



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,**  
**ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.**

Efecto de la cirugía bariátrica en los biomarcadores  
de función hepática de pacientes con enfermedad  
hepática grasa no alcohólica.

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**  
**GABRIELA RUIZ MAR**

Director de Tesis:  
Dr. Ernesto Roldán Valadez  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Jorge E. Ramírez Velasquez  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Juan Garduño Espinoza  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Ciudad Universitaria, Cd Mx, 02 de diciembre de 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice General

Resumen

Abreviaturas

1. Marco teórico	
1.1. Introducción .....	5
1.2. Epidemiología .....	6
1.3. Enfermedad hepática grasa no alcohólica .....	6
1.4. Patogénesis .....	7
1.5. Diagnóstico .....	9
1.5.1. Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA .....	10
1.6. Pruebas de función hepática .....	10
1.7. Biomarcadores .....	10
1.8. Estudios de imagen .....	11
1.9. Biopsia hepática .....	12
1.10. Tratamiento de EHGNA .....	14
1.10.1. Cambios en el estilo de vida .....	14
1.10.2. Tratamiento farmacológico .....	15
1.11. Métodos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad.....	15
1.12. Cirugía bariátrica y EHNA .....	16
1.12.1. Cirugía bariátrica, pérdida de peso y mejoría de la EHGNA .....	16
1.12.2. Cirugía bariátrica y mejoría histológica en la EHNA .....	17
1.12.3. Cirugía bariátrica y los biomarcadores asociados a EHNA .....	17
1.12.4. Técnicas de cirugía bariátrica y evolución de EHGNA .....	19
2. Pregunta de investigación .....	20

3. Planteamiento del problema .....	20
4. Justificación .....	21
5. Hipótesis .....	21
6. Objetivo general .....	21
7. Objetivos secundarios .....	22
8. Metodología	
8.1. Tipo y diseño de estudio .....	22
8.2. Población y tamaño de la muestra .....	22
8.3. Criterios de inclusión .....	23
8.4. Criterios de exclusión .....	23
8.5. Criterios de eliminación .....	23
9. Definición de variables a evaluar y formas de medirlas	
9.1. Variable independiente .....	24
9.2. Variable dependiente .....	24
10. Procedimiento .....	26
11. Análisis estadístico .....	27
12. Resultados .....	28
13. Discusión .....	34
14. Conclusión .....	39
15. Recomendaciones .....	39
16. Referencias .....	40

## **Resumen.**

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) representa un espectro de enfermedades que comienzan desde la esteatosis hasta la cirrosis hepática y se reconoce como el componente hepático del síndrome metabólico. El diagnóstico con métodos no invasivos como índices predictores ayudan a un tratamiento oportuno y disminuyen la necesidad de la biopsia hepática. El pilar del tratamiento son los cambios en el estilo de vida y la pérdida de peso, para lo cual la cirugía bariátrica ha mostrado ventajas sobre el resto de métodos utilizados.

**Objetivo:** Determinar el efecto de la cirugía bariátrica en los biomarcadores de función hepática (HSI, NAFLD screening score, FLDI y scoring system of NASH) en los pacientes con EHGNA.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Se colectaron los datos de las diferentes variables clínicas y de laboratorio con respecto a la primera visita al centro y al 1, 3, 6 y 12 meses del procedimiento quirúrgico.

**Resultados:** Se estudiaron 45 pacientes con una prevalencia de EHGNA del 93.3%. Se encontraron diferencias en los valores de glucosa ( $p=0.008$ ), cHDL ( $p=0.05$ ), albúmina ( $p=0.042$ ), HbA1c ( $p=0.011$ ), el NAFLD score ( $p=0.020$ ) y el HSI entre los diferentes grados de daño hepático. A los 12 meses de seguimiento el peso ( $114.7\pm 22$  vs  $71.4\pm 10$ ;  $p=0.0001$ ), IMC ( $46.8\pm 9.7$  vs  $27.6\pm 3.2$ ;  $p=0.0001$ ), glucosa ( $106.7\pm 19$  vs  $84\pm 8.5$ ;  $p=0.0001$ ), HbA1c ( $6.1\pm 0.9$  vs  $5.31\pm 0.5$ ;  $p=0.001$ ) y los valores del perfil de lípidos (CT  $185\pm 23$  vs  $157.6\pm 43$ ;  $p=0.0001$ ; TGC  $139.3\pm 48$  vs  $92.5\pm 32$ ,  $p=0.0001$ ; cLDL  $108\pm 24$  vs  $90.4\pm 25$ ,  $p=0.0001$ ; cHDL  $42.5\pm 12$  vs  $51.5\pm 12.8$ ,  $p=0.0001$ ) presentaron mejoría estadísticamente significativa; las pruebas de función hepática AST ( $24.3\pm 10$  vs  $24.9\pm 9.1$ ;  $p=0.337$ ), ALT ( $31.3\pm 20$  vs  $26.3\pm 12$ ,  $p=0.245$ ) y FA ( $70.2\pm 27$  vs  $79.18\pm 31$ ,  $p=0.132$ ) no presentaron cambios al año del procedimiento. Los diferentes índices presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el seguimiento (HSI  $59.8\pm 10$  vs  $30.09\pm 15.4$ ,  $p=0.0001$ ; NAFLD score  $49.2\pm 4.5$  vs  $39.89\pm 8.8$ ,  $p=0.0001$ ; FLDI  $52\pm 9.9$  vs  $23.7\pm 15.5$ ,  $p=0.0001$ ; NASH score  $2.4\pm 1.02$  vs  $0.65\pm 0.9$ ,  $p=0.0001$ ). El procedimiento que presentó los cambios más significativos de los diferentes índices fue el BAGUA ( $p=0.008$ ;  $p=0.006$ ).

**Conclusión:** Presentamos una visión inicial de la evolución de la EHGNA en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. Mejoraron significativamente los valores de glucosa, HbA1c, CT, TGC, cLDL, cHDL y DHL; sin embargo, no presentó cambios estadísticamente significativos en los valores de AST, ALT, FA y GGT. Así mismo, mejoró significativamente los valores de los diferentes índices (HSI, NAFLDs, FLDI, NASHs) con una disminución entre el 25-50% de sus valores basales. No se encontró relación entre la mejoría de los diferentes índices y el tipo de procedimiento quirúrgico realizado.

**Palabras clave:** Cirugía bariátrica, EHGNA, EHNA,

## **Abreviaturas.**

EHGNA	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
MG	Manga gástrica
BGUA	Bypass gástrico de una anastomosis
BGYR	Bypass gástrico en Y de Roux
HSI	índice de esteatosis hepática (Hepatic score index)
FLDI	índice de enfermedad hepática grasa (Fatty liver disease index)

## **1. Marco teórico.**

### **1.1 Introducción.**

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) representa un espectro de enfermedades que comienzan desde el exceso de grasa en el hígado (esteatosis) que puede progresar a inflamación y fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica [EHNA]), fibrosis avanzada y cirrosis) (1). Actualmente la EHGNA se reconoce como el componente hepático del síndrome metabólico (2). Con el creciente número de personas con diabetes y obesidad, la EHGNA es cada vez más frecuente. Se estima una prevalencia de EHGNA en el 60% de los pacientes diabéticos (5) y aumenta hasta el 90% en personas que cursan con obesidad. El análisis de los ultrasonidos hepáticos entre 1988 y 1994 de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) reportó que el 19% de los adultos cursan con EHGNA (4)(6) y un metaanálisis de estudios entre 2006 y 2014 estimó una prevalencia de 24% en la población general (2). Las personas con EHGNA tienen 2.5 veces mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Con respecto a la EHNA, las estimaciones reportadas muestran que 3 al 5% de los adultos en Estados Unidos cursan con EHNA. Se estima que 20 al 25% de las personas con EHGNA actualmente cursan con EHNA y aproximadamente 20% de las personas con EHNA tienen fibrosis grado 3 (4).

La incidencia de carcinoma hepatocelular asociado con EHGNA ha aumentado 10 veces en las últimas décadas, y la EHNA es la segunda causa más importante para trasplante hepático (1). Según los datos de la Red de Adquisición y Trasplante de Órganos, se realizaron 6,729 trasplantes de hígado en Estados Unidos en 2014; de los cuales, 619 se clasificaron como EHGNA (4).

Actualmente no hay farmacoterapia autorizada para EHGNA o EHNA. Las pautas clínicas en todo el mundo recomiendan modificación del estilo de vida, que incluye principalmente la pérdida de peso a través de dietas hipocalóricas y una mayor actividad física. Los programas de pérdida de peso con terapia conductual, farmacoterapia y la cirugía bariátrica conducen a la pérdida de peso y a un perfil



cardiometabólico favorable, pero su asociación con la mejoría de la en EHGNA no está clara (3)(5).

## 1.2. Epidemiología.

Con el creciente número de personas con diabetes y obesidad, la EHGNA es cada vez más frecuente. En Estados Unidos, la prevalencia de EHGNA en adultos es del 24,13% (2)(3), y se pronostica que será del 33,5% en 2030; los casos de NAFLD alcanzarán los 100,9 millones en la población general (4). En Asia, la prevalencia de NAFLD ha alcanzado el 27,37% (3)(4), con un 20,09% en China. En algunos países en desarrollo, como Sudán, Nigeria e Irán, la prevalencia de NAFLD esta aproximadamente entre 8,7% y el 20% (3).

México declaró una alerta epidemiológica desde 2016 ya que más del 72% de su población adulta cursa con sobrepeso u obesidad y se presentan casi 100,000 muertes relacionadas con la diabetes cada año (7), y se tiene la segunda tasa de obesidad más alta del mundo, 76% en mujeres y del 69% en hombres (8). Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) en 2017, México tuvo la mayor prevalencia de obesidad en la población de 15 a 74 años (9).

## 1.3. Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico y puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (10) (11). Se ha estimado la presencia de EHGNA en pacientes con obesidad del 88% y de EHNA del 56%. El riesgo de cirrosis es del 5 al 20% en 10 años; así mismo, se ha reportado que la presencia de EHNA aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular (12).

## 1.4. Patogénesis

La EHGNA es una enfermedad multifactorial que resulta de una interacción compleja de factores ambientales y genéticos. Una dieta alta en calorías, grasas

saturadas, carbohidratos refinados, bebidas endulzadas, la ingesta alta de fructosa y una dieta occidental se han asociado con aumento de peso y obesidad, y más recientemente con EHGNA (13). El alto consumo de fructosa puede aumentar el riesgo de EHNA y fibrosis avanzada, aunque la asociación puede verse confundida por el consumo excesivo de calorías o por los estilos de vida poco saludables y el comportamiento sedentario (14), que son más comunes en EHGNA (11). El desarrollo y la progresión de la EHGNA están fuertemente asociados con la resistencia a la insulina (RI) y los componentes del síndrome metabólico, particularmente la circunferencia de cintura y la DM2(15)(16).

La causa más común de EHGNA es una homeostasis energética alterada, debido a la ingesta de nutrientes que excede el gasto calórico, con el consiguiente acúmulo de energía extra en forma de ácidos grasos no esterificados en el tejido adiposo visceral y en depósitos de grasa ectópicos como el hígado, los músculos esqueléticos y el páncreas. La EHGNA se desarrollará invariablemente cuando la tasa de triglicéridos que llega al hígado a través del torrente sanguíneo o que se sintetiza dentro del hígado excede la tasa de oxidación de triglicéridos hepáticos y la secreción de VLDL en el torrente sanguíneo(16). Aproximadamente el 60% de los lípidos hepáticos derivan del aumento de la lipólisis periférica de los triglicéridos (debido a la RI del tejido adiposo y la incapacidad de suprimir adecuadamente la lipólisis de los triglicéridos periféricos), mientras que las grasas y azúcares en la dieta contribuyen aproximadamente del 35 al 40%(17). El hígado mismo también favorece a la esteatogénesis al sintetizar triglicéridos a partir de carbohidratos de la dieta a través de la lipogénesis de novo. La contribución de la lipogénesis de novo al contenido de grasa hepática es inferior al 5% en sujetos sanos y puede aumentar hasta aproximadamente el 25% en pacientes con EHGNA(16). La acumulación intrahepática de intermedios de diacilglicerol altera la señalización de la insulina hepática y alimenta la gluconeogénesis, promoviendo así la hiperglucemia y predisponiendo al desarrollo de DM2(18). Las cantidades aumentadas de ácidos grasos circulantes e intracelulares también se asocian con un aumento en el factor nuclear kappa-B (NF-B), lo que eventualmente conduce a que el tejido adiposo

expandido y disfuncional produzca múltiples citocinas proinflamatorias y sinteticen adipocinas inflamatorias, como la adiponectina que, colectivamente, pueden acentuar la progresión de la EHGNA(16).

Los lípidos tóxicos pueden determinar la lesión celular al aumentar el estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y activación de la apoptosis. La inflamación crónica es un factor clave en la patogénesis de EHNA. Se han implicado diferentes receptores nucleares en la patogénesis de NASH y el desarrollo de fibrosis, ejemplos son el receptor nuclear farnesiloide (FXR) y el receptor del proliferador activado de peroxisoma (PPAR) (16). El tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino que secreta una variedad de adipocinas, que controlan el metabolismo sistémico y la homeostasis energética. Entre estos, la leptina y la adiponectina están involucradas en la patogénesis de la EHGNA y su progresión a EHNA, identificándose la leptina como una adipocina pro-fibrogénica, mientras que la adiponectina disminuye la inflamación y la fibrogénesis (19)(16).

Los cambios cuantitativos y cualitativos de la composición de la microbiota intestinal, también llamada disbiosis, se han asociado con el desarrollo de enfermedades intestinales y extra intestinales, incluida la EHGNA. La microbiota intestinal puede desencadenar (directamente o mediante la síntesis de productos finales del metabolismo bacteriano, como los ácidos grasos de cadena corta), diferentes vías de señalización, que eventualmente conducen a una mayor deposición de grasa periférica; así mismo, pueden aumentar la eficiencia de la extracción calórica de los alimentos y aumentar un estado de inflamación crónica contribuyendo al desarrollo y progresión de la enfermedad hepática (16).

### 1.5 Diagnóstico

La EHGNA se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa hepática, asociada con resistencia a la insulina (RI). La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) la define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en un análisis histológico, acompañado de RI y consumo diario menor

de 30g/dL de alcohol en hombres y menos de 20g/dL en mujeres (11)(20); sin embargo, existen múltiples definiciones propuestas por las diferentes guías que la convierten en una patología completa y en ocasiones subdiagnosticada (20). La EHGNA incluye dos condiciones patológicamente distintas con pronósticos diferentes: enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); este último cubre un amplio espectro de severidad de la enfermedad, incluyendo fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (11).

La EHGNA se asocia con el síndrome metabólico: (1) Aumento de la circunferencia de cintura; (2) Presión arterial >130/85mmHg o en tratamiento; (3) Glucosa en ayuno >100mg/dL o DM2 en tratamiento; (3) triglicéridos >150mg/dL y (4) HDL <40mg/dL en hombres o <50mg/dL en mujeres (11).

El diagnóstico de EHGNA requiere la exclusión de consumo diario de alcohol >30g para hombres y >20g para mujeres (11). El consumo de alcohol por encima de estos límites indica enfermedad hepática alcohólica. La relación entre el alcohol y la lesión hepática depende de varios cofactores (tipo de bebida alcohólica, patrones de consumo, duración de la exposición, susceptibilidad individual/genética), lo que hace que los umbrales cuantitativos simples sean al menos parcialmente arbitrarios. Específicamente, los pacientes que consumen cantidades moderadas de alcohol pueden estar predispuestos a EHGNA si tienen factores de riesgo metabólico. Es de destacar que el impacto general de los factores de riesgo metabólico en la aparición de esteatosis parece ser mayor que el del alcohol en estos pacientes.

#### *1.5.1 Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA.*

Las guías internacionales coinciden en que, siempre que se sospeche EHGNA, el diagnóstico inicial debe incluir un estudio de imagen no invasivo para confirmar la presencia de esteatosis y pruebas de función hepática. La evaluación no invasiva debe tener como primer objetivo identificar la EHGNA entre los pacientes con factores de riesgo metabólico, y luego monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, identificando a los pacientes con el peor pronóstico (20).

### 1.6 Pruebas de función hepática.

La EHGNA puede presentarse con pruebas de función hepáticas normales, cuando se encuentran alteradas, se observa un ligero aumento de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) o gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Sin embargo, todas las guías coinciden en que los niveles normales de enzimas hepáticas no excluyen EHGNA, debido a su baja sensibilidad(20).

### 1.7 Biomarcadores.

Existen múltiples métodos no invasivos incluida la evaluación de los paneles de biomarcadores y las imágenes, que predicen el desarrollo o progresión de la EHGNA. De acuerdo con las guías del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (20), el análisis de sangre aumentado para fibrosis ha demostrado la mejor relación costo efectividad para la identificación de pacientes con etapas avanzadas de fibrosis y por lo tanto, debe ofrecerse a todos los pacientes con un diagnóstico incidental de EHGNA. Por otro lado, las guías de la Asociación Europea para el estudio del hígado (EASL) (21) y las directrices italianas (16) sugieren el uso de la puntuación de fibrosis de la EHGNA (NFS) y el cálculo de Fibrosis 4 (FIB4) como puntuaciones no invasivas para identificar pacientes con diferente riesgo de fibrosis avanzada. Estas dos puntuaciones han sido validadas en varios pacientes con EHGNA étnicamente, prediciendo mortalidad hepática y cardiovascular. Además, las directrices de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) destacan que, tanto NFS como FIB4 han mostrado el mejor valor predictivo para fibrosis severa al compararlos contra la biopsia hepática (20).

### 1.8 Estudios de imagen.

**Ultrasonido:** Es la prueba de imagen de elección en pacientes con sospecha de EHGNA (20). Tiene una sensibilidad del 85% y especificidad de 94% para el

diagnóstico de esteatosis moderada a severa, comparado con la biopsia hepática (22); sin embargo su utilidad es baja en esteatosis leve o pacientes con obesidad mórbida ya que es operador dependiente. La tasa de atenuación hepática/renal y la tasa de atenuación hepática se utilizan para la evaluación cuantitativa, aumentando la sensibilidad al 95% y especificidad del 100%, pero con un VPP del 72% y 67%, respectivamente (3). Los criterios diagnósticos de EHGNA: (1) aumento difuso del patrón de ecogenicidad homogéneo en el parénquima hepático, con visualización normal del diafragma y de la vena porta y hepática y contraste hepatorenal normal; (2) aumento difuso de la ecogenicidad hepática con alteración de la visualización portal y de la vena hepática; (3) aumento importante de la ecogenicidad hepática con atenuación profunda, mala visualización del diafragma y desenfoque vascular (23).

**Tomografía:** se ha utilizado desde 1970 para evaluar la gravedad del hígado graso debido al hecho de que la atenuación hepática está inversamente asociada con el contenido de grasa hepática. El hígado normal tiene un valor de atenuación de 50-65 HU y 8 a 10 HU más alto que el del bazo. Sin embargo, el valor de atenuación del hígado puede disminuir a menos de 40 HU cuando ocurre la infiltración grasa. Alcanza una especificidad del 100% y sensibilidad del 82% para diagnosticar esteatosis >30%(3) (24).

**Parámetro de atenuación controlada (CAP) FibroScan®:** basado en señales ultrasónicas M (3.5 MHz), con un resultado de 100-400 dB/m. Presenta un área bajo la curva (ABC) de 0.82 para diferenciar cualquier grado de esteatosis frente a ausencia de esteatosis. El límite de 248 dB/m cuenta con una sensibilidad del 69% y especificidad de 82%. Es menos precisa para diferenciar la esteatosis hepática en personas obesas por lo que se diseñó la sonda XL para pacientes con IMC >28kg/m<sup>2</sup>, con un ABC para estimación de esteatosis grado 1 (0.97), grado 2 (0.81) y grado 3 (0.67). Presenta una baja sensibilidad para la esteatosis leve y es operador dependiente (3)(25). Ha sido aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para investigar pacientes adultos y pediátricos con

enfermedad hepática. Su valor de corte para la fibrosis avanzada en adultos con EHGNA se ha establecido en 9,9 KpA con un 95% de sensibilidad y un 77% de especificidad (20).

**Resonancia magnética (MRI-PDFF):** Es el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática (20); determina la esteatosis mediante diferencias de intensidad de señal en la resonancia magnética de fase opuesta o saturación de grasa. Se asocia significativamente con el grado de esteatosis histológica según el grado NASH-CRN ( $\rho = 0,69$ ,  $P < 0,001$ ), independientemente de la edad, el sexo, otros parámetros NASH y el diagnóstico NASH. Otro método no invasivo es la espectroscopia por resonancia magnética, el cual ha mostrado una correlación mayor al 93% del porcentaje de fracción grasa con la medición realizada en la biopsia en humanos(26). No está afectada por el grado de obesidad (3)(27).

### 1.9 Biopsia hepática.

La biopsia de hígado es esencial para el diagnóstico de EHGNA y es el único procedimiento que diferencia de manera confiable EHGNA de EHNA, a pesar de las limitaciones debido a la variabilidad del muestreo (20)(28)(29). El “NAFLD Activity Score” (NAS) y el score “Steatosis Activity Fibrosis” (SAF) son recomendados para evaluar la actividad de la enfermedad (20).

Las guías internacionales recomiendan que la biopsia debe realizarse en diagnóstico incierto de EHGNA por otros estudios o cuando se tiene la sospecha de enfermedad hepática avanzada. La Asociación Americana para el estudio del hígado (AASLD) (29) recomienda la biopsia hepática en pacientes con síndrome metabólico que tienen un mayor riesgo de EHGNA o cuando algún estudio no invasivo resulta sospechoso; del mismo modo, la Asociación Europea del estudio del Hígado (EASL)(21) y las guías italianas(16) recomiendan realizar biopsia hepática cuando las herramientas no invasivas muestran un riesgo intermedio o alto de enfermedad hepática avanzada(20).

La EHGNA abarca: a) solo esteatosis; b) esteatosis con inflamación lobular o portal sin balonización; c) esteatosis con balonización sin inflamación. Para el diagnóstico de EHNA se requiere la presencia de esteatosis, balonización e inflamación (29)(30). De acuerdo con las últimas pautas establecidas por la AASLD (29), la EHGNA se diagnostica cuando se cumplen los siguientes 4 criterios: (1) se observa el cambio graso del hígado mediante imágenes o histológicamente; (2) no existe un hábito marcado de consumo de alcohol; (3) ausencia de otros factores que inducen el cambio graso del hígado; y (4) no hay factores concomitantes que causen enfermedad hepática crónica.

El sistema de puntuación NAFLD Activity Score (NAS) no debe usarse para el diagnóstico de EHGNA sino para la evaluación de la gravedad de la enfermedad, una vez que el diagnóstico ha sido establecido por la evaluación patológica general (11)(31). El sistema de puntuación consta de: esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-2), balonización (0-2) y fibrosis (0-4). NAS >5 correlaciona con un diagnóstico de EHNA, y las biopsias con puntajes <3 son diagnosticadas como "no EHNA" (31).

La puntuación de esteatosis, actividad y fibrosis (SAF) (32)(11) es una alternativa con buena reproducibilidad y proporciona una descripción más precisa y completa. Evalúa por separado el grado de esteatosis (S), el grado de actividad (A) y el estadio de fibrosis (F), según la NASH Clinical Research Network (CRN) (31). La esteatosis se evalúa por el porcentaje de hepatocitos que contienen gotas de lípidos intracitoplasmáticos grandes y medianos en una escala de 0 a 3 (S0: <5%; S1: 5% -33%, S2: 34% -66%, S3:> 67%). La balonización de los hepatocitos se califica de 0 a 2 (0: hepatocitos normales con forma cúbica, ángulos agudos y citoplasma eosinófilo rosado; 1: presencia de racimos de hepatocitos con forma redondeada y citoplasma pálido, generalmente reticulados donde, aunque la forma es diferente, el tamaño es similar al de los hepatocitos normales; 2, como para el grado 1, pero donde también había al menos un hepatocito agrandado (al menos 2 veces el tamaño en comparación con el de las células normales dentro de un grupo de hepatocitos con grado 1). La inflamación lobular se define como el foco de dos o



más células inflamatorias dentro del lóbulo, organizadas como microgranulomas o ubicadas dentro de los sinusoides. El grado de actividad (A de A0 a A4) se calcula mediante la adición de grados de balonización e inflamación lobular (32).

#### 1.10. Tratamiento de EHGNA.

La mayoría de los pacientes con EHGNA tendrán un curso benigno, pero el desarrollo de EHNA coloca a un paciente en mayor riesgo de progresión a cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática terminal. Por lo tanto, es imperativo que los pacientes con EHNA sean identificados y remitidos para evaluación hepática adicional. Aunque no se han establecido terapias farmacéuticas para la EHGNA, existen numerosos medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de la EHNA (33). En la actualidad, la pérdida de peso parece ser el tratamiento más eficaz (34).

##### **1.10.1 Cambios en el estilo de vida.**

La modificación del estilo de vida que consiste en la dieta, el ejercicio y la pérdida de peso está ampliamente recomendado para tratar a pacientes con EHGNA. La pérdida de peso se ha documentado como un elemento clave en la mejoría de las características histológicas de la EHNA(1). En un estudio realizado por Haufe, et al; concluyeron que una dieta hipocalórica prolongada baja en carbohidratos y alta en grasas tiene los mismos efectos beneficiosos sobre la acumulación de lípidos intrahepáticos que la dieta hipocalórica tradicional baja en grasas. La disminución de los lípidos intrahepáticos fue independiente de la pérdida de grasa visceral y no está estrechamente relacionada con los cambios en la sensibilidad a la insulina(35).

Así mismo, las guías EASL(21), NICE y AASLD(29) recomiendan programas estructurados de dieta y ejercicio acompañados de cambios en el estilo de vida. La meta de pérdida de peso debe alcanzar del 7-al 10%(20).

La asociación Italiana para el estudio del Hígado (AISF) sugiere una restricción energética obtenida con una dieta baja en calorías (1200-1600 kcal/d), baja en

grasas (menos del 10% de ácidos grasos), baja en carbohidratos (<50% del total de kcal). Recomienda una dieta mediterránea como la opción dietética más efectiva para inducir una pérdida de peso junto con efectos beneficiosos sobre todos los factores de riesgo cardiometabólico asociados con EHGNA (20)(16).

### **1.10.2. Tratamiento farmacológico.**

De acuerdo con las guías de la EASL (21), la terapia farmacológica debe reservarse para EHNA progresiva (fibrosis y cirrosis), EHNA en estadio temprano con alto riesgo de progresión de la enfermedad (edad>50años, síndrome metabólico, DM2 o ALT elevada) y EHNA activa con alto grado de inflamación (20). Actualmente no existen medicamentos aprobados por la FDA o por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de la EHGNA, algunos de los que se han recomendado son: metformina, pioglitazona, vitamina E, análogos de GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), estatinas y silimarina(20).

### 1.11. Métodos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad.

La cirugía metabólica fue definida formalmente por primera vez en 1978 por Buchwald y Varco en su libro Metabolic Surgery, como la "manipulación operativa de un órgano o sistema de órganos normal para lograr un resultado biológico para una ganancia potencial de salud". La cirugía bariátrica, la aplicación más desarrollada de la cirugía metabólica, ha evolucionado continuamente en respuesta a la creciente prevalencia y la carga social y económica de la obesidad y el síndrome metabólico (36).

Según IFSO 2016, se realizaron 685 874 procedimientos bariátricos a nivel mundial; el procedimiento más realizado fue la gastrectomía en manga laparoscópica (MG) con un total de 340 550 (53.6%) seguido del bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) con 191 326 (30.1%) y el bypass gástrico de una anastomosis (BGUA) con 30 563 (4.8%) (37). Estas operaciones reducen el peso corporal y mejoran o resuelven una amplia gama de enfermedades. Actualmente, la cirugía bariátrica es la única opción

terapéutica efectiva, segura y duradera para la mayoría de los pacientes con obesidad (38).

En un metaanálisis realizado por Ribaric et al, se encontró que la tasa general de remisión de DM2 para cirugía versus grupo convencional fue de 63.5 vs 15.6% ( $p < 0.001$ ); la cirugía bariátrica fue significativamente más efectiva que la terapia médica convencional para lograr la pérdida de peso, la reducción de HbA1C y FPG y la remisión de la diabetes (38). Al analizar los diferentes tipos de procedimientos, el BGYR y la MG lograron una pérdida de peso comparable a largo plazo (26.5% vs. 22.4%, respectivamente;  $P = 0.087$ ) (39).

### 1.12. Cirugía bariátrica y EHGNA.

La prevalencia de EHGNA en el contexto de obesidad mórbida y cirugía bariátrica, varía de 63 a 99% para esteatosis  $>5\%$ , 10 a 58% para EHNA y 7 a 74% para fibrosis(34). La EASL considera que la cirugía bariátrica es una opción en pacientes que no responden a los cambios en el estilo de vida y la farmacoterapia, para reducir el peso y las complicaciones metabólicas (20)(21). La AASLD, también considera el papel de la cirugía bariátrica y la teoría del intestino anterior en individuos obesos elegibles con EHGNA o EHNA (29).

#### **1.12.2. Cirugía bariátrica, pérdida de peso y mejoría de la EHGNA.**

La cirugía bariátrica se considera actualmente como la única opción de tratamiento que proporciona una pérdida de peso sostenida y exitosa a largo plazo y mejora las comorbilidades relacionadas para pacientes con obesidad mórbida; además, conduce a una mejora relevante de la calidad de vida relacionada con la salud (20)(40). Se ha estudiado el efecto de la cirugía bariátrica en la evolución de la EHGNA con resultados variables (41). Se ha reportado que puede mejorar la histología hepática, tanto con respecto a la esteatosis como a la balonización y la fibrosis(42); sin embargo, la presencia de cirrosis se ha asociado a complicaciones peri-operatorias y a un aumento en la mortalidad al 0.9% en pacientes con cirrosis compensada y 16.3% en cirrosis descompensada (20). No existen datos comparativos en la literatura acerca del efecto los diferentes procedimientos bariátricos en la EHGNA.

### **1.12.2. Cirugía bariátrica y mejoría histológica en la EHGNA.**

Los pacientes con obesidad mórbida que se someten a cirugía bariátrica pueden representar un subconjunto ideal para el cribado de la biopsia hepática intraoperatoria. Sin embargo, su utilidad sigue siendo controvertida. En un estudio donde se analizó la correlación entre la apariencia macroscópica del hígado durante la cirugía y el resultado de la biopsia hepática, se reportó que de los pacientes con diagnóstico histológico de EHGNA, el 24% tenían un hígado de apariencia normal; en pacientes con EHNA, 40% presentaba apariencia macroscópica normal (12). La EHGNA está presente en >95% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica según lo documentado por una biopsia hepática de rutina en el momento de la cirugía bariátrica (43).

En una revisión sistemática acerca de la EHGNA(44) y la cirugía bariátrica, esta se asoció a una disminución significativa de las características histológicas de la EHGNA, incluida la esteatosis, fibrosis, balonización hepática e inflamación intralobulillar. Así mismo, la cirugía bariátrica se relacionó con una reducción en las enzimas hepáticas con disminución estadísticamente significativa de ALT, AST, ALP y GGT.

### **1.12.3. Cirugía bariátrica y los biomarcadores asociados a EHGNA.**

En el seguimiento de los pacientes postoperados de cirugía bariátrica la realización de una biopsia hepática de control se asocia a múltiples riesgos y complicaciones al tratarse de un procedimiento invasivo, por lo que se han estudiado diferentes índices y parámetros de laboratorio como estimadores de los cambios a nivel hepático posterior a la cirugía.

- **Índice de hígado graso (FLI):** es un panel de biomarcadores prevalente que consta de índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, triglicéridos y gamma-glutamyl transferasa (GGT) para identificar EHGNA, con una puntuación total que varía entre 0 y 100.

$FLI = (e^{0.953 \cdot \log(\text{trigliceridos})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{circunferencia de cintura} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log(\text{trigliceridos})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{circunferencia de cintura} - 15.745) \cdot 100$ . El área bajo la curva de FLI para identificar EHGNA es 0.84 (IC95% 0.81-0.87). Una puntuación < 30 descarta la EHGNA (OR=0.2) y > 60 para diagnóstico (OR=4.3), con una razón de probabilidad positiva de 4.3 (3)(45).

- **Indice de esteatosis hepática (HSI):** es un panel de biomarcadores que consta de IMC, diabetes y la proporción de alanina transaminasa (ALT)/aspartato transaminasa (AST). Hepatic steatosis index (HSI) =  $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{BMI}$  (+2, en mujeres; +2, en pacientes con DM2). Tiene un ABC de 0.812 (IC95% 0.801-0.824), con puntos de corte de <30 y >36 con una sensibilidad del 93.1% y una especificidad del 92.4% (3) (46).
- **Steato Test:** panel de biomarcadores que consta de 10 pruebas bioquímicas, edad, sexo e IMC. Tiene un ABC de 0.8 para identificar un contenido de grasa hepática >5% en pacientes con enfermedad hepática crónica (3)(47).
- **NAFL screening score:** utiliza edad, glucosa en ayuno, IMC, triglicéridos, ALT/AST y ácido úrico. Con un punto de corte de 32 presentó un ABC de 0.83 en hombres y con un punto de corte de 29 presentó un ABC de 0.86 en mujeres (3)(48).
- **Fatty Liver Disease Index (FLD):** Utiliza IMC, triglicéridos, ALT/AST y la hipertrigliceridemia (HTG). FLD index =  $\text{IMC} + \text{TGC} + 3 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + 2 \times \text{HTG}$  (presente=1; ausente=0). Presenta un ABC de 0.817, con puntos de cohorte <28 para excluir EHGNA (sensibilidad 94.9%, especificidad 42.1%)

o >37 para diagnóstico de EHGNA (sensibilidad 27.6% y especificidad 96%) (3)(23).

- o **Scoring system NASH:** Utiliza IMC, ALT y TGC.  $SSN = [(1 \text{ si IMC } 40\text{-}45\text{kg/m}^2) \text{ o } (2 \text{ si IMC } >45\text{kg/m}^2) + (2 \text{ si ALT } >40\text{IU/L}) + (1 \text{ si TGC } >140 \text{ mg/L})]$ . Con un ABC de 0.82 y divide los pacientes en alto riesgo y bajo riesgo con un punto de corte de 3 (3)(49).

En un metaanálisis realizado por Koutoukidis, et al; donde se incluyeron 22 estudios con 2588 pacientes, demostró que las intervenciones para pérdida de peso intensiva, como la cirugía bariátrica, se asoció con mejora en los biomarcadores de función hepática como la ALT, esteatosis hepática medida histológicamente y radiológicamente y el puntaje NAFLD (1). Otro metaanálisis realizado por Fakhry et al, donde se evaluaron 2374 pacientes, la proporción de pacientes con mejoría de la esteatosis fue del 88% (IC 95%: 0.8-0.9), la esteatohepatitis mejoró en 59% (IC 95%: 0.3-0.7) y la fibrosis mejoró o resolvió en 30% (IC 95%: 0.2-0.4); del mismo modo, la aspartato aminotransferasa (AST) mejoró en el 32% (IC 95%: 0.2-0.4) y la alanina aminotransferasa mejoró en el 62% (IC 95%: 0.8-0.9); estos cambios fueron más evidentes posterior al BGYR (10).

#### **1.12.4. Técnicas de cirugía bariátrica y evolución de la EHGNA.**

Pocos estudios han analizado la mejoría en la histología hepática con respecto a las diferentes técnicas quirúrgicas. Schönfels et al, demostraron mejoría en la puntuación NAS en las biopsias hepáticas posterior al procedimiento quirúrgico sin encontrar diferencias entre la MG y el BGYR (50), concluyendo que ambos procedimientos tienen la misma efectividad en la mejoría de la EHGNA. En otro estudio realizado por Nickel et al, a un año de seguimiento encontró que el BGYR tuvo una mejoría mayor en los diferentes índices y las pruebas de función hepática, comparado con la MG, sin ser estadísticamente significativa (41).

## **2. Pregunta de investigación.**

¿Cuál es el efecto de la cirugía bariátrica en los biomarcadores de función hepática en pacientes con diagnóstico histológico de enfermedad hepática grasa no alcohólica a los 12 meses del procedimiento?

## **3. Planteamiento del problema.**

La obesidad y sus comorbilidades son un tema de prioridad en salud tanto nacional como internacional. La EHGNA es una comorbilidad común y grave relacionada con la obesidad. La mayoría de los pacientes con EHGNA tendrán un curso benigno, pero el desarrollo de EHNA coloca al paciente en mayor riesgo de progresión a cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática terminal. Por lo tanto, es imperativo que los pacientes con EHNA sean identificados y remitidos para evaluación hepática adicional y evitar la progresión del daño. La búsqueda de nuevos tratamientos para el control y la reversión del daño que la obesidad y sus comorbilidades ocasionan, es motivo de múltiples trabajos de investigación. La biopsia hepática es el estándar de referencia para establecer el diagnóstico y la evolución de EHGNA y EHNA; sin embargo, es un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones. No existen estudios llevados a cabo en México en donde se evalúe el efecto de la cirugía bariátrica en los pacientes con EHGNA. Se desconoce si existe diferencia en los cambios de la EHGNA con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico utilizado.

#### **4. Justificación.**

Al determinar la prevalencia de la enfermedad hepática en los pacientes obesos de esta institución se tendrá el conocimiento del comportamiento de la entidad en un país donde la obesidad y sus complicaciones son temas prioritarios de salud. Al determinar el efecto de la cirugía bariátrica sobre la EHGNA se podrá conocer el beneficio metabólico adicional del procedimiento en nuestra población. Determinar si existe diferencia en estos cambios con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico utilizado nos dará una nueva herramienta para la decisión del mejor procedimiento para cada paciente.

#### **5. Hipótesis.**

Los biomarcadores de función hepática (HSI, NAFLD screening score, FLDI y scoring system of NASH) en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica presentarán una disminución del 50% de su cifra basal posterior al procedimiento de cirugía bariátrica y será independiente del tipo de técnica quirúrgica utilizada.

#### **6. Objetivo general.**

Determinar el efecto de la cirugía bariátrica en los biomarcadores de función hepática (HSI, NAFLD screening score, FLDI y scoring system of NASH) en los pacientes con EHGNA.



## **7. Objetivos secundarios.**

- Calcular la prevalencia de la EHGNA y EHNA en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses del tratamiento.
- Determinar los valores del perfil de lípidos (Colesterol total CT, triglicéridos TGC, c-HDL, c-LDL) y las pruebas de función hepática (AST, ALT, FA, GGT y albúmina) 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses del tratamiento.
- Evaluar los valores de los diferentes índices lipídicos (NAFLD screening score, FLDI y scoring system of NASH) en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en su evolución posterior al 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses del tratamiento.
- Comparar los cambios de los diferentes biomarcadores con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico utilizado.

## **8. Metodología.**

### 8.1 Tipo y diseño del estudio.

Estudio de cohorte retrospectivo.

### 8.2 Población y tamaño de la muestra.

Muestreo.

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra con el programa Gpower\* considerando un error a 0.05, poder estadístico (1-b) de 0.80 a través de un análisis por diferencia de medias entre dos muestras dependientes (pareadas) basados en un estudio previo publicado por Nickel et al (41) tomando los cambios en la variable NAFLD score reportados; arrojando un total de 41 pacientes como muestra total.

Pacientes.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a Cirugía Bariátrica y toma de biopsia hepática transoperatoria del Centro de Atención Integral

de Diabetes y Obesidad (CAIDO) del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2017.

### 8.3 Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años que hayan sido sometidos a un procedimiento de cirugía bariátrica con toma de biopsia hepática durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2016 y que cuenten con expediente clínico completo en el Centro de Atención Integral de Diabetes y Obesidad.

### 8.4 Criterios de exclusión.

- Historia de ingesta de alcohol >20g/día por 5 años o más.
- Evidencia de hepatitis autoinmune
- Infección por virus hepatitis B o C.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- Hemocromatosis genética
- Deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Diagnóstico de cirrosis hepática previo al procedimiento quirúrgico.
- Expediente incompleto.
- Consumo de fármacos hepatotóxicos (amiodarona, nifedipino, diltiazem, tamoxifeno)

### 8.5 Criterios de eliminación.

- Material de biopsia considerado inadecuado por el patólogo (menos de 10 espacios porta, pérdida del material o calidad insuficiente para el estudio de la biopsia).
- Pérdida del seguimiento en el expediente clínico.

## 9. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

### 9.1 Variable independiente:

- Cirugía bariátrica: MG, BGUA, BGYR

### 9.2 Variable dependiente:

- Biomarcadores: AST, ALT, FA, GGT, HSI, NAFLD screening score, FLDI y scoring system of NASH.

Variable	Definición CONCEPTUAL	Tipo de variable	Escaamediación	CODIFICACIÓN
<b>Género</b>	Identidad sexual de los individuos.	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>ALT/AST (20)</b>	Relación entre los valores de ALT/AST	Cualitativa	Ordinal	1→Normal <0.8 2→Alterado >0.8
<b>Hepatic steatosis index (HSI) (46)</b>	(HSI) = $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{BMI}$ (+2, en mujeres; +2, en pacientes con DM2). ABC de 0.812 (IC95% 0.801-0.824), sensibilidad 93.1% y especificidad 92.4%	Cualitativa	Ordinal	1→Normal <30 2→Alterado >36
<b><u>NAFLD screening score (3)</u></b>	Utiliza edad, glucosa en ayuno, IMC, triglicéridos, ALT/AST y ácido úrico. ABC de 0.83 en hombres y con un punto de corte de 29 presentó un ABC de 0.86 en mujeres	Cualitativa	Ordinal	1→Bajo riesgo <32 2→Alto >32
<b>Fatty Liver Disease Index (FLD) (23)</b>	FLD index = $\text{IMC} + \text{TGC} + 3 \times (\text{ALT/AST}) + 2 \times \text{HTG}$ (presente=1; ausente=0). ABC de 0.817, con puntos de cohorte <28 para excluir EHGNA (sensibilidad 94.9%, especificidad 42.1%) o >37 para diagnóstico de EHGNA (sensibilidad 27.6% y especificidad 96%)	Cualitativa	Ordinal	1→Exclusión <28 2→Diagnóstico >37

<b>Scoring system of NASH (49)</b>	SSN=[(1 si IMC 40-45kg/m <sup>2</sup> ) o (2 si IMC >45kg/m <sup>2</sup> ) + (2 si ALT >40IU/L) + (1 si TGC >140 mg/L)]. Con un ABC de 0.82 en punto corte 3.	Cualitativa	Ordinal	1→Bajo riesgo: <3 2→Alto riesgo: >3
<b>Grado de esteatosis hepática (32)</b>	Porcentaje de hepatocitos que contienen gotas de lípidos intracitoplasmáticos grandes y medianos	Cualitativa	Ordinal	0. No 1. <33% 2. 33-66% 3. >66%
<b>Balonización hepática (32)</b>	Cambio morfológico de los hepatocitos	Cualitativa	Ordinal	0. hepatocitos normales 1. presencia de racimos de hepatocitos redondeados 2. hepatocito con aumento de tamaño.
<b>Fibrosis hepática (31)</b>	Acumulación de tejido cicatrizal secundario a la inflamación y muerte de células del parénquima hepático.	Cualitativa	Ordinal	0. Ausencia 1. Fibrosis perisinusoidal / pericelular leve 2. fibrosis perisinusoidal / pericelular con fibrosis periportal 3. ibrosis perisinusoidal / pericelular, fibrosis portal y puentes fibrosos 4. Cirrosis
<b>NAFLD activity score (NAS) (31)</b>	El total de la puntuación del NAS representa la suma de las puntuaciones para esteatosis, inflamación lobular y balonización, y el rango es de 0-8.	Cualitativa	Ordinal	0. >5: Diagnóstico de EHNA 0. <3 ausencia de EHNA
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	No aplica

<b>índice de masa corporal</b>	$\text{peso/talla}^2 = \text{kg/m}^2$	Cuantitativa	continua	Kg/m <sup>2</sup>
--------------------------------	---------------------------------------	--------------	----------	-------------------

## 10. Procedimiento.

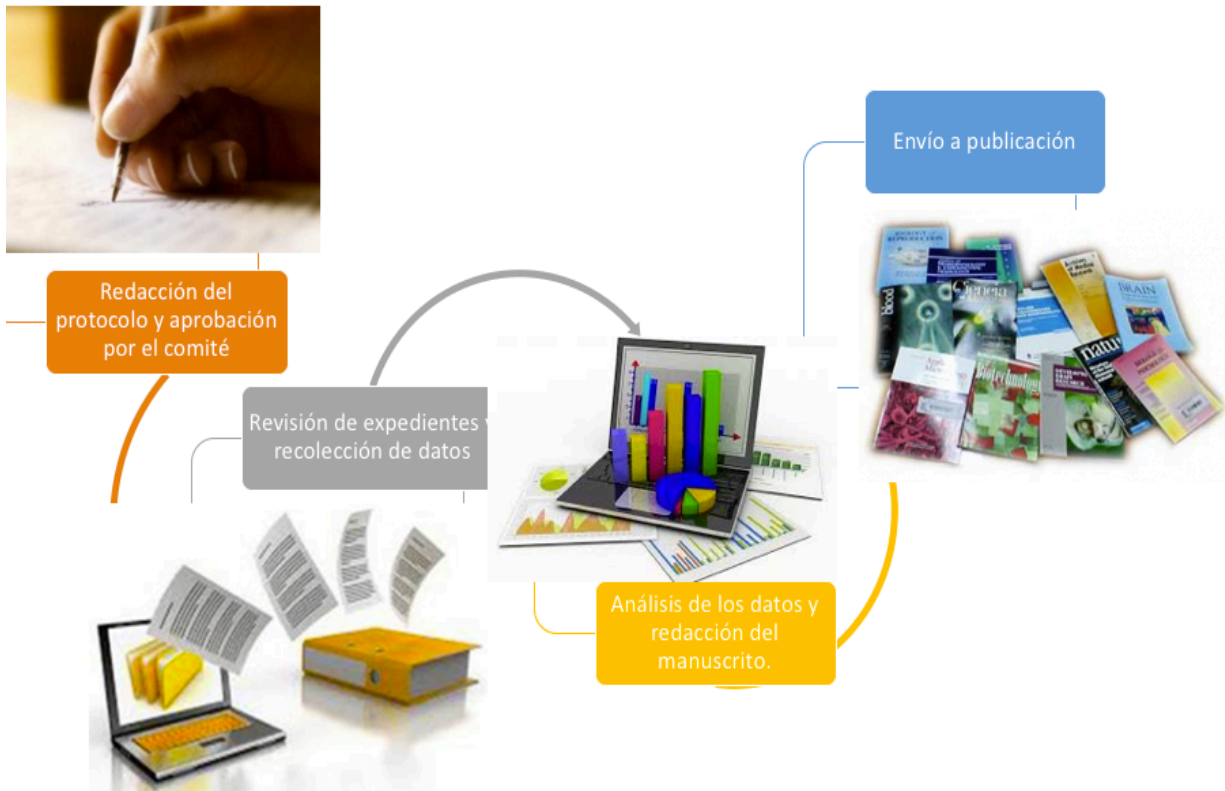
Se evaluaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica y que durante el procedimiento quirúrgico se haya realizado la toma de biopsia hepática con bisturí armónico del lóbulo izquierdo del hígado en el Centro de Atención Integral de Diabetes y Obesidad (CAIDO) del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2017.

Se colectaron los datos de las diferentes variables clínicas y de laboratorio con respecto a la primera visita al centro y que hayan sido registrados en la historia clínica del paciente.

Se registró la fecha y tipo de cirugía en cada uno de los casos; así mismo se valoró el reporte de estudio histopatológico de las biopsias hepáticas tomadas durante la cirugía que cumplan con la clasificación de NAFLD.

Se colectaron los datos clínicos, antropométricos y de laboratorio correspondientes a cada variable inicial y al 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses posterior a la fecha de la intervención quirúrgica.

Se realizó una base de datos en Excel y posterior análisis de los mismos en SPSS.



### 11. Análisis estadístico.

El análisis estadístico incluirá para las variables antropométricas y bioquímicas, media aritmética y desviación estándar para variables continuas con distribución normal; mediana y rango intercuartílico para las variables sin distribución normal y porcentajes para las variables categóricas. La diferencia de las medias de los resultados de laboratorio pre y al 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses del post quirúrgico se evaluó a través de la prueba T de Student para muestras pareadas y su variable no paramétrica el test de Wilcoxon. Para evaluar los cambios en el tiempo se realizó un análisis de ANOVA de medidas repetidas. Las diferencias entre los procedimientos se obtuvo con ANOVA o su equivalente no paramétrico la prueba de Kruskal wallis. Un valor de  $p < 0.05$  se tomó como diferencia estadísticamente significativa. Todo el análisis se llevó cabo a través del programa SPSS

## 12. Resultados.

Se estudió un total de 45 pacientes, 3 hombres (6.7%) y 42 mujeres (93.3%). Se realizaron 18 (40%) MG, 23 (51.1%) BGUA y 4 (8.9%) BGYR; 26 (57.8%) pacientes presentaron un diagnóstico de DM2 previo al procedimiento quirúrgico y 7 (15.6%) se clasificaron como obesos metabólicamente sanos, ya que no presentaban ninguna comorbilidad además de la obesidad al momento de la cirugía.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes.

	Total 45	MG 18	BGUA 23	BGYR 4	p
Peso (kg)*	114.7 ± 22	123.9 ± 26	104.7 ± 14	100 ± 10	0.359
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	46.8 ± 9.7	49.1 ± 13	43.7 ± 2	45.6 ± 2	0.721
Glucosa (mg/dL)	106.7 ± 19	99.5 ± 10.6	119 ± 26	101 ± 20	0.284
AU (mg/dL)	6.1 ± 1.4	5.8 ± 1.7	6.6 ± 1	5.7 ± 1	0.702
CT (mg/dL)	185 ± 23	182 ± 30	124 ± 18	194 ± 23	0.902
TGC (mg/dL)*	139.3 ± 48	137.2 ± 55	124 ± 18	213 ± 2.5	0.258
cLDL (mg/dL)	108 ± 24	95.5 ± 23.5	126 ± 17	115 ± 24	0.143
cHDL (mg/dL)*	42.5 ± 12	42.2 ± 14.9	40.3 ± 8.4	53 ± 12	0.683
AST (UI/L)*	24.3 ± 10	20 ± 8.9	31 ± 11	23 ± 10	0.018**
ALT (UI/L)*	31.3 ± 20	23.5 ± 13	44 ± 26	27 ± 20	0.301
FA (UI/L)	70.2 ± 27	54 ± 25	88 ± 14	96 ± 27	0.074
GGT (UI/L)*	20.3 ± 7.7	16 ± 6.8	23.3 ± 4.6	33 ± 7.7	0.009**
DHL (UI/L)	162 ± 22	155.8 ± 22	172 ± 24	162 ± 22	0.575
HbA1c (mg/dL)*	6.1 ± 0.9	5.7 ± 0.6	6.2 ± 0.9	6.1 ± 0.9	0.005**
Insulina (UI/L)	21.6 ± 13	16.1 ± 8	28.8 ± 19	25.4 ± 13	0.357
HOMA-IR*	6.2 ± 5.5	4.03 ± 2.3	9.2 ± 8.4	6.3 ± 5.5	0.372
ALT/AST*	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.25	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.972
HSI	59.8 ± 10	61 ± 14	58 ± 4.8	57 ± 10	0.911
NAFLD score	49.2 ± 4.5	48.8 ± 4.5	49 ± 5	52 ± 4.5	0.838
FLDI score	52 ± 9.9	54.1 ± 13.3	49.1 ± 2.7	51.6 ± 9.7	0.767
NASH score	2.4 ± 1.02	2.3 ± 1.2	2.3 ± 0.9	3 ± 1.02	0.836

\*Variables con análisis Kruskal-Wallis; \*\*Variables con diferencia estadísticamente significativa

IMC: Índice de masa corporal; AU: Ácido úrico; CT: colesterol total; TGC: triglicéridos; cLDL: colesterol de baja densidad; cHDL: colesterol de alta densidad; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: Gammaglutamiltransferasa; DHL: deshidrogenasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada; MG: Manga gástrica; BGUA: Bypass gástrico de una anastomosis; BGYR: bypass gástrico en Y de Roux.

Del total de los pacientes, 2 (6.7%) de ellos no presentaban ningún grado de esteatosis, 29 pacientes (64.4%) se clasificaron como EHGNA; 30 (66.7%) clasificados como esteatosis grado 1, 10 (22.2%) como grado 2 (4.4%) y 2 como grado 3(4.4%). Se reportó EHNA en 13 (28.9%) de los pacientes, 7 (15.5%) con algún grado de balonización intrahepática y 11 (24.5%) con inflamación intralobulillar. En 5 (11.1%) se reportó algún grado de fibrosis en de la biopsia transoperatoria. Las características basales de los diferentes parámetros lipídicos se muestran en la tabla 1.

Al realizar el análisis comparando los valores basales de las diferentes variables con respecto al resultado histopatológico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucosa ( $p = 0.008$ ), cHDL ( $p = 0.05$ ), albúmina ( $p = 0.042$ ), HbA1c ( $p = 0.011$ ), el NAFLD score ( $p = 0.020$ ) y el HSI ( $p = 0.011$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características basales acorde al resultado histológico

	<b>EHGNA</b>	<b>EHNA</b>	<b>p</b>
	29	13	
Glucosa (mg/dL)	113 ± 8	103 ± 20	0.008
cHDL (mg/dL)*	43.5 ± 12	39.9 ± 14	0.05
HBA1c (mg/dL)*	6.3 ± 1.5	5.9 ± 1.1	0.011
HSI	57.5 ± 9	60.4 ± 7	0.011
NAFLD score	50.6 ± 4	51.5 ± 6	0.02

\*Variables con análisis no paramétrico; cHDL: colesterol de alta densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HSI: hepatic score index; EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.



A los 12 meses de seguimiento el peso ( $114.7 \pm 22$  vs  $71.4 \pm 10$ ;  $p=0.0001$ ), IMC ( $46.8 \pm 9.7$  vs  $27.6 \pm 3.2$ ;  $p=0.0001$ ), glucosa ( $106.7 \pm 19$  vs  $84 \pm 8.5$ ;  $p=0.0001$ ), HbA1c ( $6.1 \pm 0.9$  vs  $5.31 \pm 0.5$ ;  $p=0.001$ ) y los valores del perfil de lípidos (CT  $185 \pm 23$  vs  $157.6 \pm 43$ ;  $p=0.0001$ ; TGC  $139.3 \pm 48$  vs  $92.5 \pm 32$ ,  $p=0.0001$ ; cLDL  $108 \pm 24$  vs  $90.4 \pm 25$ ,  $p=0.0001$ ; cHDL  $42.5 \pm 12$  vs  $51.5 \pm 12.8$ ,  $p=0.0001$ ) presentaron mejoría estadísticamente significativa; las pruebas de función hepática AST ( $24.3 \pm 10$  vs  $24.9 \pm 9.1$ ;  $p=0.337$ ), ALT ( $31.3 \pm 20$  vs  $26.3 \pm 12$ ,  $p=0.245$ ) y FA ( $70.2 \pm 27$  vs  $79.18 \pm 31$ ,  $p=0.132$ ) no presentaron cambios significativos al año del procedimiento. Con respecto a los diferentes índices, el AST/ALT no presentó cambios significativos durante el seguimiento ( $1.2 \pm 0.4$  vs  $1.05 \pm 0.3$ ,  $p=0.624$ ), el resto de los índices estudiados presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el seguimiento (HSI  $59.8 \pm 10$  vs  $30.09 \pm 15.4$ ,  $p=0.0001$ ; NAFLD score  $49.2 \pm 4.5$  vs  $39.89 \pm 8.8$ ,  $p=0.0001$ ; FLDI  $52 \pm 9.9$  vs  $23.7 \pm 15.5$ ,  $p=0.0001$ ; NASH score  $2.4 \pm 1.02$  vs  $0.65 \pm 0.9$ ,  $p=0.0001$ ) (Tabla 3) (Figura 1 y 2).

Se analizaron los diferentes valores con respecto al tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de los niveles de CT ( $p=0.05$ ) y cLDL ( $p=0.002$ ) entre el BGUA y la MG. Se encontraron valores más elevados de AST ( $p=0.008$ ), ALT ( $p=0.041$ ), FA ( $p=0.003$ ) y GGT ( $p=0.005$ ) en el BGUA y BGYR, pero encontrándose aún dentro de parámetros normales (Tabla 3). El BGUA presentó la normalización del HSI y el FLDI posterior al procedimiento ( $p=0.008$  y  $p=0.006$ , respectivamente).

**Tabla 3.** Evolución de los diferentes marcadores acorde al tipo de cirugía.

	Inicio	12 Meses				p*	p**
	Total	Total	MG	BGUA	BGYR		
Peso (kg)	114.7 ± 22	71.4 ± 10	79.3 ± 4.6	66.5 ± 3.5	56 ± 10	0.0001*	0.32
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	46.8 ± 9.7	27.6 ± 3.2	30.3 ± 1.9	25.7 ± 1.3	23.6 ± 3.2	0.0001*	0.07
Glucosa	106.7 ± 19	84 ± 8.5	83 ± 10	80.5 ± 3.5	94 ± 8.5	0.0001*	0.241
CT (mg/dL)	185 ± 23	157.6 ± 43	184 ± 51.7	129 ± 5.6	136 ± 43	0.0001*	0.05**
TGC (mg/dL)	139.3 ± 48	92.5 ± 32	85 ± 16.5	79.5 ± 43	127 ± 32	0.0001*	0.298
cLDL (mg/dL)	108 ± 24	90.4 ± 25	105 ± 27	83.8 ± 20	64.7 ± 11	0.0001*	0.002**
cHDL (mg/dL)	42.5 ± 12	51.5 ± 12.8	52.4 ± 16	49.5 ± 0.3	58.3 ± 11.9	0.0001*	0.44
AST (UI/L)	24.3 ± 10	24.9 ± 9.1	20 ± 6.3	28.6 ± 9.7	26.8 ± 7.4	0.337	0.008**
ALT (UI/L)	31.3 ± 20	26.3 ± 12	20.9 ± 10.7	30.1 ± 12	31 ± 10	0.245	0.041**
FA (UI/L)	70.2 ± 27	79.18 ± 31	61.4 ± 21.4	95.4 ± 33.6	81.7 ± 13.5	0.132	0.003**
GGT (UI/L)	20.3 ± 7.7	21.5 ± 21.9	19 ± 17.7	25.1 ± 26.5	13.5 ± 5.8	0.019*	0.005**
DHL (UI/L)	162 ± 22	145.1 ± 37	130 ± 42.8	160.7 ± 31	127.7 ± 16	0.031*	0.068
HBA1c	6.1 ± 0.9	5.31 ± 0.5	5.16 ± 0.3	5.4 ± 0.7	5.4 ± 0.1	0.001*	0.493
ALT/AST	1.2 ± 0.4	1.05 ± 0.3	1.03 ± 0.3	1.04 ± 0.2	1.16 ± 0.3	0.163	0.624
HSI	59.8 ± 10	30.09 ± 15	36.2 ± 12.8	22.9 ± 15	39.9 ± 9.5	0.0001*	0.008**
NAFLD score	49.2 ± 4.5	39.89 ± 8.8	41.3 ± 8.5	39.6 ± 8.5	39.9 ± 8.8	0.0001*	0.486
FLDI	52 ± 9.9	23.7 ± 15.5	30.2 ± 13.1	16.8 ± 15.3	34 ± 8.6	0.0001*	0.006**
NASH score	2.4 ± 1.02	0.65 ± 0.9	0.44 ± 0.1	0.93 ± 0.9	0.5 ± 0.5	0.0001*	0.36

\*Diferencia entre los valores iniciales y a los 12 meses del procedimiento; \*\*Diferencia entre los tipos de cirugía.

**Figura 1.** Evolución de los diferentes marcadores posterior al procedimiento de cirugía bariátrica.

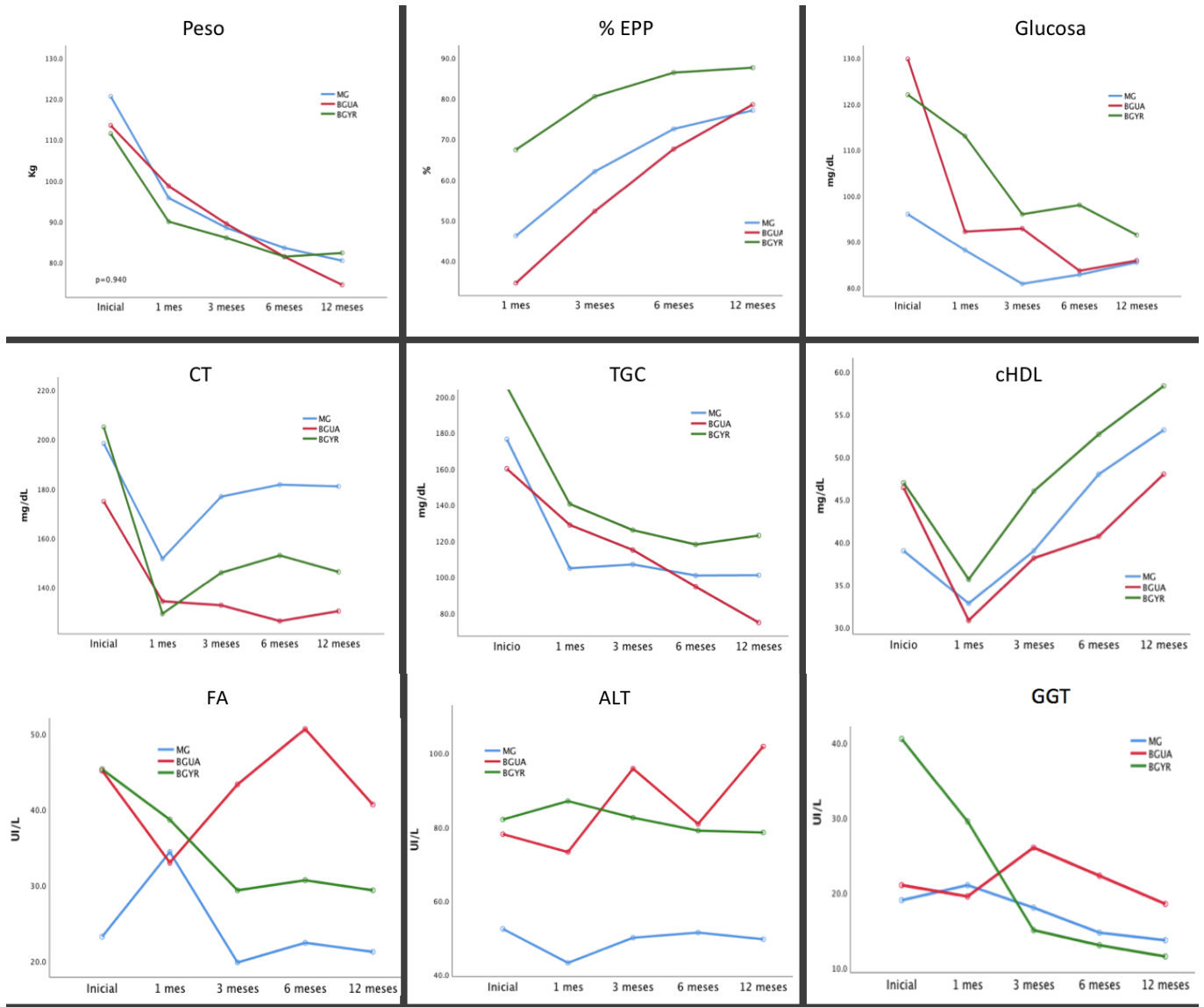


Figura 1. Se encontró mejoría estadísticamente significativa en las variables antropométricas (peso, IMC y %EPP,  $p=0.0001$ ) y los diferentes valores del perfil de lípidos (CT, TGC, cLDL y cHDL,  $p=0.0001$ ) a los 12 meses de seguimiento, no así en las variables de las pruebas de función hepática (ALT, AST y FA). Con respecto al tipo de procedimiento, se encontró diferencia en los valores de CT y cLDL ( $p=0.05$  y  $0.002$ ) favoreciendo el cambio al BAGUA y el BGYR; así como en los valores de ALT, AST, FA Y GGT ( $p=0.008$ ,  $0.041$ ,  $0.003$  y  $0.005$  respectivamente). IMC: Índice de masa corporal; AU: Ácido úrico; CT: colesterol total; TGC: triglicéridos; cLDL: colesterol de baja densidad; cHDL: colesterol de alta densidad; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: Gammaglutamiltransferasa; DHL: deshidrogenasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada; MG: Manga gástrica; BGUA: Bypass gástrico de una anastomosis; BGYR: bypass gástrico en Y de Roux.

**Figura 2.** Cambios en los diferentes índices predictores de EHGNA posterior al tratamiento quirúrgico.

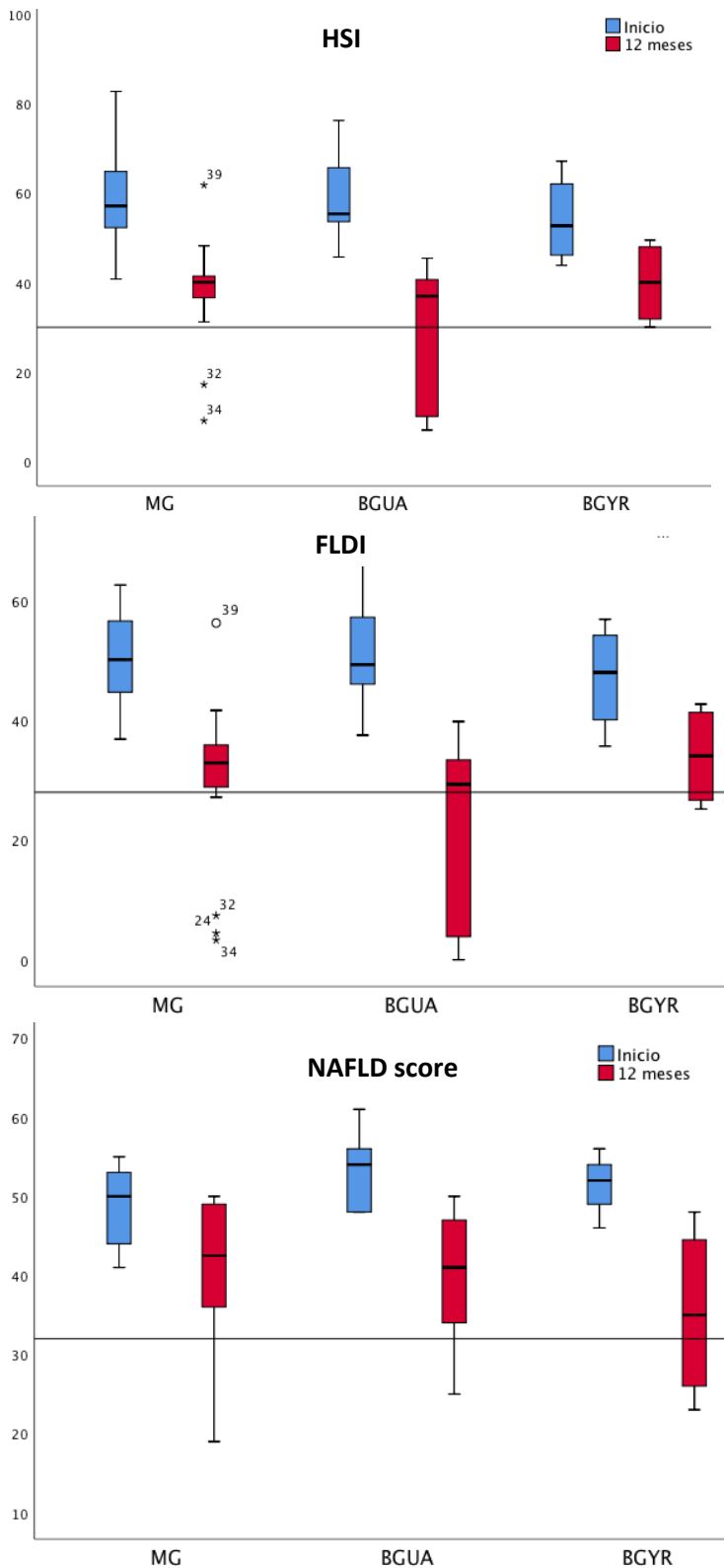


Figura 2. Se encontró mejoría estadísticamente significativa en los diferentes índices (HSI, NAFLD score, FLDI y NASH score,  $p=0.0001$ ) a los 12 meses de seguimiento. Con respecto al tipo de procedimiento se encontró diferencia en el HSI ( $p=0.008$ ) y FLDI ( $p=0.006$ ) favoreciendo al BGUA.

### 13. **Discusión.**

El resultado mas relevante del presente estudio es el encontrar una disminución del 25 al 50% de los valores basales de los diferentes índices estudiados a los 12 meses del procedimiento, lo cual acorde a lo reportado en la literatura se asocia con una mejoría de la inflamación y esteatosis hepática (41). El HSI el que presenta el mayor cambio posterior al procedimiento quirúrgico reflejando la mejoría en las características del parénquima hepático.

#### Prevalencia de EHGNA y EHNA.

Se ha reportado una amplia variabilidad en la prevalencia de EHGNA en los diferentes análisis histológicos de biopsias hepáticas tomadas durante un procedimiento de cirugía bariátrica (51) (43). En un metaanálisis realizado por Barbois et al, se reportó una prevalencia general de NASH del 25% (3-77%) en las biopsias hepáticas tomadas durante la cirugía bariátrica (52); en el presente trabajo, en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se encontró EHGNA en el 93.3% de los pacientes y EHNA del 28.8%, mayor a lo reportado previamente en pacientes mexicanos sometidos a cirugía bariátrica donde se encontró una prevalencia de EHGNA del 52% y de EHNA en el 47% de los mismos(53). Otro estudio realizado en esta misma población, reportó una prevalencia de EHGNA de 24.5% en niños y del 11-96% en niñas, encontrándose una asociación estadísticamente significativa con los niveles de triglicéridos ( $p=0.012$ ), los niveles del índice HOMA ( $P=0.048$ ) y el índice de adiposidad visceral ( $p=0.024$ ) (54). Se ha reportado que dicha prevalencia aumenta con respecto al aumento del IMC (OR 2.28-3.46  $p<0.05$ ) y a la presencia de enfermedad metabólica (OR 3.79,  $p=0.003$ ) (55).

#### Características basales en los pacientes con EHGNA.

Al realizar el análisis de las diferentes variables con respecto al resultado de la biopsia hepática, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EHGNA y EHNA en los valores de glucosa y HbA1c previo al procedimiento

quirúrgico, lo cual se reportó previamente en un estudio realizado por Fuyan et al (23), este resultado es esperado debido a que la hiperglucemia se ha reportado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA ya que se involucra dentro de las vías metabólicas de depósito de ácidos grasos y la consecuente esteatosis hepática.

Los niveles de cHDL fueron significativamente menores en el grupo de EHNA, esto lo explicamos ya que el mayor contenido de ácidos grasos y colesterol se asoció a un aumento de los valores de cLDL con aumento de los mismos y una disminución de las moléculas de cHDL en consecuencia; es por ello que el grupo en el que se encuentra un mayor grado de esteatosis presente menor contenido de moléculas de cHDL. Los mismos hallazgos se han reportado en pacientes obesos mexicanos sometidos a cirugía bariátrica (54) donde el cHDL se relacionó directamente con la presencia de EHGNA; sin embargo, no se había evaluado si este marcador se asocia a un mayor grado de la enfermedad como se evidenció en nuestros resultados.

En la literatura se ha reportado asociación del peso, IMC (23)(54), el ácido úrico (56), ALT y AST (23)(54) (51) con el desarrollo de EHGNA, sin embargo no se había estudiado su relación con el grado de daño hepático como en este trabajo. Es importante este hallazgo ya que no solo una alteración en dichas variables condiciona el acúmulo de ácidos grasos a nivel hepático, si no que también puede condicionar la evolución de esta patología aumentando los niveles de inflamación local y favoreciendo los cambios morfológicos como la balonización hepática y posterior fibrosis del tejido hepático.

#### Índices predictores y confirmación histológica.

De manera inicial, encontramos diferencia significativa en los valores de HSI y NAFLD score entre los grupos de EHGNA y EHNA; presentándose más elevados en el grupo con mayor daño hepático. Este hallazgo es esperado ya que, como lo mencionamos previamente, las variables que involucran los índices como los

niveles del perfil de lípidos y las pruebas de función hepática de manera individual se asociaron los niveles más elevados a un mayor grado de daño hepático; por lo que en el presente estudio pudimos demostrar que los diferentes índices no solo pueden predecir el daño; si no que también pueden asociarse a la evolución del mismo y así ayudar a predecir un mayor grado de daño al presentar valores más elevados.

Los diferentes índices estudiados presentaron una disminución de sus valores basales posterior a los 12 meses del procedimiento de cirugía bariátrica reflejando una mejoría del daño hepático reportando previo al procedimiento. Como ha sido reportado en la literatura (57)(41) y confirmado en los hallazgos basales del presente trabajo. Los valores de los diferentes índices correlacionan no solo con la presencia de esteatosis hepática, si no también con el grado de avance de la enfermedad y la mejoría de la misma. Cabe resaltar que a pesar de la disminución que se observó en los diferentes índices posterior al tratamiento, no alcanzaron los valores considerados en la literatura como normales; esto puede deberse a que ya que los índices se asocian no solo a la presencia de esteatosis, si no también al grado de daño hepático, posterior al tratamiento existe una mejoría pero no una remisión completa de la EHGNA en los pacientes y por ello no se alcancen los valores normales; otra explicación es que esos valores considerados en la literatura como normales no han sido validados en población mexicana con obesidad y pueden no corresponder completamente a nuestros pacientes.

#### Evolución de las variables posterior a la cirugía bariátrica.

Se ha reportado normalización de los diferentes parámetros de función hepática hasta en el 84% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (58). En el presente estudio se demostró mejoría estadísticamente significativa del peso, glucosa, CT, TGC, cLDL, cHDL y HbA1c; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas durante el seguimiento en los valores de ALT, AST y FA. Se han reportado resultados variables en la literatura acerca de la evolución de las diferentes pruebas (1)(10)(59)(60). Un estudio realizado por Nickel et al, reportó que

12 meses posteriores a la cirugía bariátrica se presentó una mejoría estadísticamente significativa de la rigidez hepática medida por elastografía ( $12,9 \pm 10,4$  vs a  $7,1 \pm 3,7$  kPa,  $p < 0,001$ ); así como de los parámetros de laboratorio (ALT, AST y GGT) (41). Koh et al, reportaron una correlación positiva entre a mejoría en los valores del NAFLD score y el %EPP (59). Es importante recalcar que en el presente estudio no se observó cambio en las pruebas de función hepática posterior al procedimiento quirúrgico, esto ha sido reportado ya previamente en la literatura con resultados variables y no hay una clara asociación entre valores elevados de transaminasas y la presencia de EHGNA. Esto puede deberse a que en que la población estudiada estas variables no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad o en evaluar su evolución.

En una revisión sistemática acerca de la EHGNA (44) y la cirugía bariátrica, la cirugía bariátrica se asoció a una disminución significativa de las características histológicas de la EHGNA, incluida la esteatosis, fibrosis, balonización hepática e inflamación intralobulillar. Así mismo, la cirugía bariátrica se asoció con una reducción en las enzimas hepáticas con disminución estadísticamente significativa de ALT, AST, ALP y GGT.

#### Evolucion de la EHGNA y tipos de cirugía bariátrica.

Pocos estudios han estudiado la mejoría en la histología hepática con respecto a las diferentes técnicas quirúrgicas como en el presente trabajo. Schönfels et al, demostraron mejoría en la puntuación NAS en las biopsias hepáticas posterior al procedimiento quirúrgico sin encontrar diferencias entre la MG y el BGYR (50); los mismos resultados fueron reportados por distintos autores (58)(61). En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de los niveles de CT y cLDL posterior al procedimiento, siendo más marcados en los pacientes sometidos a BGUA y BGYR, lo cual puede explicarse ya que al ser cirugías con un componente mixto (restrictivo y malabsortivo), los cambios metabólicos son más acentuados que en las cirugías propiamente restrictivas como la MG.



En el caso de la AST, ALT, FA y GGT se encontraron los valores mas elevados a los 12 meses de seguimiento en las cirugías con componente mixto, pero manteniéndose aún dentro de parámetros normales. Este hallazgo puede corresponder a reportes previos(62) donde el BGYR al presentar una movilización más intensa de carbohidratos, grasas y proteína, condiciona una inflamación transitoria del parénquima hepático; sin embargo, es necesario un seguimiento posterior para evaluar si este patrón de las pruebas de función hepática se mantiene.

El mayor cambio hacia valores normales del HSI y del FLDI score se encontró en el BGUA, lo cual con respecto a lo que se comentó previamente, puede traducirse una mejoría mas marcada del daño hepático. El hecho de que este procedimiento se asocie a una mayor mejoría puede corresponder a que el BGUA se ha asociado a una mayor pérdida de peso que el resto de los procedimientos y esto, a su vez, condicione una mayor mejoría del daño hepático.

Las limitaciones del presente estudio son que al ser un estudio observacional, no se tiene control y aleatorización de los procedimientos que permitiría resultados más contundentes. De igual manera al no haber utilizado un estudio histológico o de imagen que nos hubiera permitido evaluar la evolución de la patología posterior al procedimiento quirúrgico de una manera más objetiva nos limitó el poder extrapolar nuestros resultados; sin embargo, es por las complicaciones asociadas y los altos costos que se han evaluado los distintos marcadores estudiados en este trabajo como parámetros fuertes de predicción de la evolución de la enfermedad (41)(57).

#### **14. Conclusión.**

Presentamos una visión inicial de la evolución de esta patología en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. Los tres tipos de cirugía bariátrica utilizados (MG, BGUA y BGYR) mejoraron significativamente los valores de glucosa, HbA1c, CT, TGC, cLDL, cHDL y DHL; sin embargo, no presentaron cambios estadísticamente significativos en los valores de AST, ALT, FA y GGT. Así mismo, se mejoró significativamente los valores de los diferentes índices (HSI, NAFLDs, FLDI, NASHs) con una disminución entre el 25-50% de sus valores basales. La mejoría de los diferentes índices fue independiente del tipo de procedimiento realizado.

#### **15. Recomendaciones.**

Los resultados del presente estudio al encontrar una prevalencia tan elevada de EHGNA en los pacientes obesos que se someten a cirugía bariátrica, obliga a buscar una estrategia de diagnóstico como el cálculo de los diferentes índices de manera rutinaria en los servicios de cirugía bariátrica. Así mismo, en pacientes ya con diagnóstico previo de EHGNA se da la recomendación de la cirugía bariátrica como un método quirúrgico en espera de la mejoría del daño hepático ya establecido. No es posible hacer una recomendación acerca del tipo de procedimiento más adecuado en estos pacientes, ya que acorde a los resultados obtenidos, no existen diferencias entre los tipos de cirugía. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos con mayor rigor metodológico para complementar los resultados obtenidos en el presente trabajo.

## 16. Referencias.

1. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2019;1–10.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
3. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307–26.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–33.
5. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Minhui Paik J, Srishord M, Fukui N, et al. The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;
6. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38–45.
7. Barquera S, White M. Treating Obesity Seriously in Mexico: Realizing, Much Too Late, Action Must Be Immediate. *Obesity.* 2018;26(10):1530–1.
8. OECD/EU. Obesity Update 2017. *Diabetologie.* 2017;13(5):331–41.
9. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Cuevas-Nasu L, Méndez Gómez-Humaran I, Antonio Avila-Arcos M, Rivera-Dommarco JA. The Mexican National Health and Nutrition Survey as a Basis for Public Policy Planning: Overweight and Obesity. *Nutrients.* 2019;11(8):1727.
10. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary

- systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):502–11.
11. Byrne CD, Targher G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1141–4.
  12. Dolce CJ, Russo M, Keller JE, Buckingham J, Norton HJ, Heniford BT, et al. Does liver appearance predict histopathologic findings: prospective analysis of routine liver biopsies during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(3):323–8.
  13. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):91–112.
  14. Chiu S, Sievenpiper JL, De Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):416–23.
  15. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):987–1000.
  16. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471–83.
  17. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51.
  18. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023–8.
  19. Liu J, Xing J, Wang B, Wei C, Yang R, Zhu Y, et al. Correlation between adiponectin gene rs1501299 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci*

- Monit. 2019;25:1078–86.
20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.
  21. Blond E, Disse E, Cuerq C, Drai J, Valette PJ, Laville M, et al. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017;60(7):1218–22.
  22. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–90.
  23. Fuyan S, Jing L, Wenjun C, Zhijun T, Weijing M, Suzhen W, et al. Fatty liver disease index: A simple screening tool to facilitate diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in the chinese population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3326–34.
  24. Kim PN, Kim KW. Hepatic steatosis in LRLT donor\_Use of CT.pdf. 2006;239(1):105–12.
  25. Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GLH, Wong VWS, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(1):76–85.
  26. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Ríos C, Méndez-Sánchez N. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol*. 2010;53(4):732–7.
  27. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. Vol. 65, *Journal of Hepatology*. 2016. 1006–1016 p.
  28. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898–906.

29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
30. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3–13.
31. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
32. Bedossa P, Burt AA, Gouw AHA, Lackner C, Schirmacher P, Terracciano L, et al. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75.
33. Tang JT, Mao YM. Pharmacotherapy of nonalcoholic steatohepatitis: Reflections on the existing evidence. *J Dig Dis*. 2017;18(11):607–17.
34. Warren JJ, Blanchette D, Dawson D V, Teresa A, Phipps KR, Starr D, et al. HHS Public Access. 2017;44(2):319–35.
35. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504–14.
36. Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald JN, Abbass A, Abu Dayyeh BK, Alamo M, et al. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*. 2019;29.
37. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(12):3783–94.
38. 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;24(3):437–55.

39. Park JY, Heo Y, Kim YJ, Park JM, Kim SM, Park DJ, et al. Long-term effect of bariatric surgery versus conventional therapy in obese Korean patients: A multicenter retrospective cohort study. *Ann Surg Treat Res.* 2019;96(6):283–9.
40. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641–51.
41. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kenngott HG, et al. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up. *Obes Surg.* 2017;
42. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–88.
43. Shalhub S, Parsee A, Gallagher SF, Haines KL, Willkomm C, Brantley SG, et al. The Importance of Routine Liver Biopsy in Diagnosing Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2004;14(1):54–9.
44. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg.* 2015;25(12):2280–9.
45. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:1–7.
46. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503–8.
47. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol.* 2005;4:1–14.
48. Zhou YJ, Zhou YF, Zheng JN, Liu WY, Van Poucke S, Zou TT, et al. NAFL screening score: A basic score identifying ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver. *Clin Chim Acta.* 2017;475(February):44–50.

49. Tai CM, Yu ML, Tu HP, Huang CK, Hwang JC, Chuang WL. Derivation and validation of a scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in Taiwanese patients with severe obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):686–92.
50. von Schönfels W, Beckmann JH, Ahrens M, Hendricks A, Röcken C, Szymczak S, et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(10):1607–16.
51. Udelsman B V., Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al. Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):843–9.
52. Barbois S, Arvieux C, Leroy V, Reche F, Stürm N, Borel AL. Benefit–risk of intraoperative liver biopsy during bariatric surgery: review and perspectives. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(10):1780–6.
53. Artículo original Alteraciones hepáticas en el paciente con obesidad mórbida sometido a cirugía bariátrica. 2013;0:20–5.
54. Villanueva-Ortega E, Garcés-Hernández MJ, Herrera-Rosas A, López-Alvarenga JC, Laresgoiti-Servitje E, Escobedo G, et al. Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. *Ann Hepatol*. 2019;1–8.
55. Ooi GJ, Burton PR, Bayliss J, Raajendiran A, Earnest A, Laurie C, et al. Effect of Body Mass Index, Metabolic Health and Adipose Tissue Inflammation on the Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Bariatric Surgical Patients: a Prospective Study. *Obes Surg*. 2019;29(1):99–108.
56. Abbasi S, Haleem N, Jadoon S, Farooq A. Association Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Serum Uric Acid. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;31(1):64–6.
57. Cichoz-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*.



2012;18(12):735–40.

58. Cherla D V., Rodriguez NA, Vangoitsenhoven R, Singh T, Mehta N, McCullough AJ, et al. Impact of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc.* 2019;(0123456789).
59. Z.J. K, H.P. S, W.J.J. L, G.W. K, C.H. T, A. C, et al. Improvement in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Score Correlates with Weight Loss in Obese Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Two-Centre Study from an Asian Cohort. *Obes Surg.* 2019;29(3):862–8.
60. Ossorio M de los ÁM, García JMP, Gomar DP, Hinojo M del CB, López FJV, Diosdad MA, et al. Fallo hepático fulminante a largo plazo en pacientes sometidos a bypass gástrico por obesidad mórbida. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):430–4.
61. Salman MA, Salman AA, Abdelsalam A, Atallah M, El-mikkawy A. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on the Horizon as a Promising Treatment Modality for NAFLD. 2019;
62. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1675–82.