C, et al. Post-operative recovery of microcirculation after gastric tube formation. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:267–71.
 51. Seaman DL, Gostout CJ, de la Mora Levy JG, et al. Tissue anchors for transmural gut-wall apposition. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:577–81.

Gastrointestinal Physiological Changes and Their Relationship to Weight Loss Following the POSE Procedure

J. C. Espinós¹ · R. Turró¹ · G. Moragas² · A. Bronstone³ · J. N. Buchwald³ · F. Mearin¹ · A. Mata¹ · H. Uchima¹ · J. Turró¹ · S. Delgado-Aros⁴

© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract

Background Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) is a novel bariatric endoscopic procedure that has been shown to reduce weight safely through 12 months. The study investigated potential mechanisms of weight loss following POSE. **Methods** Patients with class I–II obesity received transmural plications in the gastric fundus and distal gastric body. Patients were evaluated at baseline and at 2- and 6-month follow-up with gastric-emptying (GE) scintigraphy, a validated test of intake capacity (kcal) and plasma glucose homeostasis hormones/gastrointestinal peptides. Weight was recorded through 15 months. Mean data and 95 % CIs are reported. Regression modeling assessed variables that influenced total weight loss (%TWL) and excess weight loss (%EWL). **Results** POSE was performed on 18 patients (14 F/4 M); mean age 39 years (34–44), body mass index (BMI, kg/m²) 36 (95 % CI, 35; 37). At 15 months ($n=15$), mean TWL was 19.1±6.6 % (15.5; 22.8) and EWL was 63.7±25.1 % (49.8; 77.6). At 2 and 6 months ($n=18$), intake capacity decreased significantly from 901 (685; 1117) to 473 (345; 600) and 574 kcal (418; 730), respectively ($p<0.001$). At 2 months,

GE was delayed but returned to baseline levels at 6 months ($n=18$). Glucose/insulin ratio improved ($p<0.05$). Postprandial decrease in ghrelin was enhanced ($p=0.03$) as well as postprandial increase in PYY ($p=0.001$). The best model for EWL prediction 15 months after POSE (R^2 : 66 %, $p=0.006$) included pre-POSE BMI, post-POSE GE, and postprandial PYY increase.

Conclusions The POSE procedure was followed by significant sustained weight loss and improved glucose homeostasis and satiation peptide responses. Weight loss following POSE may be mediated through changes in gastrointestinal neuroendocrine physiology.

Keywords Satiety · POSE · Incisionless Operating Platform · Bariatric surgery · Weight loss · Hormones · Glucose homeostasis

Introduction

Obesity is a major global health problem in the twenty-first century. Although bariatric surgery has been shown to achieve long-term weight loss and comorbidity resolution superior to that of conventional obesity treatment (i.e., diet, exercise, pharmacotherapy) [1–3] and it is associated with a very low mortality rate (0.1 to 0.4 %) [4, 5], its use has been limited by concerns regarding morbidity and access [6]. Less-invasive approaches are needed.

The minimally invasive Incisionless Operating Platform™ (IOP; USGI Medical, San Clemente, CA, USA) has been used to carry out a variety of gastroendoscopic procedures, including the Repair of Surgery Endolumenal (ROSE) procedure to treat weight gain and repair complications following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Recently, the IOP has been used as a platform to perform the Primary Obesity Surgery

✉ S. Delgado-Aros
delgadoaross@gmail.com

¹ Unidad de Endoscopia, Centro Médico Teknon, Barcelona, Catalonia, Spain

² CETIR Grup Mèdic Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

³ Division of Scientific Research Writing, Medwrite Medical Communications, Maiden Rock, WI, USA

⁴ Neuro-Enteric Translational Science (NETS) Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. IMIM-Parc de Salut Mar. PRBB, c/ Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain

Endolumenal (POSE) procedure, which involves endolumenal placement of durable, full-thickness tissue plications in the fundus and additional plications in the distal body. In an earlier, prospective, single-center, observational study, 45 obese patients who received the POSE procedure lost substantial weight (mean 15.5 % total weight loss [TWL] and 49.4 % excess weight loss [EWL] with >80 % achieving ≥ 25 % EWL at 6-month follow-up) with no intraoperative adverse events, conversions, failed procedures, or postoperative re-hospitalizations [7]. In another POSE study in 116 obese patients who were available for follow-up at 12 months, a mean TWL of 15.1 % and EWL of 44.9 % were attained without serious adverse events [8].

There are no data yet on longer term weight loss after POSE. Moreover, the underlying mechanisms of weight loss after the POSE procedure are unknown. It has been hypothesized that the POSE procedure might induce weight loss by reducing caloric intake capacity (meal size). However, meal size depends on complex gastric and post-gastric neural and humoral signaling [9, 10]. The procedure's plications in the fundus might limit postprandial fundus accommodation to a meal, which may increase intragastric pressure. Increased pressure might enhance the firing of gastric nerve endings, signaling satiation and prompting early meal termination [11, 12]. It is also possible that distal gastric body plications placed with the POSE procedure could impair antral contractions, delaying gastric emptying and further enhancing gastric satiation signals [13].

This study was designed to investigate specific mechanisms of weight loss following the POSE procedure. Changes in meal size, gastric emptying, and gut hormones involved in short-term control of food intake and weight loss after POSE were studied.

Methods

Study and Patients

This was a single-center study of a prospective series of obese patients. All patients provided written informed consent prior to any study procedure in accordance with Teknon Medical Center (Barcelona, Spain) Ethics Board requirements and good clinical practices guidelines outlining patient protections stipulated by the Declaration of Helsinki. The study was registered as #NCT01679158 in the US clinicaltrials.gov database.

Eligible patients were required to be 21–59 years old with a BMI ≥ 30 and < 40 kg/m². Patients were obliged to have had no significant weight change (± 5 kg) in the last 6 months. Patients were enrolled if they had no contraindications for general anesthesia, successfully completed the physical and psychological assessment that confirmed their candidacy for a

bariatric procedure and the ability to comply physically and mentally with the visit schedule and ancillary testing required for the study. Patients were also required to agree not to undergo any additional weight-loss intervention, procedures, or liposuction for at least 18 months following study enrollment and not to take any prescription or over-the-counter weight-loss medication for at least 1 year after the POSE procedure.

Patients were excluded if they had a history of bariatric, gastric, or esophageal surgery; esophageal stricture or other anatomy and/or condition that could preclude passage of endolumenal instruments; moderate to severe gastroesophageal reflux disease; active peptic ulcer or hiatal hernia of > 3 cm; gastrointestinal (GI) motility disorder or pancreatic insufficiency/disease; history of inflammatory disease of the GI tract; history of type 2 diabetes for > 2 years or uncontrolled type 2 diabetes (HbA_{1C} > 7.0); a history or current use of insulin or insulin derivatives for treatment of diabetes; severe coagulopathies, hepatic insufficiency, or cirrhosis; known hormonal or genetic cause for obesity; a history of, or current, drug or alcohol abuse; or had quit smoking within the last 6 months or planned to quit smoking in the next year. Also, patients were excluded if they were currently taking medication for depression, psychosis, or other mood or eating disorder; currently taking corticosteroids; non-ambulatory or had significantly impaired mobility; pregnant; participating in another clinical study; or had worked for, or were a first-degree relative of, the investigator, study institution, or study support staff.

Study Design

In this study, the MOTility, hormonal impact, satiety, and weight changes with Varying procedural TEchniques (MOTIVATE) trial patients underwent GI physiological studies (i.e., meal size, gastric emptying, glucose homeostasis, gut hunger/satiety peptides) at baseline (prior to the POSE procedure), 2, and 6 months post-procedure. Weight, height, BMI, blood pressure, adverse events, and changes in medications were recorded at baseline and at all post-POSE follow-up evaluations at months 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 15. In-office nutritional assessment and counseling were offered during follow-up.

Endoscopic Equipment and Surgical Procedure

POSE is performed with a minimally invasive suite of gastroendoscopic instruments developed by USGI Medical (San Clemente, CA, USA) (Fig. 1a). The equipment and procedure have been described in detail in previous reports [7, 8].

Between 8 and 11 suture-anchor plications were placed with the IOP (Fig. 1b) in the fundus with the intent of forming two parallel rows, or “bridges” (Fig 1c); 3–4 additional suture-anchor plications were placed in the distal body using one of

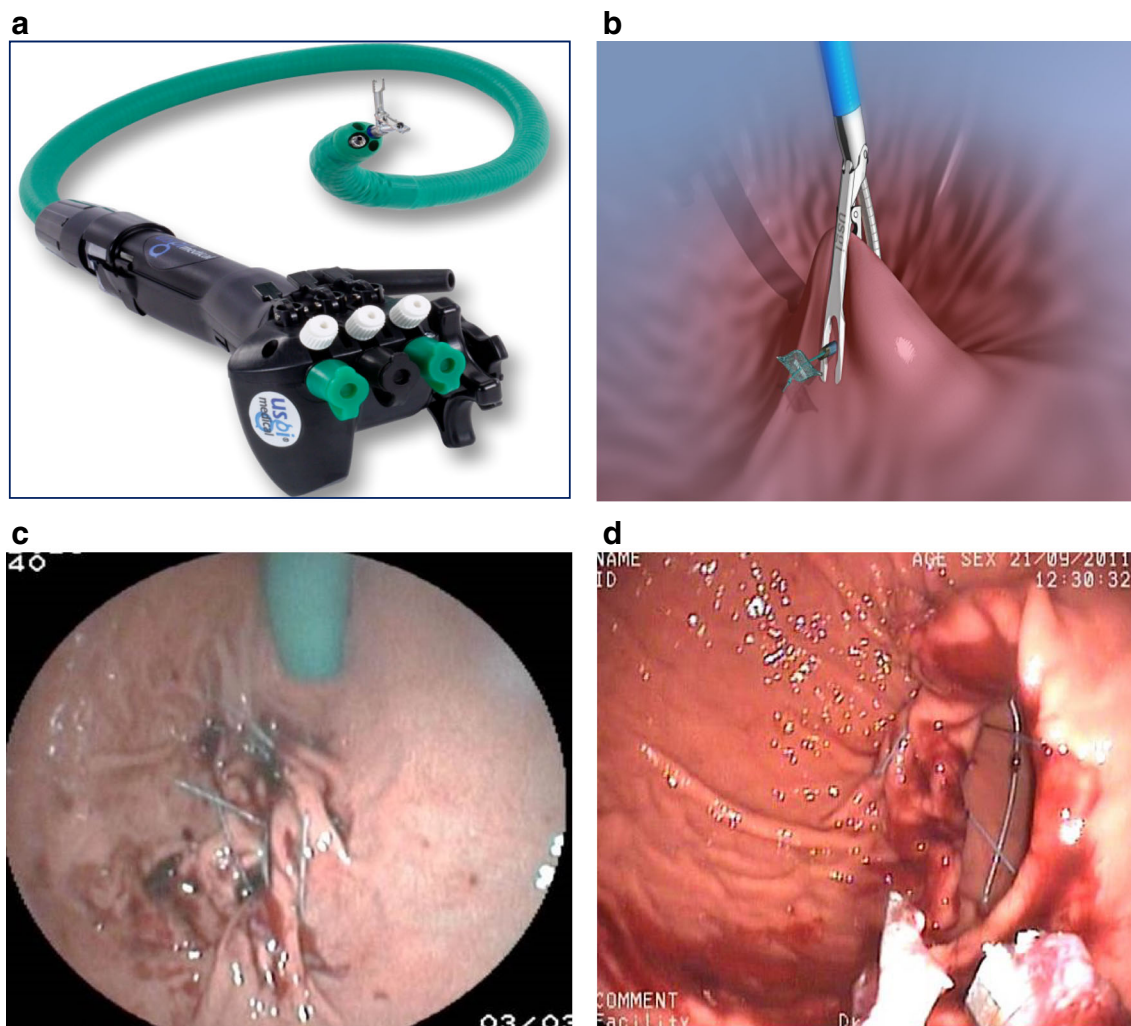


Fig. 1 **a** Incisionless Operating Platform™ (IOP) with TransPort® Endoscopic Access Device. **b** Target tissue approximation using the g-Cath EZ™ Suture-Anchor Delivery Catheter. **c** POSE suture-anchor plications in gastric fundus. **e** POSE suture-anchor plications in distal body

the three techniques. Figure 1d illustrates one of these techniques to help induce gastric dysmotility by reducing the size of the antral inlet.

Postoperative Care

Patients were discharged within 24 h, as deemed medically indicated. During the first 4 weeks post-procedure, patients were advised to maintain a customized, calorie-restricted diet that transitioned from liquids to soft solids to full solids with a specified targeted amount of protein and fat and minimum quantity of liquids. Walking exercise (10–15 min 2–3 times/day) was encouraged during the first 4 postoperative weeks, and patients were instructed to increase their exercise in the fifth week to an aerobic regimen of 30–45 min 5 times/week.

Caloric Intake Capacity

To assess caloric intake capacity (meal size) before and after the POSE procedure, we used a standardized nutrient drink test [11, 14, 15]. Patients ingested a nutritional drink (Ensure®, Abbott Nutrition, Lake Forest, IL; 1 mL = 1.5 kcal) at a constant rate of 30 mL/min. The glass was constantly filled with a perfusion pump so that the patient was unaware of the volume being ingested. Patients were instructed to maintain consumption at the fill rate and note their sensation of satiety using a graphical classification scale ranging from 0–5 with verbal descriptors (0=no symptoms; 5=maximum fullness). Patients were told to stop ingestion when the score of 5 was reached. Caloric intake capacity was summarized as the number of calories ingested until the point of maximum satiation was reached.

Caloric intake measured by the nutrient drink test has been shown to correlate well with caloric intake during a buffet

meal [15]. The nutrient drink test has shown good reproducibility and sensitivity to change and has been tested in healthy, normal weight, and obese populations [16, 17].

Gastric Emptying

Gastric emptying of a solid meal was assessed using the gold standard measurement, scintigraphy [13, 18]. Patients attended the nuclear medicine department after 8 h of fasting. They ingested a 400-kcal standard meal (ham omelet [20 g of ham, 50 g of egg, 5 g of oil], 20 g of bread, 7.5 g of butter, 12 g of marmalade, and 200 mL of fruit juice with the omelet marked with 1 mCi (37 MBq) of ^{99m}Tc -DTPA. Anterior and posterior abdominal images of 2-min duration were obtained by means of a gamma camera at time 0 and every 10 min until 1 h after the meal and every 20 min until 4 h, or no remaining gastric activity was seen. Gastric emptying was summarized based on the proportion of food retained in the stomach (GR) at each time point.

Glucose Homeostasis and Hunger/Satiation Peptides

Fasting blood samples were collected through a venous cannula at baseline and 30, 60, 90, and 120 min after consumption of the 400 kcal standard meal (ham omelet [20 g of ham, 50 g of egg, 5 g of oil], 20 g of bread, 7.5 g of butter, 12 g of marmalade, and 200 mL of fruit juice) to measure plasma levels of leptin, peptide-C, insulin, glucose, peptide YY (PYY3-36), and total ghrelin level.

Hormone measurements of PYY3-36 and total ghrelin were performed with radioimmunoassay, and leptin was measured using spectrophotometry (Diagnostics Biochem Canada, Inc., Ontario, Canada). Samples were collected using EDTA tubes and adding several commercial protease inhibitors to measure active hormones (Millipore DPPIV inhibitor, sigma protease inhibitor cocktail, and Pefabloc SC[®] [Roche Diagnostics, Mannheim, Germany]).

Plasma changes in hunger/satiation peptides in response to a standard meal were summarized, as in previous studies [15, 18] by computing the ratio of the highest (lowest for ghrelin) postprandial plasma level over the fasting plasma level (fed/fast ratio) and the postprandial proportional change (fed-fast/fast \times 100) for each hormone or peptide evaluated.

Statistical Analysis

Patient baseline characteristics and operative outcomes were summarized using descriptive statistics. Continuous variables are reported as mean, standard deviation (SD), standard error (SE), and range. Outcome continuous variables are reported as mean (95 % CI). Categorical variables are reported as counts and percentages.

Excess body weight (EBW) at baseline was calculated as the difference between weight (kg) at baseline and ideal body weight (IBW). IBW was calculated for a BMI of 25. Weight loss after the POSE procedure was assessed as proportional total body weight loss (%TWL) ([pre-procedure weight minus post-procedure weight/pre-procedure weight] \times 100) and proportional %EWL ([pre-procedure weight minus post-procedure weight/pre-procedure EBW] \times 100).

Postoperative changes were assessed using match-paired analyses. The specified primary endpoint for gastric emptying comparisons was, as in previous studies [16], initial gastric emptying; that is, gastric nutrients retained 10 min after the standard meal (GR10). Subgroup analyses for weight loss were not performed on the three distal body configurations due to the small sample size.

Multivariate regression analyses were performed to identify significant independent predictors of %EWL at 15 months (dependent variable) following the procedure. We explored whether changes in meal size, GE, or hunger/satiation factors (independent variables) might predict sustained weight loss after the POSE procedure. The primary endpoints selected for this analysis were, as used in previous studies [15, 16], initial GR10 and plasma fasting levels and postprandial changes of hunger satiation hormones. The rationale to select GR10 as the primary gastric emptying endpoint was the hypothesis that meal size depends on signals that arise early during meal ingestion. We included as covariates age, sex, weight, height, and BMI. Regression models were explored using backward, forward, and mixed stepwise approaches selected based on the adjusted R^2 with the least number of independent variables. Least-square mean estimates \pm SEM from the best-fitting regression model are reported.

Results

Patient Characteristics

Between February and May 2012, the POSE procedure was performed on 18 patients (14 women, 4 men) with a 100 % (18/18) follow-up at 1–6 months, 89 % (16/18) at 9 months, and 83 % (15/18) at both 12 and 15 months. Patients had a mean age of 39.3 \pm 9.8 years (range 21–53). The mean baseline weight and BMI were, respectively, 102.7 \pm 10.7 kg (89–131) and 36.3 \pm 2.3 kg/m² (32–40). All patients reported overeating and 67 % ($n=12$) binge eating.

Operative Outcomes

The mean number of total suture anchors placed was 14.3 \pm 1.1 (range 12–16), with a mean of 9.7 \pm 0.8 (8–11) fundal anchors and 3.9 \pm 0.2 (3–4) distal body anchors. The mean operative time was 51 \pm 9 min (39–70). All patients were discharged

within 24 h following the procedure. There were no postoperative complications or unscheduled endoscopies.

Weight Outcomes

A significant and progressive weight loss after the POSE procedure was maintained during the length of the entire study. Figure 2 shows mean %TWL and %EWL at baseline and during follow-up. At 15-month follow-up, mean %TWL was 19.1±6.6 (95 % CI, 15.5, 22.8) and mean %EWL was 63.7±25.1 (95 % CI, 49.8, 77.6). The respective proportion of patients who achieved at least 25 % EWL was 83 % (15/18), 93 % (14/15), and 93 % (14/15) at 6, 12, and 15 months post-procedure.

Caloric Intake Capacity

Caloric intake capacity (meal size) was significantly reduced after the POSE procedure. Thus, to reach maximum satiation, patients drank on average 901 kcal (685, 1117) before and 473 kcal (345, 600) and 574 (418, 730) at 2 and 6 months after the POSE procedure, respectively (both $p < 0.001$ vs. baseline) (Fig. 3).

Gastric Emptying

Two months following the POSE procedure, the gastric emptying rate was delayed during the first hour after the standard meal compared to before the POSE procedure ($p < 0.05$). However, on average, gastric emptying function completely normalized over 2 h 6 months after POSE (Fig. 4). All subjects emptied almost 100 % by the 2-h time-point.

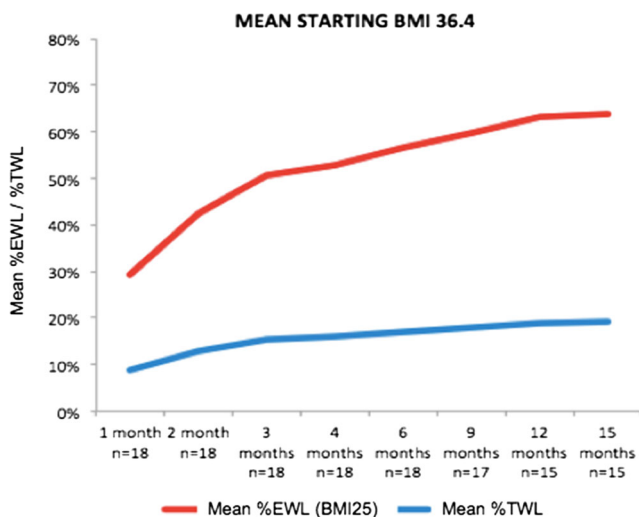


Fig. 2 Weight-loss outcomes

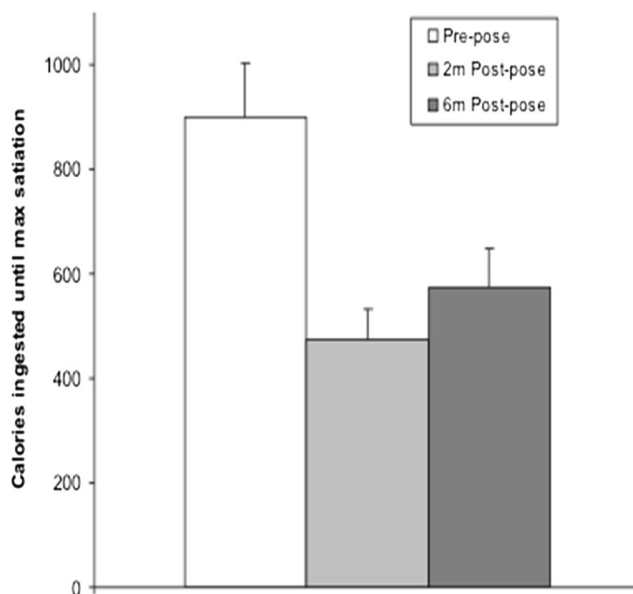


Fig. 3 Mean caloric intake required to reach maximum satiation (meal size) before the POSE procedure and at 2 and 6 months ($n=18$) post-procedure. Note that meal size was significantly lower at 2 ($p < 0.001$) and 6 months ($p < 0.001$) following POSE compared with baseline

Glucose Homeostasis and Satiation Peptides

As might be expected, circulating leptin levels and glucose homeostasis improved after the POSE procedure (Table 1). Fasting and postprandial responses of ghrelin and PYY also improved (Fig. 5). Hence, fasting levels of ghrelin increased at 2 and 6 months after the POSE procedure compared to baseline ($p < 0.05$). Also, postprandial inhibition of ghrelin was significantly enhanced from -7 % before the procedure to

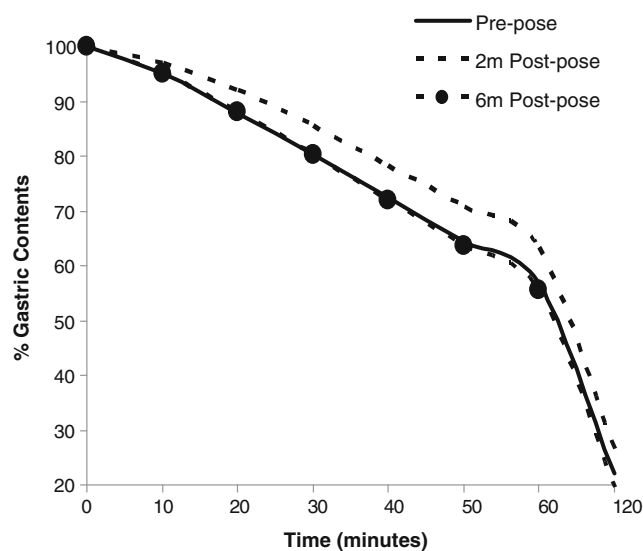


Fig. 4 Gastric emptying curves before and at 2 and 6 months ($n=18$) after POSE. Two months after the POSE procedure, gastric emptying was prolonged during the first 60 min after a meal compared with baseline. By 6-month follow-up, patients' gastric emptying profile was similar to their pre-procedure profile

Table 1 Plasma levels of glucose homeostasis and hunger/satiation peptides before and at 2 and 6 months ($n=18$) following the POSE procedure

	Pre-POSE mean (95 % CI)	2 months post-POSE mean (95 % CI)	p (compared to pre-POSE)	6 months post-POSE mean (95 % CI)	p (compared to pre-POSE)
Leptin	52 (40, 63)	20 (13, 28)	<0.0001	31 (18, 44)	0.0003
Peptide-C fast	3.03 (2.4, 3.7)	2.3 (1.4, 3.2)	0.18	1.9 (1.6, 2.3)	0.003
Insulin fast	12.7 (8.2, 17.3)	5.3 (2.5, 8.1)	0.0003	9.3 (6.8, 11.8)	0.11
Glucose fast	105 (92, 117)	92 (87, 96)	0.02	92 (87, 97)	0.01
Glucose fed	145 (124, 166)	127 (116, 138)	0.04	126 (112, 139)	0.007
Ghrelin fast	618 (522, 713)	702 (587, 818)	0.02	755 (576, 934)	0.04
PYY fast	102 (87, 116)	73 (58, 88)	0.005	79 (60, 97)	0.03
PP ghrelin Δ	-7 % (-4, -10)	-18 % (-10, -26)	0.04	-15 % (-11, -18)	0.005
PP PYY Δ	+15 % (7, 29)	+56 % (30, 81)	0.007	+34 % (11, 57)	0.04
PP ghrelin ratio	0.9 (0.9, 1)	0.8 (0.7, 0.9)	0.04	0.8 (0.8, 0.9)	0.005
PP PYY ratio	1.15 (1, 1.3)	1.6 (1.3, 1.8)	0.007	1.3 (1.1, 1.6)	0.04

Fast plasma levels measured in fasting conditions, *Fed* maximum (minimum for ghrelin) levels during the fed period (2 h) measured, *PP ratio* postprandial ratio (fed/fast), *PP Δ* postprandial delta (fed-fast/fast \times 100), *POSE* primary obesity surgery endolumenal, Δ change

-15 % 6 months after the procedure ($p=0.005$). PYY fasting levels also decreased after POSE vs. baseline ($p<0.05$) and postprandial PYY stimulation was significantly increased from +15 to +34 % 6 months after POSE ($p=0.04$).

Predictors of Weight Loss 15 Months After POSE

As explained in the [Methods](#), the physiological changes after the POSE procedure were explored that might influence weight loss after surgery. Regression modeling was used that incorporated as independent variables, sex, age, height, weight, BMI, GR10, and also plasma endocrine factors and hunger/satiation peptides during fasting and in the postprandial period. The best-fitting model for %EWL 15 months post-procedure ($R^2=66\%$; $p=0.006$) included basal, pre-procedure BMI, GR10, and PYY postprandial change 2 months post-procedure. Thus, weight loss at 15 months was greater in lower-weight patients, those who experienced a greater GR10 at 2 months, and those who experienced higher PYY postprandial change. Hence, independent of basal weight, greater impact on gastric function, and postprandial PYY response 2 months after the POSE procedure significantly influenced sustained weight loss. Figure 6 shows the independent additive effects of postprandial PYY change and gastric retention on %EWL at 15 months following the procedure.

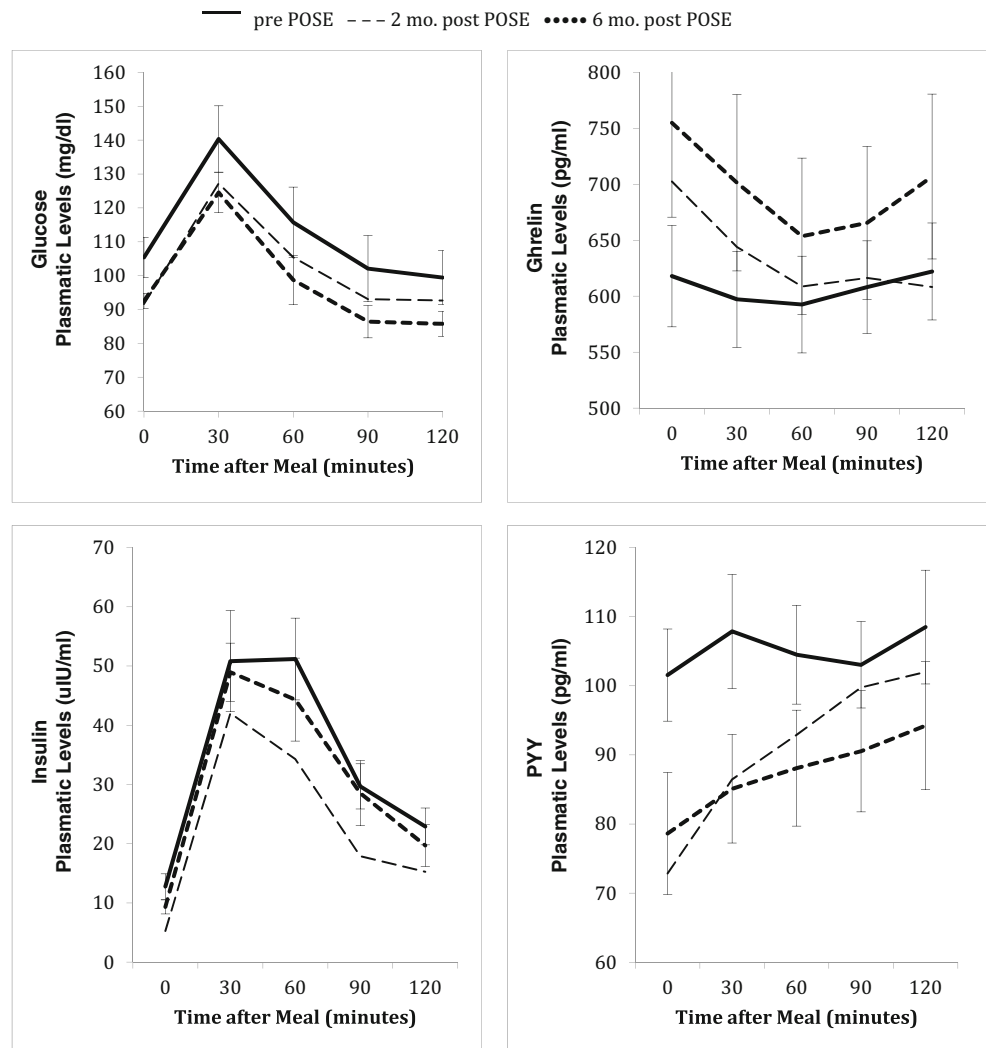
Discussion

This small observational study was not intended to focus on weight measurement following the POSE procedure, but rather to obtain insights into its mechanisms of action. However, the weight loss observed seems to support that of an earlier study that showed that the POSE procedure resulted in

substantial weight loss in obese patients with 6 months of follow-up [7], and it suggests that this weight loss might be sustained at least through 15-month follow-up. In the MOTIVATE study, mean EWL at 6 and 15 months post-procedure was 56.5 and 63.7 %, respectively. The magnitude of weight loss following the POSE procedure seems superior to that achieved with currently available pharmacotherapy and intensive lifestyle interventions [19], similar to that achieved with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) and lower than that associated with RYGB at 12 months of follow-up [20, 21]. Interestingly, the mean 15-month TWL following the POSE procedure (19.1 %) was significantly higher than the modest 5 % TWL shown to significantly reduce weight-related comorbidities, including diabetes, hypertension, and dyslipidemia [22]. At 15-month follow-up, >90 % (14/15) of evaluable patients and 78 % (14/18) of all enrolled patients (based on a conservative assumption that the three patients lost to follow-up before 15 months would have failed this endpoint) had achieved $\geq 25\%$ EWL.

For the first time, the MOTIVATE study explored potential mechanisms underlying weight loss after the POSE procedure. The data show that there is a statistically significant post-procedure change in satiation (caloric intake capacity); thus, patients needed significantly fewer calories to reach the point of maximum satiation. This was observed early, at 2 months, and was maintained at 6 months post-POSE. Caloric intake capacity as measured in this study has been shown to be a significant predictor of weight loss after RYGB or sleeve gastrectomy (LSG) [14]. Reduction in caloric capacity is critical to a successful and sustainable weight-loss procedure. In addition to some reduction in gastric volume, it is hypothesized that the primary mechanism by which caloric intake is reduced is through the prevention of fundal accommodation by the suture-anchors, triggering earlier satiety. The

Fig. 5 Postprandial responses of PYY, ghrelin, glucose, and insulin over time



vast majority of POSE procedure patients at our hospital continue to subjectively report earlier satiety and less hunger at 6 and 12 months post-procedure.

Satiation is known to depend on a complex array of gastric and post-gastric signals [20–22]. Meal size is influenced by gastric volume [11, 12], gastric emptying, and the postprandial response of ghrelin and PYY [14]. In this study, circulating levels of both pre- and post-meal ghrelin and PYY were seen to change significantly after the POSE procedure. These changes were observed as early as 2 months post-procedure and were maintained at 6 months, possibly contributing to early and sustained weight loss.

Ghrelin is a gut peptide secreted primarily from the gastric fundus that stimulates appetite and increases food intake [23]. In normal-weight individuals, ghrelin increases before meals and decreases quickly afterwards [24]. The current study showed that pre-meal circulating ghrelin increased after the POSE procedure. It has been shown that obese individuals have lower levels of circulating ghrelin [25] and that

circulating ghrelin levels increase in response to weight loss by caloric restriction [26]. Thus, it is conceivable that observed changes in pre-meal circulating ghrelin may have been related to weight loss rather than to the POSE procedure itself.

The MOTIVATE study also demonstrated that pre-meal circulating PYY levels decreased after POSE, whereas postprandial PYY increased significantly at 2 and 6 months following POSE. PYY, which signals satiety, is secreted from L cells located predominantly in the distal intestinal tract in response to nutrients [27]. Gastric emptying was not changed at 6 months post-POSE compared to pre-POSE. Thus, gastric emptying would not explain the differences observed in our study on postprandial PYY levels after POSE. PYY is released within 10 min of food intake, before ingested nutrients reach the distal small intestine and colon, where the greatest concentrations of PYY are found [28]. This suggests that initial postprandial release of PYY is under neural control. Moreover, altered vagal afferent sensitivity has been suggested in obese patients [29]. It is conceivable that improved vagal afferent

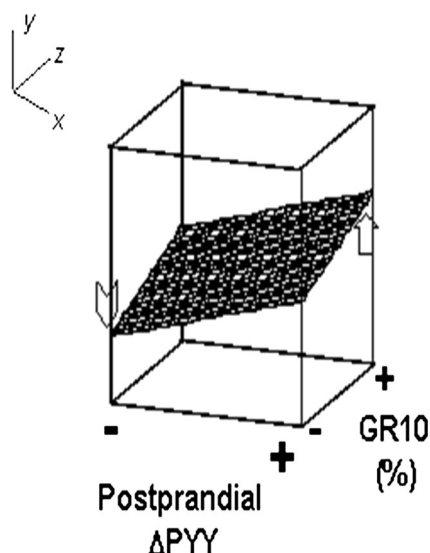


Fig. 6 Surface plot showing the independent effects of postprandial increase in PYY (ΔPYY) (x -axis) and at 10-min post-meal gastric retention (GR10) (z -axis) on percentage excess weight loss (%EWL) (black surface) at 15 months ($n=15$) after the POSE procedure. Note that weight loss is greater in those with higher postprandial ΔPYY and those with increased GR10 (arrow). On the contrary, weight loss is lower in those with a lesser increase in postprandial ΔPYY and decreased GR10 (arrowhead)

sensitivity after POSE, as suggested occurs after other bariatric interventions [30], might enhance the response of PYY to nutrients, as observed in the current study.

More interestingly, we observed that the postprandial PYY increase at 2 months was predictive of weight loss at 15 months. These findings are in concordance with the known biological functions of PYY [27] and with data from bariatric surgery studies. Studies have shown better long-term weight outcomes after RYGB or laparoscopic adjustable gastric band LAGB in patients with enhanced PYY postprandial response [28, 31–33]. The MOTIVATE study data suggest that increased PYY release in response to nutrients following the POSE procedure may be a relevant mechanism of decreased caloric intake and the weight loss observed with this procedure, similar to that observed following several bariatric surgery techniques.

We also observed that patients show a transient delay of gastric emptying of solids early, 2 months after undergoing POSE. This delay is conceivably the result of the physiological inflammatory response to the presence of transmural plications in the gastric wall. The presence of microinflammatory changes in the submucosal and muscular layers of the stomach alters sensory and motor responses in the gastrointestinal tract [34]. When inflammation resolves, gastric function may return to its previous state, as observed in the current study with the normalization of gastric emptying 6 months after POSE. Interestingly, our data suggest that those who experienced transient delay in gastric emptying were more likely to lose more weight and to maintain their weight loss at 15-month

follow-up. This observation should be considered with caution; however, once acute inflammation is resolved, permanent “sensitization” of afferent nerves in the gut wall may occur [35, 36]. Peripheral sensitization is known to cause early satiation and increased postprandial fullness in many patients with functional dyspepsia [37, 38]. Hence, it is not inconceivable that patients undergoing POSE who present with more intense inflammatory responses at the gastric wall, and thus, a transient delay in gastric emptying, sensitization may have occurred that might explain their permanent enhanced satiation perception in response to food. Further studies of the POSE procedure’s mechanisms of action are needed to clarify this issue.

In conclusion, the MOTIVATE study provides additional evidence that the endoscopic POSE procedure results in substantial early weight loss sustained through 15 months. The study also suggests that potential mechanisms of weight loss following the POSE procedure may include significant changes in neuro-hormonal circuits involved in the regulation of food intake. Additional research with larger sample sizes and longer follow-up is needed to determine the effectiveness of the POSE procedure in promoting durable weight loss and resolving obesity-related comorbidities. Investigation is also needed to determine the therapeutic profile and cost effectiveness of POSE compared with bariatric surgical procedures.

Acknowledgments We wish to thank Mónica Isart Rueda, director of Laboratory Services at Teknon; Javier Pavia for the assistance with gastric emptying analysis; and Maribel Sánchez for the nutritional support with patients during the study.

Conflict of Interest Manuscript development was financially supported by USGI Medical, Inc., USA. A. Bronstone is a Scientific Research Writer and J. N. Buchwald is the Director and Chief Scientific Research Writer at Medwrite LLC, a CRO under contract with USGI.

References

- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, et al. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:Cd003641.
- Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014;m24(3):437–55.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567–76.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;142(4):621–32.
- Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275–87.

6. Martin M, Beekley A, Kjorstad R, et al. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: a national population-based analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(1):8–15.
7. Espinos JC, Turro R, Mata A, et al. Early experience with the Incisionless Operating Platform (IOP) for the treatment of obesity: the Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure. *Obes Surg*. 2013;23(9):1375–83.
8. Lopez-Nava G, Bautistia-Castaño I, Jimenez A, et al. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: one-year patient weight loss and safety outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2014, in press.
9. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(1):G7–13.
10. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(6):367–78.
11. Delgado-Aros S, Cremonini F, Castillo JE, et al. Independent influences of body mass and gastric volumes on satiation in humans. *Gastroenterology*. 2004;126:432–40.
12. Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens DA, et al. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterol*. 2006;131:1717–24.
13. Moragas G, Azpirov F, Pavia J, et al. Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying. *Am J Physiol*. 1993;246(6 Part 1):G1112–7.
14. Gras-Miralles B, Haya JR, Moros JM, et al. Caloric intake capacity as measured by a standard nutrient drink test helps to predict weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(12):2138–44.
15. Puigvehi M, Gras-Miralles B, Torra S, et al. Comparison of ad libitum energy intake and the neuro-endocrine postprandial response as measured during a buffet-type meal and a standardized nutrient drink test. *Gastroenterology* 2012; 142:S-56.
16. Torra S, Ilzarbe L, Malagelada JR, et al. Meal size can be decreased in obese subjects through pharmacological acceleration of gastric emptying (The OBERYTH trial). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(6):829–37.
17. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, et al. Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav*. 2014;129:265–71.
18. Camilleri M, Colemont LJ, Phillips SF, et al. Human gastric emptying and colonic filling of solids characterized by a method. *Am J Physiol*. 1989;257(2 Part 1):G284–90.
19. Ginsberg GG, Chand B, Cote GA, et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):943–53.
20. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
21. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248–56.
22. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104–9.
23. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141(11):4255–61.
24. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714–9.
25. Tschoop M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–9.
26. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623–30.
27. Morinigo R, Vidal J, Lacy AM, et al. Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg*. 2008;247(2):270–5.
28. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89:1070–7.
29. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol*. 2014;592:2927–41.
30. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. 2008;247:401–7.
31. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349(10):941–8.
32. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246(5):780–5.
33. Komer J, Inabnet W, Conwell IM, et al. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1553–61.
34. Lakhan SE, Kirchgessner A. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflamm*. 2010;7:37.
35. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765–9.
36. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353:2145–8.
37. Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterol*. 2002;122:1738–47.
38. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterol*. 2005;129:98–104.

IV.2. - Otras publicaciones relacionadas con el tema

Comunicaciones a congresos:

- 1.- Espinós JC, Da Costa M, Turró J et al. Effectiveness of intragastric balloon in the treatment of obesity. DDW 2012. San Francisco. Poster.
- 2.- Espinós JC, Da Costa M, Turró J et al. Intragastric balloon. Evaluation of desirable effects, secondary effects and complications. DDW 2012. San Francisco. Poster
- 3.- Espinós JC, Da Costa M, Turró J et al. Balón intragástrico. Valoración de efectos deseables, efectos secundarios y complicaciones. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Madrid Junio 2001. Poster
- 4.- Sanchez M, Espinós JC, Turró J et al. Importancia del seguimiento en pacientes con Balón Intragástrico. IX Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. La Coruña. 21-24 de octubre de 2009. Poster.
- 5.- Mata A, Espinós JC, Turró R, Sanchez M, Turro J. Técnica P.O.S.E para tratamiento de la obesidad. Resultados iniciales. XXXIII Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Madrid Nov 2011. Comunicación oral. Endoscopy 2011;43 (12). A93.
- 6.- Espinós JC, Turró R, Mata A et al. I: "Safety and Preliminary results of The POSE procedure. Congreso Europeo de Gastroenterología "19 UEGW 2011 Estocolmo – Suecia". Comunicación oral. Octubre 22-26, 2011.
- 7.- Espinós JC, Turró R, Mata A, Dacosta M, Cruz M, Turro J. Safety and preliminary results of the Pose (primary Obesity Surgery Endolumenal) in the treatment of obesity. Gastrointestinal endoscopy 20 2012;75 (4). Congreso Europeo de Gastroenterología (UEGW 2012). Amsterdam, AB220-AB221.
- 8.- Turró R, Espinós JC, Mearin F et al. An evaluation of motility, metabolic, society and weight changes utilizing endoscopically placed sutute anchors for the treatment of primary obesity. Early results. Gastrointestinal Endoscopy 2013;77 (5):AB470

9.- Delgado_Aros B, Espinós J, Turró R et al. Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) . Effects on satiation, Gastric emptying and hunger/satiation peptides. Predictive factors of weight loss after POSE in a prospective cohort of obese patients. Oral communication in 18 world congress of IFSO: Istambul 2013.

10.- Turró R, Espinós JC, Mata A, Turró J. A prospective evaluation utilizing and endoscopic approach to plicate tissue for the treatment of primary obesity: Our first 100 POSE patients. Oral communication in 18 world congress of IFSO. Istambul 2013.

11.- Greve JW , Espinós JC, Miller K, Turró R. A randomized controlled multicenter study of an incisionless operating platform for primary obesity (POSE) vs diet-exercise alone: The MILEPOST study. 20 World congresss. IFSO 15. Vienna 2015. Comunicación oral

12.- Turró R, Espinós JC, Turró J, Mata A. Parity achieved in primary infertility after POSE procedure. 20 World congresss. IFSO 15. Vienna 2015. Comunicación oral.

13.- Mata A, Espinós JC, Turró R, Miller K Greve JW. Estudio multicentrico comparativo y aleatorizado del sistema endoscópico de anclaje de suturas para el tratamiento de la obesidad priomaria, frente a la combinación de solo dieta y ejercicio: Estudio MILEPOST. XXXVII Jornada Nacional de la SEED - Aceptado como comunicación oral nº 77.

14.-Greve JW, Espinós JC, Miller K, Turró R et al .A randomized controlled multicenter study of an incisionless operating platform dfor primary bobesity (POSE) vs diet-exercise alone: The MILEPOST study. UEG Week 2015. October 24-28, 2015, Barcelona - Spain.Comunicación oral UEG15-ABS-2159:

Ponencias a Cursos y Congresos:

1.- Tratamiento endoscópico de la obesidad. Procedimiento "POSE"III Reunión de Endoscopia Terapéutica Avanzada, 7 y 8 de abril de 2011. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona.

2.-Tratamiento endoscópico de la obesidad mediante técnica POSE. VIII Curso Internacional de Endoscopia Digestiva Terapéutica“Resolución de problemas en Endoscopia Digestiva”. Servicio de Digestivo. Clínica Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona, 26-28 de Abril 2012

3.- Tratamientos endoscópicos de la obesidad.VII Semana de las Enfermedades Digestivas . Bilbao 2012.

4.-Experiència i tècniques endoscòpiques en la patologia bariàtrica en Tractament endoscòpic i quirúrgic de la patologia bariàtrica. Academia de Ciencias Medicas, Sociedad de Endoscopia. octubre 2013

5.- Esteatosis hepatica no alcoholica. Poden les estratègies endoscòpiques prevenir-la?. L´obesitat un repte social i sanitari del sigle XXI. H U Mutua de Terrassa. UB julio 2013.

V.- DISCUSIÓN

El estudio 1 de esta tesis doctoral, *“Early Experience with the Incisionless Operating Platform™(IOP) for the Treatment of Obesity. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) Procedure”* es la primera serie reportada a nivel mundial, sobre el procedimiento POSE como tratamiento primario de la obesidad.

En ella se realiza el seguimiento de una serie consecutiva de 45 pacientes con obesidad tipos I, II y III a los que se les realiza la intervención endoscópica “POSE” con la plataforma endoscópica “IOP” como tratamiento primario de su obesidad.

Los resultados confirman las hipótesis de realización y seguridad de la técnica al conseguirse realizar en el 100% de los casos con un tiempo medio de 63 minutos, con alta antes de las 24 horas en todos los casos, y con sólo 2 inter-consultas por dolor en las primeras 48 horas, como efectos adversos.

La media de plicaturas utilizada fue de 10 y 3, y en todos los casos los pacientes refirieron, como se esperaba, sensación de saciedad precoz o de llenado gástrico que les impedía realizar ingestas normales y en todos ellos se acompañó de pérdida de peso significativa a los 6 meses.

Los resultados iniciales, transcurridos 6 meses de la intervención, no muestran diferencias entre ambos sexos, ni si dividimos a los pacientes por grupos de edad, o IMC; aunque parece que los grupos de IMC más bajo tienden a perder más PSP que los de IMC alto, que por el contrario pierden más porcentaje del peso total.

La media de PSP es de $49,4 \pm 21$ % y la del % de peso total perdido es de un $15,5 \pm 6,1$ %, resultados muy similares a los de las distintas técnicas quirúrgicas en el mismo plazo de tiempo.

Estos resultados cumplen sobradamente las condiciones apuntadas por la ASGE para las técnicas de endoscopia bariátrica (54), al conseguir una pérdida superior al 25 % de PSP, con menos complicaciones que la cirugía y sin mortalidad. Es además una técnica reproducible, que no altera

significativamente la anatomía. Sin embargo queda pendiente ver su evolución a largo plazo (5 años o más).

De hecho la técnica POSE no solo cumple los preceptos de la ASGE para técnicas endoscópicas sino que también cumple los criterios de Fobi y Baltazar sobre los requisitos a cumplir por las técnicas quirúrgicas. (108,109) que son los siguientes.

1. Segura, con una morbilidad menor del 10% y una mortalidad inferior al 1%.
2. Efectiva, con pérdidas del exceso de peso superior al 50% en más del 75% de los pacientes a los 5 años de seguimiento.
3. Reproducible con facilidad, de tal forma que los resultados de los distintos centros que la realicen sean comparables.
4. Con porcentajes de revisión menores del 2% anual. Aunque en este apartado se consideran sólo las reoperaciones por causas derivadas directamente de la intervención, podrían incluirse también aquellas actuaciones instrumentales (gastroscopias, dilataciones de estenosis, etc.) que, aunque no conlleven una nueva intervención quirúrgica, sean necesarias para tratar secuelas o complicaciones del procedimiento realizado.
5. Que ofrezca una buena calidad de vida, o que no la altere de una forma manifiesta, por la imposibilidad de realizar una ingesta adecuada, presencia de vómitos de repetición o diarreas permanentes. A pesar de todo, al menos inicialmente, y en ocasiones a largo plazo, el grado de satisfacción del paciente no se correlaciona con las modificaciones inducidas en su calidad de vida, pero a largo plazo, especialmente cuando existen graves restricciones en la ingesta, puede conducir a que el paciente boicotee la intervención.
6. Con efectos secundarios mínimos sobre órganos o sistemas, pudiendo añadirse aquí el concepto de que como esta cirugía lleva implícita la posible aparición de tales secuelas éstas deberían al menos ser previsibles, fácilmente corregibles o, mejor, evitables y fácilmente diagnosticables. No debemos olvidar que el éxito en la pérdida de peso se relaciona directamente con la incidencia de complicaciones.

7. Fácilmente reversibles, si bien en este punto debería incluirse el concepto de reversibilidad funcional, encaminado a definir la corrección de las secuelas intratables o graves, frente al de reversibilidad anatómica que, en ocasiones, es imposible de conseguir.

Sin embargo, al igual que otras técnicas endoscópicas, como el balón, y también las quirúrgicas, el método POSE debe asociarse a un seguimiento intensivo por médico-nutricionista-entrenador personal con el fin de cambiar los hábitos de alimentación y ejercicio del paciente y conseguir de esta forma unos resultados duraderos.

La adaptabilidad del organismo a una cirugía tan agresiva como el bypass, o medianamente agresiva como la banda gástrica, permite una recuperación del peso perdido hasta en el 30% de los pacientes operados (45,46). Es lógico suponer que por esta misma adaptabilidad en la cirugía POSE ocurrirá algo similar. La técnica POSE pues parece inicialmente prometedora en cuanto a PSP y porcentaje de peso total perdido. Se deberán realizar estudios controlados para validar la técnica, y se abren diversos interrogantes como la durabilidad del método o de sus efectos; si existe algún subgrupo de pacientes donde esté más indicada; sus mecanismos de acción que permitan saber entre otros aspectos ¿Por qué sienten los pacientes saciedad?, etc...

Para intentar contestar algunas de estas preguntas se realizó el estudio 2 de esta tesis “ *Gastrointestinal physiological changes and their relationship to weight loss following the POSE procedure*”. Este segundo trabajo de la tesis doctoral es asimismo el primer estudio publicado a nivel mundial, sobre las consecuencias metabólicas del método POSE y los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la saciedad. En este estudio incluimos 18 pacientes consecutivos a los que se les realizó, antes de la endoscopia terapéutica, un estudio gammagráfico de vaciamiento gástrico con una comida estándar marcada con tecnecio (110, 111), y un estudio de capacidad de ingesta calórica mediante la ingesta regular y controlada de un nutriente hipercalórico (1ml=1,5 Kcal) (107,112,113) que se ha demostrado que se correlaciona directamente con la capacidad de ingesta de una comida normal. (107)

También se realizaron estudios hormonales de péptidos relacionados con la sensación de hambre -saciedad, antes y después de la ingesta. Todo ello

repetido a los 2 y 6 meses postintervención, además de un seguimiento de los pacientes durante 15 meses para comprobar la durabilidad de la técnica y sus resultados a largo plazo.

El estudio de capacidad de ingesta calórica dio unos resultados altamente significativos con una disminución de casi el 50 % en la capacidad a los 2 meses y, aunque con algo de recuperación, un descenso todavía muy significativo a los 6 meses. Así la capacidad preintervención en calorías era de 901 kcal (685, 1117) y bajó más de un 50%, (473 kcal), a los dos meses (345, 600), y a 574 kcal pasados los 6 meses (418, 730), siempre con una $p < 0,01$ altamente significativa. Estos resultados apoyan la hipótesis de la disminución de la adaptabilidad o *compliance* del fundus producida por las plicaturas como causa de la saciedad precoz que presentan los enfermos operados de POSE.

La reducción de la capacidad de ingesta calórica es un buen factor predictivo de pérdida de peso en pacientes operados de Sleeve o banda gástrica (113) y es fundamental para conseguir resultados a largo plazo en la pérdida de peso.

Sin embargo el vaciamiento rápido o precoz del fundus, por esta falta de adaptabilidad, no se demostró en el estudio de vaciado gástrico. El grupo global mostraba un vaciamiento muy anárquico entre los diferentes pacientes, con tendencia a un vaciamiento más lento que en la población normal y si a los 2 meses mostraba un vaciamiento levemente más lento que antes de la intervención, a los 6 meses se volvía al patrón anterior. Mirando los vaciamientos parciales de fundus y antro no había diferencias entre antes y después de la intervención. Es posible que esta falta de evidencia de vaciamiento precoz del fundus se deba a que la técnica se realiza con una comida estándar de 400 calorías, muy por debajo de las casi 1000 calorías, que corresponden al límite máximo de capacidad antes de practicarse la técnica POSE, e incluso inferior a las 500 calorías de capacidad máxima postintervención. Así pues, cabe suponer que si hubiésemos realizado la prueba con una comida más calórica y voluminosa, sí hubiéramos encontrado diferencias entre los estudios anteriores y posteriores a la intervención de cada paciente .

Realizamos también estudios hormonales de los péptidos relacionados con las sensaciones de hambre (Ghrelin) y saciedad (PYY, GLP-1). Los estudios hormonales muestran unos resultados precirugía, ya conocidos en

los pacientes obesos, con disminución de la ghrelina, tanto basal como tras la ingesta, mostrando una curva casi plana; así como un aumento de la PYY que tampoco varía con la ingesta (114).

El comportamiento hormonal tras las técnicas quirúrgicas está asimismo estudiado tras las diversas opciones de tratamiento. Así pues se observa una clara disminución de la Ghrelina, acompañada de un aumento precoz de PYY y GLP-1, además de un vaciamiento gástrico más rápido, tras la GV (51-53). En el caso del RYGB el descenso de la ghrelina no es tan marcado y se normaliza al año (51).

Si miramos los resultados de los estudios del comportamiento de las hormonas tras la colocación del balón intragástrico, nos encontramos con resultados muy dispares. Existen estudios que muestran una disminución clara de la ghrelina (115), otros en los que permanece sin cambios (116,117) y algunos con aumento de la misma. (118-120) Todos estos estudios coinciden solamente en evidenciar un retraso en el vaciamiento gástrico.

Con el método POSE, a los 2 meses se muestra un aumento de la ghrelina basal y una disminución de la PYY y en ambos casos con una recuperación de la curva normal que presenta la población no obesa; con disminución de la ghrelina tras la ingesta y aumento de la PYY. Está demostrado el aumento de la ghrelina circulante tras dietas y pérdida de peso, por lo que es probable que estos efectos hormonales sean reflejo de la pérdida de peso antes que de la técnica en sí (121). Sin embargo la sensación de saciedad que se produce postintervención, se manifiesta transcurridos unos 10-12 minutos, dando un máximo de calorías aceptadas de 473, y coincidiendo con la liberación de PYY; indicando que quizás el efecto de este aumento precoz de PYY se produce por vía neuronal, puesto que no existe en los pacientes con POSE un vaciado rápido que permita que el alimento llegue a ileon terminal tan pronto. Se ha sugerido la presencia de una sensibilidad vagal aferente alterada en los pacientes obesos, (122) y es posible que, al igual que sucede tras otras intervenciones bariátricas (123), haya una mejoría de la sensibilidad vagal aferente tras la intervención POSE que estimule la respuesta de la PYY a los nutrientes.

Estos resultados sugieren que entre los mecanismos potenciales que producen pérdida de peso en los pacientes intervenidos con el método

POSE se incluyan cambios significativos en los circuitos neuro-hormonales involucrados en la regulación de la ingesta.

En este estudio se siguieron a los pacientes durante 15 meses, confirmándose los resultados en cuanto a pérdida de peso con % de peso total perdido de 19.1 ± 6.6 (95% CI, 15.5, 22.8) y PSP de 63.7 ± 25.1 (95% CI, 49.8, 77.6), resultados similares y no inferiores a los obtenidos por las técnicas quirúrgicas (36-44). Y como se muestra en la figura 2 del segundo estudio de la tesis, aunque con un aplanamiento de la pendiente, los pacientes continúan perdiendo peso entre los 12 y 15 meses a diferencia de lo que pasa con el balón intragástrico donde existe un estancamiento entre los 5 y 6 meses de tratamiento.

Por último, hay que destacar que el aumento postprandial de PYY a los 2 meses fue un factor predictivo de pérdida de peso a los 15 meses. Este hecho concuerda con estudios en pacientes operados de RYGB o banda gástrica que muestran mejores resultados a largo plazo en pacientes con aumento de la respuesta de PYY a la ingesta (124-127). Los resultados de este estudio sugieren que el aumento de PYY postingesta en los pacientes operados de POSE puede ser uno de los mecanismos principales en la sensación de saciedad con disminución de la ingesta calórica y pérdida de peso que presentan los pacientes.

VI.- CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos de los estudios que componen esta tesis podemos concluir:

1.- La utilización de la plataforma endoscópica IOP para la realización de plicaturas en estómago (Método POSE) como tratamiento primario de la obesidad, es una técnica realizable en un 100% de los casos en un tiempo limitado con muy buena tolerancia y sin efectos secundarios.

2.- Los pacientes sometidos a este tratamiento presentan sensación de saciedad precoz y presentan una pérdida de peso significativa a los 6 meses y que se mantiene y aumenta a los 18 meses.

3.- Los mecanismos fisiológicos de acción del método POSE pasan por la disminución de la adaptabilidad del fundus gástrico, provocando una disminución de la capacidad de ingesta calórica. A este hecho se acompaña una disminución basal de la PYY pero con un importante aumento postprandial.

4.- Un peso inicial más bajo, mayor retención gástrica a los 10 minutos de la ingesta, y valores más elevados de PYY postingesta, son factores predictivos de una mayor pérdida de peso a los 15 meses.

Como conclusión final, el método POSE es una técnica prometedora en el tratamiento endoscópico de la obesidad y reúne todas las condiciones requeridas de eficacia y seguridad tanto de las técnicas endoscópicas como de las quirúrgicas. Los estudios de seguimiento a largo plazo y los estudios comparativos controlados con otras técnicas permitirán delimitar la población de pacientes que se beneficiará más de esta técnica. .

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- «Obesidad y sobrepeso», nota descriptiva n.º 311, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>, mayo de 2012. Consultado el 10 de agosto de 2015
- 2.- Diez datos sobre la obesidad, clasificación del IMC,. Organización mundial de la salud. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/> Consultado el 10 Agosto 2015.
- 3.- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 5 (3): 135-75.
- 4.- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva, World Health Organization 1995.<http://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. Consultado 18 de agosto 2015.
- 5.- López M, Bellido D, Vidal J, Soto A et al. Distribución de la circunferencia de la cintura y de la relación circunferencia de la cintura con respecto a la talla según la categoría del índice de masa corporal en los pacientes atendidos en consultas de endocrinología y nutrición. *Endocrinología y nutrición* .2010;57(10): 479-85.
- 6.- Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, et al. Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Can J Public Health.* 2012 ;103(2):147-51.
- 7.- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity.
- 8.- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
- 9.- Olshansky SJ, Passaro, D., Hershow, R et al. A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *N Engl J Med* .2005; 352:1138-1145.

- 10.-** Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL et al. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:201-8.
- 11.-** Oliva J, Gonzalez L, Labeaga JM et al. Salud pública, economía y obesidad: el bueno, el feo y el malo. *Gac Sanit.* 2008; 22 (6): 507-10.
- 12.-** Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res.* 1998;6:97-106.
- 13.-** Instituto Bernard Krieff. Informe: estudio de costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid: Instituto Bernard Krieff; 1999.
- 14.-** Sicras-Mainar A, Gil J, Mora T, Ayma J. Prevalence and economic impact of obesity in adults during 2003-2010. *Med Clin (Barc).* 2012 Dec 1;139(13):599-600.
- 15.-** Dobbs R, Sawers C, Thompson F et al. McKinsey Global Institute. Overcoming obesity: An initial economic analysis. file:///C:/Users/usuario/Downloads/MGI_Overcoming_obesity_Full_report.pdf. 2014. Consultado 10 Agosto 2015.
- 16.-** WHO. Monitoring and surveillance Overweight and obesity in three age groups. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/243293/Czech-Republic-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1. Mayo 2015. Consultado 10 Agosto 2015.
- 17.-** Estudio Aladino: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2011. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013. http://www.observatorio.naos.aesan.mssi.gob.es/docs/docs/documentos/estudio_ALADINO.pdf. 2013. Consultado 11 agosto 2015.
- 18.-** Enquesta de salut de Catalunya 2014 Informe dels principals resultats. http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/onada09/esca2014_resultats.pdf. 2014. Consultado 11 Agosto 2015.
- 19.-** Silveira MB, Martinez-Pineiro L y Carraro R. Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Rev. Esp. Salud Publica* 2007.81 (5): 475-487.
- 20.-** Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG and Diamant M. Effects of glucagon like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221 (1):1-16.
- 21.-** Suzuki K, Jasayena CN, Bloom SR. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes.* 2011; 2011:528401.
- 22.-** Park CW, Torquati A. Physiology of weight loss surgery. *Surg Clin North Am.* 2011; 91: 1149-61.

- 23.-** Vandevijvere S, C Chow C, Hall K, Umalia A and Swinburna B. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ* 2015;93:446–456.
- 24.-** Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition and chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. *PLoS one*. 2014;9 (10): e 109849.
- 25.-** Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation* 2012;126 (24):2870-77.
- 26.-** National Institute for Health and Care excellence. Obesity. Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults (NICE clinical guide 189) November 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg189>. Consultado 12 Agosto 2015.
- 27.-** Yanovski SZ, YanovskiJA. Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinica review. *JAMA*. 2014;311 (1): 74-86.
- 28.-** Carter R, Mouralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recents avancemntes in drug treatment of obesity. *Clin Med*. 2012; 12 (5): 456-60.
- 29.-**García E, Martín T. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weighth loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents.*Nutr Hosp*. 2011 May-Jun;26(3):451-7.
- 30.-** Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus buroprion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741): 595-605.
- 31.-** Astrup A, Carraro R, Finer N et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over two years with the one-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (lond)*. 2012;36(6):843-54.
- 32.-** Unites States Agency for Healthcare Research and quality, Southern California evidence-based practice center/rand. Pharmacological and surgical treatment of obesity.Rockville ,MD: U.S. Department of Health and Human Services, agency for healthcare research and quality; 2004.
- 33.-**Christou NV, SampalisJS, Liberman et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004; 240(3): 416-23.
- 34.-** Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357 (8): 753-61.
- 35.-** Trujillo MR, Muller D, Widmer JD, warschkow R and Muller MK. Long-term follow up of gastric banding 10 and beyond. *Obes surg*. 2015; Jul 23. [Epub ahead of print]

- 36.-** Altieri MS, Yang J, Telem DA et al. Lap band outcomes from 19,221 patients across centers and over a decade within the state of New York. *Surg Endosc* 2015. Jul 23 (Epub ahead of print)
- 37.-** Gagner M, Deitel M, Kalberer TL, Erickson AL, Crosby RD. The second international consensus summit for sleeve gastrectomy, march 19-21, 2009. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4): 476-85.
- 38.-** Rosenthal RJ¹; International Sleeve Gastrectomy Expert Panel, International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):8-19.
- 39.-** Laffin M, Chau J, Gill RS, Birch DW, and Karmali S. Sleeve Gastrectomy and Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Obesity*; 2013 (2013), 741097, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/741097>.
- 40.-** O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg.* 2006;16 (8):1032-40.
- 41.-** Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292 (14):1724-37.
- 42.-** Buchwald H, Estock R, Farhbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122 (3):248-56.
- 43.-** Flum DR, Belle SH, King WC et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *New Engl J Med.* 2009;361(5):445-54.
- 44.-** Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XM, Hartman JS, Hoyt DB. A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life and costs. *Ann Surg.* 2009;250(4):631-41.
- 45.-** Magro DO, Gelonese B, Delfini R et al. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(6):648-51.
- 46.-** Christou NV, Look D, MacLean LD. Weight gain after short and- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734-40.
- 47.-** Ali MR, Fuller WD, Choi MP, Wolfe BM. Bariatric surgical outcomes. *Surg Clin North Am* 2005. 85;(4):835-852.
- 48.-** Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15(3):329-33.
- 49.-** Totte E, Hendrickx L, Van Hee R. Biliopancreatic diversion for treatment of morbid obesity: experience in 180 consecutive cases. *Obes Surg.* 1999;9(2):161-5.

- 50.-** Scopinaro N, Marinari G, Camerini G, Papadia F. Biliopancreatic diversion for obesity: state of the art. *SURG obes RELAT Dis.* 2005;1(3):317-28.
- 51.-** Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012;22(5):740-8
- 52.-** Ramón JM, Salvans S, Crous X, et al . Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg.* 2012 ;16(6):1116-22
- 53.-** Mans E, Serra-Prat M, Palomera E, Suñol X, Clavé P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(3):540-7
- 54.-** ASGE/ASMBS Task Force on Endoscopic Bariatric Therapy, Ginsberg GG, Chand B, Cote GA, et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2011 Nov;74(5):943-53
- 55.-** Wilson PW, Kamel WB, Silvershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Int Med.* 1999;159(10):1104-9.
- 56.-** Galloro G, De Palma GD, Catanzano C et al. Preliminary endoscopic technical report of a new silicon intragastric balloon in the treatment of morbid obesity. *Obes Surg* 1999;9(1):68-71.
- 57.-** Lopez-Nava G¹, Rubio MA, Prados S et al. BioEnterics® intragastric balloon (BIB®). Single ambulatory center Spanish experience with 714 consecutive patients treated with one or two consecutive balloons. *Obes Surg.* 2011 Jan;21(1):5-9.
- 58.-** Sanchez M, Espinós JC, Turro J, Da Costa M, Mañer M. Tratamiento y seguimiento nutricionale en pacientes con balón intragástrico. *Rev Esp Nutri Comun .* 2005;11(3):152-55.
- 59.-** Genco A, Bruni T, Doldi SB, et al. BioEnterics Intragastric Balloon: The Italian Experience with 2,515 Patients. *Obes Surg.* 2005;15(8):1161-4.
- 60.-** Zheng Y, Wang M, He S, Ji G.- Short-term effects of intragastric balloon in association with conservative therapy on weight loss: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2015; 29;13(1):246.
- 61.-** Dumonceau JM: Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg.* 2008;18(12):1611-7.
- 62.-** Intragastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Dastis NS, François E, Deviere et al. Endoscopy.* 2009 Jul;41(7):575-80

- 63.-** Trande P, Mussetto A, Mirante VG et al. Efficacy, tolerance and safety of new intragastric airfilled balloon (Heliosphere BAG) for obesity: the experience of 17cases. *Obes Surg* 2010; 20(9):1227-30.
- 64.-** Lecumberri E, Krekshi W, Matía P et al. Effectiveness and safety of air-filled Balloon Heliosphere BAG in 82 consecutive obese patients. *Obes Surg* 2011;21(10):1508-12.
- 65.-** Machytka E, Klvana P, Kornbluth A et al. Adjustable Intragastric Balloons: a 12-month pilot trial in endoscopic weight loss management. *Obes Surg* 2011;21(10):1499-507.
- 66.-** Espinet E, Nebreda J, Gómez JA et al. Técnicas endoscópicas actuales en el tratamiento de la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2012;104(2):72-87.
- 67.-** Ponce J, Woodman G, Swain J et al. REDUCE Pivotal Trial Investigators. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):874-81.
- 68.-** Sharaiha RZ, Kumta NA, DeFilippis EM et al. A Large Multicenter Experience With Endoscopic Suturing for Management of Gastrointestinal Defects and Stent Anchorage in 122 Patients: A Retrospective Review. *J Clin Gastroenterol*. 2015 In print.
- 69.-** Stavropoulos SN, Modayil R, Friedel D. Current applications of endoscopic suturing. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;10;7(8):777-89.
- 70.-** Goenka MK, Goenka U. Endotherapy of leaks and fistula. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;25;7(7):702-13.
- 71.-** Initial experience with endoscopic sleeve gastropasty: technical success and reproducibility in the bariatric population. Sharaiha RZ, Kedia P, Kumta N et al. *Endoscopy*. 2015;47(2):164-6.
- 72.-** Lopez-Nava G, Galvão MP, da Bautista-Castaño I, Jimenez A, De Grado T, Fernandez-Corbelle JP Endoscopic sleeve gastropasty for the treatment of obesity. *Endoscopy*. 2015;47(5):449-52.
- 73.-** Lopez-Nava G¹, Galvão MP, Bautista-Castaño I, Jimenez-Baños A, Fernandez-Corbelle J. Endoscopic Sleeve Gastropasty: How I Do It? *Obes Surg*. 2015;25(8):1534-8.
- 74.-** Fishman E, Melanson D, Lamport R, Lavine A. A novel endoscopic delivery system for placement of a duodenal-jejunal implant for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Eng Med Biol Soc* 2008;2501-3.
- 75.-** Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric management of the bariatric patient. *Ann Surg*. 2010;251(2):236-43

- 76.-**Rodríguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Cardoso Ramos A, Brante Baez P, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:55-9.
- 77.-** Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointest Endosc.* 2010 ;71(6):976-82.
- 78.-**Tarnoff M¹, Rodriguez L, Escalona A et al. . Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009;23(3):650-6
- 79.-**Forssell H, Norén EA novel endoscopic weight loss therapy using gastric aspiration: results after 6 months. *Endoscopy.* 2015;47(1):68-71.
- 80.-**Sullivan S, Stein R, Jonnalagadda S, Mullady D, Edmundowicz S. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. *Gastroenterology.* 2013 ;145(6):1245-52.
- 81.-** Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 ;14(6):829-34.
- 82.-**Coskun H¹, Duran Y, Dilege E, Mihmanli M, Seymen H, Demirkol MO. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg.* 2005;15(8):1137-43.
- 83.-**Rollnik JD, Meier PN, Manns MP, Göke M. Antral injections of botulinum a toxin for the treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):359-60.
- 84.-**Garcia-Compean D, Maldonado Garza H. Intra-gastric injection of botulinum toxin for the treatment of obesity. Where are we? *World J Gastroenterol.* 2008 Mar 28;14(12):1805-9.
- 85.-**Gui D¹, Mingrone G, Valenza V, Spada PL, Mutignani M, Runfola M, Scarfone A, Di Mugno M, Panunzi S. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):675-80.
- 86.-**Júnior AC¹, Savassi-Rocha PR, Coelho LG, et al. Botulinum A toxin injected into the gastric wall for the treatment of class III obesity: a pilot study. *Obes Surg.* 2006;16(3):335-43.
- 87.-** Foschi D, Lazzaroni M, Sangaletti O, Corsi F, Trabucchi E, Bianchi Porro G. Effects of intramural administration of Botulinum Toxin A on gastric emptying and eating capacity in obese patients. *Dig Liver Dis.* 2008 ;40(8):667-72.

- 88.-**Swanstrom LL, Kozarek R, Pasricha PJ et al. Development of a new access device for transgastric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2005 Nov;9(8):1129-36
- 89.-** Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery.* 2006;26(3):131-6. Review.
- 90.-** Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am.* 1997 ;77(3):549-73.
- 91.-** Horgan S, Thompson K, Talamini M et al. Clinical experience with a multifunctional, flexible surgery system for endolumenal, single-port, and NOTES procedures. *Surg Endosc.* 2011;25(2):586-92.
- 92.-** Raman SR, Holover S, Garber S Endolumenal revision obesity surgery results in weight loss and closure of gastric-gastric fistula. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(3):304-8
- 93.-** Ryou M, Mullady DK, Lautz DB, Thompson CC. Pilot study evaluating technical feasibility and early outcomes of second-generation endosurgical platform for treatment of weight regain after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):450-4.
- 94.-**Herron DM¹, Birkett DH, Thompson CC, Bessler M, Swanström LL. Gastric bypass pouch and stoma reduction using a transoral endoscopic anchor placement system: a feasibility study. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1093-9.
- 95.-** Horgan S, Jacobsen G, Weiss GD et al. .- Incisionless revision of post-Roux-en-Y bypass stomal and pouch dilation: multicenter registry results. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):290-5
- 96.-** Borao F, Gorcey S, Capuano A. Prospective single-site case series utilizing an endolumenal tissue anchoring system for revision of post-RYGB stomal and pouch dilatation. *Surg Endosc.* 2010;24(9):2308-13
- 97.-** Seaman DL, Gostout CJ, de la Mora Levy JG, Knipschild MA. Tissue anchors for transmural gut-wall apposition. *Gastrointest Endosc.* 2006 ;64(4):577-81.
- 98.-** Schröder W, Stippel D, Gutschow C, Leers J, Hölscher AH . Postoperative recovery of microcirculation after gastric tube formation. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(4):267-71.
- 99.-** Lavin T Single Site Case Series Experience Using an Endoscopic, Transoral Tissue Anchoring System for an Incisionless Primary Weight Loss Intervention SY 02–05 *Obes Surg* (2011) 21:969
- 100.-** Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(1): G7-13
- 101.-** Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014 Jun; 15(6): 367-78

- 102.-** Delgado-Aros S, Cremonini F, Castillo JE, Chial HJ, et al. Independent influences of body mass and gastric volumes on satiation in humans. *Gastroenterology* 2004; 126: 432-40
- 103.-** Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens DA, Jensen MD, et al. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterol* 2006; 131: 1717-24
- 104.-** Moragas G, Azpirov F, Pavia J, Malagelada JR. Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying. *Am J Physiol* 1993 June; 246(6 Part 1): G1112-7
- 105.-** Mans E, Serra-Prat M, Palomera E, Suñol X, Clavé P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr.* 2015; 22.pii: ajcn104307.
- 106.-** Gras-Miralles B, Haya JR, Moros JM, Goday-Amo A, et al. Caloric intake capacity as measured by a standard nutrient drink test helps to predict weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg* 2014; 24(12): 2138-44
- 107.-** Puigvehi M, Gras-Miralles B, Torra S, Alsina S, et al. Comparison of ad-libitum energy intake and the neuro-endocrine postprandial response as measured during a buffet-type meal and a standardized nutrient drink test. *Gastroenterology* 2012; 142: S-56.
- 108.-** Fobi MAL. The Fobi pouch operation for obesity. Booklet. Quebec, 13th Annual Meeting ASBS, 1996.
- 109.-** Baltasar A, Bou R, Del Río J, Bengochea M, Escrivá C, Miró J, et al. Cirugía bariátrica: resultados a largo plazo de la gastroplastia vertical anillada. ¿Una esperanza frustrada? *Cir Esp* 1997;62:175-9.
- 110.-** Moragas G, Azpirov F, Pavia J, Malagelada JR. Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying. *Am J Physiol*;1993 June;246(6 Part 1): G1112-7.
- 111.-** Camilleri M, Colemont LJ, Phillips SF, Brown ML, Thomforde GM, Chapman N, et al. Human gastric emptying and colonic filling of solids characterized by a method. *Am J Physiol.* 1989 Aug;257(2 Part 1):G284-90.
- 112.-** Delgado-Aros S, Cremonini F, Castillo JE, Chial HJ, Burton DD, Ferber I, et al. Independent influences of body mass and gastric volumes on satiation in humans. *Gastroenterology.* 2004;126:432-40.
- 113.-** Gras-Miralles B, Haya JR, Moros JM, Goday-Amo A, Torra Alsina S, Ilzarbe Sanchez L, et al. Caloric intake capacity as measured by a standard nutrient drink test helps to predict weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;Dec24(12):2138-44.

114.- Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.

115.- Mion F, Napoléon B, Roman S, et al. .- Effects of intragastric balloon on gastric emptying and plasma ghrelin levels in non-morbid obese patients. *Obes Surg*. 2005 ;15(4):510-6.

116.- Mathus-Vliegen EM1, Eichenberger RI. Fasting and meal-suppressed ghrelin levels before and after intragastric balloons and balloon-induced weight loss. *Obes Surg*. 2014;24(1):85-94

ABREVIATURAS

ASGE	American Society Gastrointestinal Endoscopy
ASMBS.	American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
CMT	Centro Médico Teknon
DM2 .	Diabetes Mellitus tipo 2.
FDA.	Food and Drug Administration.
GIP.	Péptido Insulinotrópico Glucosa dependiente
GLP-1	Glucagon-Like Péptido.
GV	Gastrectomía vertical, Sleeve gastrectomy.
HDL Colesterol	High Density Lipoprotein Colesterol
IFSO.	International Federation of Surgery of Obesity
IMC.	Indice Masa Corporal

IOP.	Incisionless Operating Platform
Kcal	Kilocaloría
NIH.	National Institute of Health
OMS.	Organización Mundial de la Salud
POSE.	Primary Obesity Surgery Endoluminal
PSP.	Porcentaje Sobrepeso Perdido
RYGB.	Bypass Gástrico con Y de Roux.
SAOS.	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.
SECO.	Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
TERIS	Implante Endoscópico Transoral Restrictivo
TOGA.	Gastroplastia TransOral

