

S.I.C.O.B.

XXXII CONGRESSO  
NAZIONALE SICOB

23 - 25 MAGGIO 2024  
GIARDINI  
NAXOS



# PATOLOGIA PSICHIATRICA E CHIRURGIA BARIATRICA: IL PROBLEMA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

**Dott.ssa Paola Landi**

**Medico Psichiatra Asst Fatebenefratelli-Sacco, Milano**

**Dr. Gabriele Pezzullo**

**Medico Specializzando Psichiatria Asst Fatebenefratelli-  
Sacco, Milano**

## Review Article

# Psychiatric Management of Bariatric Surgery Patients: A Review of Psychopharmacological and Psychological Treatments and Their Impact on Postoperative Mental Health and Weight Outcomes



---

Sanjeev Sockalingam, M.D., F.R.C.P.C., Samantha E. Leung, M.Sc.,  
Susan Wnuk, Ph.D., C.Psych., Stephanie E. Cassin, Ph.D., C.Psych.,  
Richard Yanofsky, M.D., F.R.C.P.C., Raed Hawa, M.D.

- I farmaci psicotropi sono tra i farmaci **più frequentemente prescritti** nei pazienti che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica
- gli antidepressivi che rappresentano la classe maggiormente usata
- Il **35%–38%** dei candidati alla chirurgia bariatrica assumono farmaci psicotropi **prima** dell'intervento.
- Uno studio retrospettivo di 439 pazienti che sono stati operati con un RYGB ha visto che:
  - Il 23% dei pazienti ha aumentato il dosaggio dell' antidepressivo
  - Il 40% ha continuato a necessitare dello stesso antidepressivo
  - Il 18% ha avuto un cambiamento del farmaco antidepressivo
  - Il 16% ha avuto una diminuzione del dosaggio o ha interrotto il proprio antidepressivo.

- Le procedure bariatriche comportano **cambiamenti** anatomici e fisiologici e modificano la biodisponibilità dei farmaci
- Le alterazioni farmacocinetiche possono potenzialmente alterare **l'efficacia terapeutica** e/o aumentare il rischio di **effetti collaterali**

Le sfide relative al trattamento farmacologico psichiatrico dopo l'intervento richiedono una migliore comprensione della:

- 1) **farmacocinetica**
  - 2) dell'impatto dei farmaci psichiatrici sulla **perdita di peso**
  - 3) dei **sintomi psichiatrici** dopo l'intervento
-


Received: 13 October 2021 | Revised: 14 February 2022 | Accepted: 19 March 2022

DOI: 10.1002/hsr2.605

REVIEW

Health Science Reports Open Access WILEY

## Drug absorption in bariatric surgery patients: A narrative review

Abdullah Abdulaziz Alalwan<sup>1,2</sup>  | Jeffrey Friedman<sup>3</sup> | Osamah Alfayez<sup>1</sup> |  
Abraham Hartzema<sup>2</sup>

**Results:** We found 60 studies addressing drug use after bariatric surgery. Twenty-eight studies reported a decrease in drug absorption after bariatric surgery while only four studies showed an increase in drug absorption. Unchanged absorption of drugs was seen in 23 studies after the surgery.

Questi cambiamenti delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono legati alle alterazioni anatomiche causate dagli interventi di chirurgia bariatrica, tipicamente classificati in:

- **Restrittivi**
- **Malassorbitivi**
- **Restrittivi e Malassorbitivi**



## Perché questi cambiamenti avvengono?

- Resezione gastrica aumenta il **Ph gastrico**
- resezione o bypass delle **aree deputate all'assorbimento**
- Riduzione dei **trasportatori**
- Insufficiente **tempo di transito**
- alterata secrezione degli **acidi biliari**
- limitata assunzione di **liquidi** nel post-operatorio



Questi cambiamenti potrebbero essere temporanei:

- Miglioramento della **funzionalità epatica**
- **Ipertrofia** della mucosa

*Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry 2024: ■: ■-■*  
© 2024 Published by Elsevier Inc. on behalf of Academy of Consultation-Liaison Psychiatry.

## Review Article

# Changes in Serum Concentration of Antidepressants After Bariatric Surgery and Recommendations for Postbariatric Surgery Antidepressant Therapy

---

Daniel Maass, M.D.,<sup>1</sup> Drew Cumming, M.D.,<sup>1</sup> Haniya Raza, D.O., Ted Liao, M.D.,  
Joyce Chung, M.D., Maryland Pao, M.D.

**Riduzione** significativa dei livelli plasmatici di:

- **sertralina, duloxetina, trazodone e vortioxetina** tra le due settimane e un anno dopo RYGB
- **Paroxetina, escitalopram, bupropion, e fluoxetina** sono associati a cambiamenti variabili delle concentrazioni plasmatiche successivamente ad RYGB

**Nessuna alterazione** significativa è stata riscontrata per **venlafaxina, amitriptilina o clomipramina**

Study	Medication	n	Intervention	Time	Outcomes
Wallerstedt et al. 2021 Prospective*	Citalopram/ Escitalopram	17	Mix of RYGB and sleeve	1 year	Plasma conc. decr by 19% one year post-RYGB
	Fluoxetine	14			No sig. diff 1 yr s/p RYGB
	Paroxetine <sup>†</sup>	1			Plasma conc. incr by factor of 7.5 one year postsurgery
	Sertraline <sup>†</sup>	11			Plasma conc. decr by 51% one year postsurgery*
	Duloxetine	8			Plasma conc. decr by 35% one year postsurgery
	Venlafaxine	16			No sig. diff 1 yr s/p RYGB
	Amitriptyline <sup>†</sup>	3			Plasma conc. decr by 23% one year postsurgery
	Clomipramine <sup>†</sup>	1			Plasma conc. decr by 43% one year postsurgery
	Bupropion <sup>†</sup>	2			Plasma conc. decr by 17% one year postsurgery
	Mianserin <sup>†</sup>	3			Plasma conc. decr by 28% one year postsurgery
Mirtazapine	6	Plasma conc. decr by 41% one year postsurgery*			

Puris et al. 2019	Prospective	Bupropion IR	8	RYGB	1 year	Plasma conc. decr by 46% 1-year post-RYGB
Schoretsanitis et al. 2022	Prospective	Escitalopram	9	4 Gastric Sleeve 5 RYGB	1 year	AUC was within $\pm 20\%$ at all time points (max 1 year)
Pasi et al. 2023	Prospective	Citalopram	5	20 RYGB 26 Sleeve	6 months	Plasma conc. decr. by 10.5% 4 weeks after surgery and by 24.7% at 6 months (all drugs combined) 20 RYGB, 26 sleeve gastrectomy
Garin et al. 2023	Prospective	Duloxetine	3			Plasma conc. decr by 33% one year postsurgery
		Escitalopram	4			Plasma conc. decr by 43% one year postsurgery
		Fluoxetine	2			Plasma conc. decr by 9% one year postsurgery
		Trazodone	2			Plasma conc. decr by 16% one year postsurgery
		Fluoxetine + Trazodone	2			

- In conclusione, ci sono evidenze preliminari che mostrano una **riduzione** delle concentrazioni di alcuni antidepressivi dopo gli interventi di chirurgia bariatrica
- Questi risultati sono variabili tra gli antidepressivi e i dati preliminari suggeriscono che l'assorbimento possa **migliorare** col tempo.
- È stato segnalato un rischio elevato di **suicidio** nei pazienti post chirurgia bariatrica rispetto ai controlli

1. Mantenere la **collaborazione** tra l'equipe chirurgica e psichiatrica
2. Trattare il paziente e stabilire la dose più efficace **prima** dell'intervento
3. Informare il paziente su potenziali **peggioramenti** dei sintomi psichiatrici
4. Usare **scale standardizzate** per valutare la gravità dei sintomi nel primo anno post-operatorio



5. Poiché la riduzione della biodisponibilità si verifica soprattutto nel primo mese dopo l'intervento chirurgico, la valutazione dei sintomi dovrebbe avvenire entro questo periodo. Si consigliano valutazioni ripetute a **3,6 e 12 mesi**
6. Tutti i pazienti che assumono SSRI dovrebbero avere a disposizione i contatti per il trattamento psichiatrico di emergenza vicino alla loro zona di residenza.

7. In caso di ricorrenza dei sintomi psichiatrici, fornire supporto psicosociale durante il recupero e aumentare la biodisponibilità del farmaco utilizzando formulazioni che vengono assorbite più rapidamente come **liquide, compresse triturabili o preparazioni a rilascio immediato.**

8. **Aumentare** il dosaggio e/o **dividere** la dose in somministrazioni multiple e/o usare formulazioni transdermiche o intravenose.

- Gli effetti della chirurgia bariatrica sulla farmacocinetica degli **stabilizzatori dell'umore** sono ancora poco conosciuti.
- Solo pochi studi hanno cercato di analizzare gli effetti di queste procedure su questa classe di farmaci
- Un ridotto assorbimento degli stabilizzatori dell'umore può causare una **protezione insufficiente** o importanti **effetti collaterali**

- La prevalenza dell'uso del **litio** tra i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica è intorno **all'1.2%**.
- Diversi case-reports hanno mostrato casi di tossicità litio-correlata sia dopo SG che dopo RYGB
- Possibili cause:
  - Aumentata **dissoluzione** ( aumento del ph )
  - Alterato **stato di idratazione**
  - Rapida **perdita di peso**

## Literature review of lithium toxicity after bariatric surgery.

Bariatric procedure	Gender, age	Time after surgery	Body weight loss (kg)	Lithium levels (mEq/L)	Lithium dosage	Toxicity manifestations	Published year and reference
RYGB	Male, 51	2 wk	No mention	2.14	450 mg morning, 600 mg bedtime	Increased confusion and dehydration	2011 <sup>[10]</sup>
RYGB	Female, 53	25 d	No mention	3.22	1200 mg daily	Nausea, vomiting, diarrhea, and hypotension	2014 <sup>[11]</sup>
RYGB	Female, 61	12 d	No mention	1.51	600 mg twice daily	Lightheadedness, dizziness, weakness, fatigue, hypotension, and bradycardia	2016 <sup>[12]</sup>
RYGB	Female, 33	7 d	No mention	1.53	1800 mg daily	Nausea, vomiting, tremulousness, and dizziness	2016 <sup>[14]</sup>
SG	Female, 18	5 wk	31.75*	2.7	300 mg morning, 600 mg evening	Fatigue, diarrhea and tremors, agitated, increasingly confused and disoriented	2016 <sup>[15]</sup>
SG	Male, 61	2–3 mo	20	1.6	900 mg daily	General weakness, tremor, slurred speech, occasional confusion, and bradycardia	2019 <sup>[16]</sup>
SG	Male, 39	26 d	17	3.42	600 mg twice daily	watery diarrhea, dehydration, general weakness, drowsy consciousness and sensorimotor polyneuropathy with conduction block	Our case

1. Mantenere la **collaborazione** tra equipe chirurgica e psichiatrica nelle fasi pre e post operatorie
2. Determinare i **livelli di litio** preoperatori ed effettuare una valutazione clinica dell'umore con scale di valutazione
3. **Educare** il paziente sull'importanza di bere almeno tra i 2 e tre L di acqua al giorno
4. Valutare settimanalmente i **livelli di litio** e il **GFR** per 6 settimane e successivamente ogni 2 settimane fino a 6 mesi dopo l'intervento. Dopodiché richiedere la litiemia mensilmente fino ad 1 anno dall'intervento

5. Considerare la **riduzione del dosaggio** se la litiemia supera del 25% i livelli di litio pre operatori
6. Per **prevenire la disidratazione**, consigliare al paziente di avvisare il proprio medico o psichiatra in caso di qualsiasi cambiamento nell'assunzione di cibo, liquidi o in caso di vomito grave.



Pharmacokinetic parameters of oral antiseizure drugs.

Medication	pKa	Lipophilicity (LogP)	Intestinal Metabolism	Active Transport Pumps	Enterohepatic Recirculation	Approximate Bioavailability/ Site of Absorption	Impact of Food on Absorption	May be Largely Affected by Malabsorptive Procedures
Carbamazepine [32,36]	16.0, -3.8	2.7	Substrate CYP3A4 (to active metabolite carbamazepine-10,11-epoxide)	-	Yes	70 – 79%	None with slow release formulation	Yes
Felbamate [32,37-38]	14.9	0.6	Substrate of CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1 (inactive metabolites)	-	-	90%, Small intestine	None with tablet. Suspension unknown	Yes
Gabapentin [32,39-41]	4.6, 9.9	-1.9	-	L amino transport protein	-	60%, Absorption decreases with increased dose	Slight increase in absorption with food	Yes
Lacosamide [32,42-46]	12.5, -1.5	0.2	Substrate of CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 (inactive metabolites)	-	-	100%	None	Yes
Lamotrigine [32,47-48]	14.9, 5.87	1.9	Substrate of UGT1A4 and UGT2B7	ABCB1, SLC22A1.	-	98%	None	Yes
Topiramate [32,58-60]	11, -3.7	-0.6	-	-	-	80-90%	feeds None	No
Valproic Acid [32,61-63]	5.14	2.5	UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, and UGT2B15 Substrate of CYP2C9, CYP2A6, and to a lesser extent by CYP2B6 Metabolite activity unknown	-	Yes	90%	None	Yes

Antiseizure drug concentrations before and after bariatric surgery.

Patient number	Drug	Dose pre-surgery	Pre-surgery conc.	Post-surgery conc.	Conc. change (%)	Weeks post-surgery	Clinical and medication changes
1	Carbamazepine CR	900 mg	6.1	6.1	0	9	Nausea and vomiting Reduced to 800 mg (11% reduction)
2	Carbamazepine CR	500 mg	4.1	<b>0.7*</b>	-82	24	Increased to 1200 mg (20% increase)
3	Carbamazepine CR	400 mg	6.9	3.8	-45	22	
4	Carbamazepine CR	400 mg	3.1	4.3	39	81	
5	Levetiracetam	2000 mg	12	13.8	13	32	
6	Levetiracetam	1000 mg	20.4	<b>6.9*</b>	-66	2	Increased seizure frequency Increased to 2000 mg (100% increase)
7	Levetiracetam	3250 mg	27.3	<b>69.9</b>	156	4	Dose reduced to 2500 mg (23% reduction)
8	Levetiracetam	2000 mg	13	11.9	-8.5	18	
9	Lamotrigine	300 mg	1.5	<b>0.15*</b>	-90	11	Increased seizure frequency Increase to 400 mg (33% increase)
10	Phenytoin	250 mg	8.7	7.8	-10	15	
11	Valproic acid SR	1000 mg	80	<b>28*</b>	-65	57	Increased seizure frequency Increased to 2000 mg (100% increase)
12	Phenytoin	500 mg	3.5	2.3	-34	4	
13	Levetiracetam	1000 mg	16	23	44	24	
	Zonisamide	600 mg	23	23	0	59	
	Valproic acid SR	1000 mg	82	71	-13	1	
14	Phenytoin	200 mg	1.4	1.5	7	1	Somnolence Phenytoin Dose reduced to 170 mg
	Valproic acid SR	3000 mg	54	<b>50*</b>	-9	6	(15% reduction)

- In questo studio in vitro si evidenzia una bassa e insufficiente **solubilità** della lamotrigina
- Dimezzando la dose, **raddoppia** la percentuale di farmaco dissolto, quindi per superare i problemi di dissoluzione/solubilità i pazienti potrebbero beneficiare dalla divisione della dose giornaliera

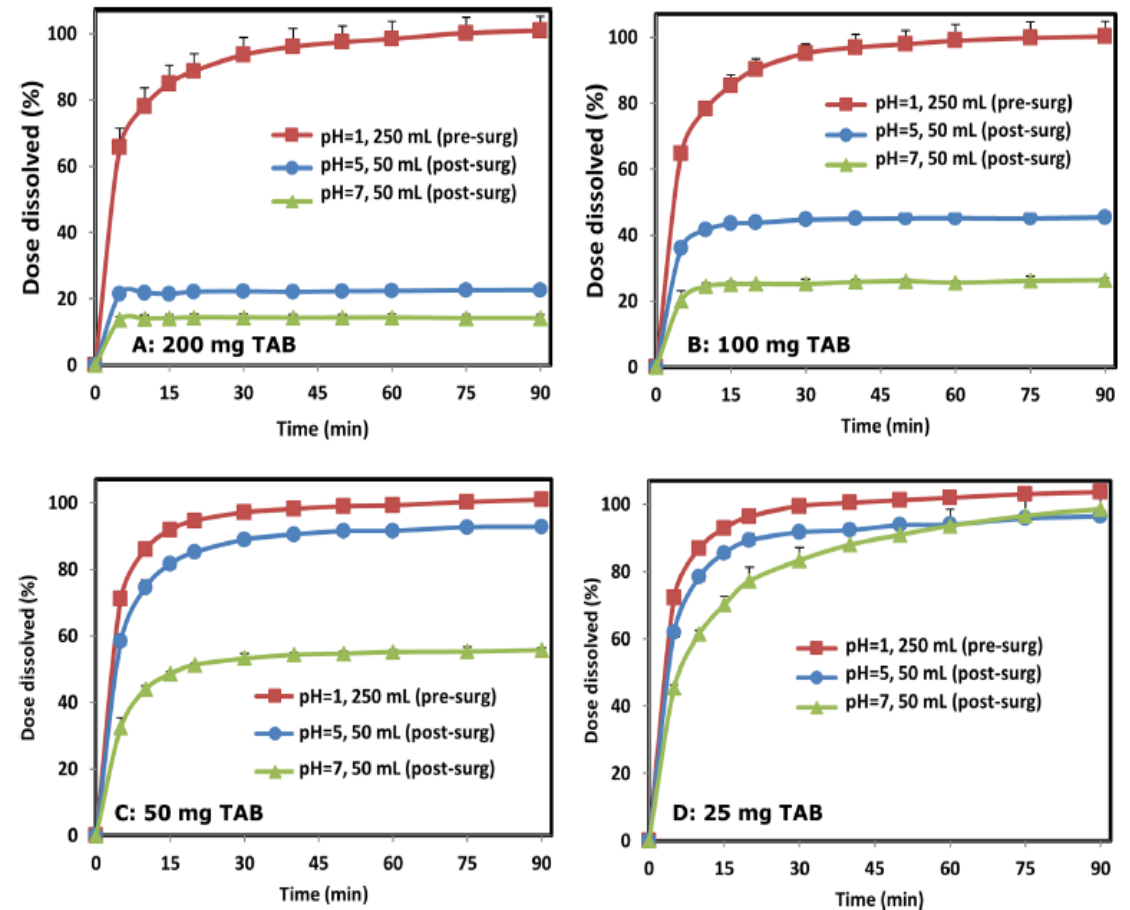


Fig. 4. Lamotrigine in-vitro dissolution of four different commercially available tablet doses in different dissolution conditions. A: 200 mg; B: 100 mg; C: 50 mg; D: 25 mg. The pH = 1, 250 mL medium (red squares) represents preoperative gastric conditions; pH = 5 (blue circles) and pH = 7 (green triangles), 50 mL media represent postoperative gastric conditions. n = 4. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

- Da otto pazienti trattati con SG e in terapia con **carbamazepina** per diverse indicazioni questo studio ha mostrato una:

-**riduzione** della concentrazione di CBZ in 4 pazienti

- Un **incremento** della concentrazione in 1 paziente

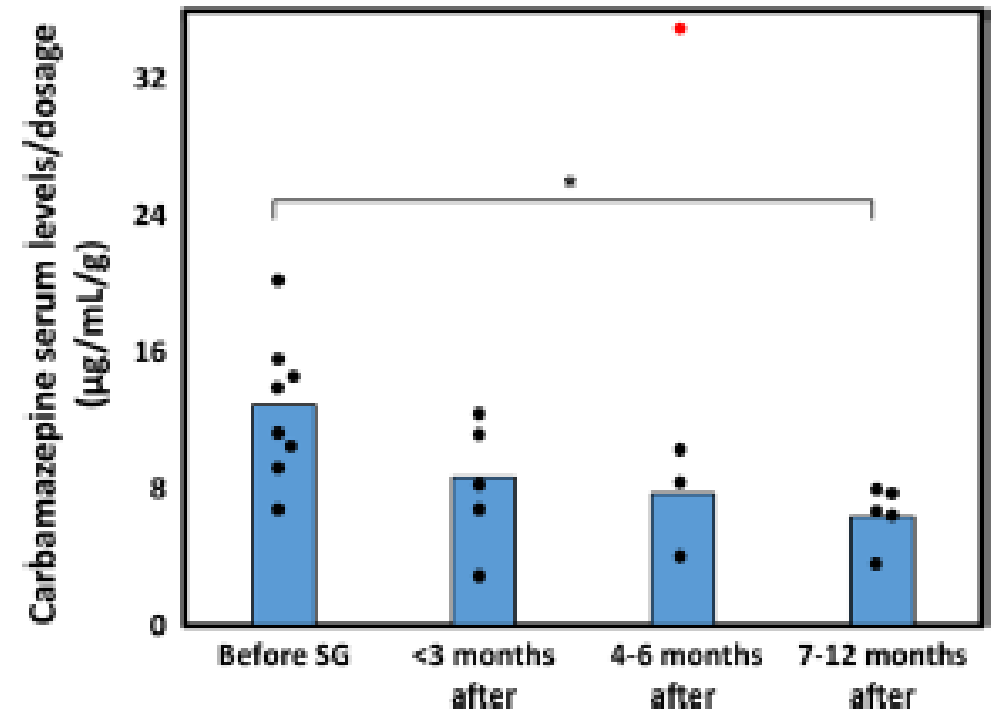


Fig. 1 Carbamazepine trough concentrations in serum divided by the daily carbamazepine dosage (dosage-normalized) of eight patients in different timeframes before and after sleeve gastrectomy (SG). Bars represent mean values; black circles represent normalized levels of individual patients; red circle, outlier value ( $Z$ -score); \* $p < 0.005$

**TABLE 1. Weights of Dissolved Portions of Psychiatric Medications in Standardized Dissolution Test Models of the Gastrointestinal Environments of Preoperative and Postoperative Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Patients**

Medication	Dose (mg/day)	Preoperative (Control) Environment		Post-RYGB Environment		p <sup>b</sup>
		Median weight of dissolved portion (mg)	% <sup>a</sup>	Median weight of dissolved portion (mg)	% <sup>a</sup>	
Antipsychotics/miscellaneous						
Clozapine	100	190	54	150	43	<0.05
Olanzapine	10	190	45	160	38	<0.05
Quetiapine	200	270	53	120	23	<0.05
Risperidone	2	130	64	100	49	<0.05
Ziprasidone	80	280	77	210	27	0.05
Lithium carbonate	300	130	35	280	75	<0.05
Haloperidol	2	10	7	10	7	n.s.
Methylphenidate	20	70	48	80	54	n.s.
Oxcarbazepine	300	20	5	10	2	n.s.

<sup>a</sup>Relative to original pill weight.

<sup>b</sup>Mann-Whitney U test.

- **Clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, and ziprasidone** hanno una maggiore dissoluzione nei controlli
- La dissoluzione dell'**aloperidolo** non varia
- In un case-report le concentrazioni di aloperidolo erano nel **range terapeutico** sia prima che dopo RYGB

- La maggior parte degli studi **non hanno mostrato** un significativo impatto degli antidepressivi sulla perdita di peso dopo RYGB
- L'unico studio che ha mostrato riduzioni significative nella perdita di peso con il trattamento antidepressivo aveva basse percentuali di trattamento antidepressivo nel campione (16%) e ha mostrato un maggiore aumento di peso con SNRI e antidepressivi triciclici.



- Questi risultati preliminari suggeriscono che la terapia antidepressiva in generale potrebbe **non influenzare** la perdita di peso a 1 anno dopo l'intervento chirurgico
- I dati prospettici mostrano anche che i pazienti che assumono uno o più farmaci psichiatrici dopo l'intervento chirurgico **non hanno avuto risultati significativamente diversi** nella perdita di peso rispetto ai pazienti che non assumono farmaci psichiatrici
- Questi risultati sono ulteriormente supportati da uno studio che **non ha riscontrato differenze significative** nella perdita di peso ad 1 anno tra pazienti senza malattie psichiatriche, con malattie psichiatriche complesse e altre malattie psichiatriche

- I farmaci antipsicotici di seconda generazione, che presentano un rischio variabile di disturbi metabolici e aumento di peso, possono essere prescritti dopo la chirurgia bariatrica
- Quando si considerano questi farmaci, è necessario prestare particolare attenzione alle indicazioni per il loro uso, al profilo metabolico, alla disponibilità di formulazioni alternative in caso di scarsa tolleranza orale o sospetto malassorbimento.
- In un case-report si è utilizzato con successo un farmaco long-acting dopo la chirurgia bariatrica che quindi potrebbe rappresentare una valida opzione in alcuni pazienti.



S.I.C.O.B.

XXXII CONGRESSO  
NAZIONALE SICOB

23 - 25 MAGGIO 2024  
G I A R D I N I  
N A X O S



**Grazie**