



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CIRUGIA GENERAL

**EVALUACIÓN DE INESTABILIDAD GENÓMICA EN PACIENTES
OBESOS CON ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO ASOCIADO A
DISFUNCIÓN METABÓLICA SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

EN:
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:
DANIELLE AIMEE MANJARREZ MARTIN

DR. JORGE ENRIQUE RAMÍREZ VELÁSQUEZ
DRA. ELDA PACHECO PANTOJA
DR. JOSÉ LUIS PÉREZ HERNÁNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX 2023

Facultad de Medicina





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.

A

ANÁLISIS ESTADÍSTICO, 13
ANTECEDENTES, 3

C

CONCLUSION, 19

D

DISCUSIÓN, 18

H

HIPÓTESIS, 6

J

JUSTIFICACIÓN, 6

M

METODOLOGÍA, 7

O

OBJETIVOS, 7

P

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, 6
PROCEDIMIENTO, 12

R

REFERENCIAS, 19
RESULTADOS, 14

V

VARIABLES, 10

Avances de evaluación de inestabilidad genómica en pacientes obesos con enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica sometidos a cirugía bariátrica

Antecedentes

La enfermedad hepática de hígado graso asociada a disfunción metabólica

La enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica (EHGADM), previamente llamada enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) (1), es una condición clínico-patológica caracterizada por la acumulación de lípidos en el hígado en pacientes sin historial de consumo de alcohol y de enfermedades hepáticas de otra etiología. Histológicamente se caracteriza por una acumulación de lípidos, macro o microvesicular, mayor al 5% del peso total del hígado (2).

La enfermedad hepática crónica es una causa importante de mortalidad, morbilidad y de uso de gran cantidad de recursos de salud a nivel mundial. Esta patología ha aumentado su incidencia en los últimos años y gran parte de ello asociado al aumento de la EHGADM (3), la cual a su vez se relaciona con el alarmante incremento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad.

El estado de la obesidad y su epidemiología

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que involucra aspectos genéticos, ambientales, estilo de vida y acumulación excesiva de grasa abdominal (4). Esta enfermedad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas (5,6), ya que los factores proinflamatorios y antiinflamatorios secretados por el tejido adiposo están asociados al desarrollo de las mismas (7).

Tanto en la obesidad como el sobrepeso, se ha postulado que los mecanismos de daño se caracterizan por la formación de especies reactivas de oxígeno y citoquinas que llevan a un daño en el material genético de la célula (8).

En la actualidad, Estados Unidos y México cursan una epidemia de obesidad, contando con el primer y segundo lugar en obesidad a nivel mundial respectivamente, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición de México (9). Las cifras de prevalencia del sobrepeso y la obesidad en nuestro país reportan un aumento importante en todos los grupos de edad en el periodo de 1988 a 2016, de acuerdo con lo reportado por el Instituto Nacional de Salud Pública, con cifras variantes, siendo éstas aproximadamente de 26.6% a 33.6% en niños menores de 5 años, del 28.2% a 36.9% y 25.5% a 32% en niños escolares, respectivamente. En los adultos se reporta un aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el periodo de 1988-2016 en 41.8% y 29.5% en mujeres, y de 1.9% y 49.7% en hombres respectivamente (4).

TORRE QUIRURGICA U-310

CIRUGIA GENERAL

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc

Con +52 (55) 2789 2000
Ext.



La EHGADM

Así como en la obesidad, la EHGADM, se relaciona con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y síndrome metabólico (10). La evidencia sugiere fuertemente que la EHGADM es una de las mayores causas de cirrosis hepática y hepatocarcinoma (11,12). La progresión de la enfermedad se asocia de manera estrecha con la exposición de los hepatocitos a un constante daño que da lugar a muerte celular, apoptosis, inflamación y fibrosis. En su historia natural, la fibrosis hepática sustituye el tejido funcional hepático, por un entramado poco flexible, con alteraciones y condicionado la cirrosis (13). El predictor más importante de los efectos adversos en la EHGADM es el grado de fibrosis, ya que guarda una relación directa con el riesgo de muerte (14,15).

La inestabilidad genómica y el estado de estrés oxidativo y su evaluación.

La inestabilidad genómica se entiende como una mutación espontánea elevada en las células, esta puede ser generada por vías diferentes, las caracterizadas por mostrar la inestabilidad a nivel cromosómico (deleciones, inversiones, aneuploidías, etc.) o a nivel del DNA (alteración de secuencias microsátélites, mutaciones puntuales, etc.). En células sanas, las mutaciones que pueden llegar a presentarse son menores, gracias a los procesos celulares primarios como la replicación, la reparación y el ciclo celular. Partiendo de esta situación, la inestabilidad genómica en las células se traduce como un desequilibrio entre el daño y la capacidad de reparación del ADN que pueden desencadenarse de manera espontánea (reparación, replicación, recombinación, Etc.) y de manera inducida por agentes exógenos o endógenos de tipo físico, químico o biológico. (16)

El estrés oxidativo, inducido por la excesiva oxidación peroxisómica así como la señalización continua de los precursores proinflamatorios, juegan un rol importante en la patogénesis de enfermedades como la obesidad y la EHGADM (17). Tanto el estrés oxidativo como la inflamación crónica pueden inducir daño al ADN por oxidación directa de las bases nucleotídicas induciendo inestabilidad genómica cuyas consecuencias incluyen un aumento de las mutaciones y, por ende, alteraciones de la expresión genética (18). Estos estados representan uno de los varios pasos críticos que conectan la obesidad y el cáncer, como se ha reportado en pacientes con antecedentes de obesidad y cáncer de endometrio, esofágico, renal, de páncreas, hepático, gástrico, de colon, ovario y vesícula (19,20).

El análisis de daño genómico puede ser evaluado como un tamizaje, mediante electroforesis unicelular en gel de agarosa (ensayo cometa), el cual inicialmente se desarrolló para medir la variación del daño al ADN y la capacidad de reparación, sin embargo, en la actualidad sus aplicaciones van desde la biomonitorización hasta medir el daño al ADN en secuencias genómicas específicas (21). El ensayo cometa es un método sensible, confiable y rápido de medir las fracturas de ADN de doble cadena o cadena simple y sitios alcalis lábiles (22).



El principio del ensayo se basa en que, bajo un campo eléctrico, los fragmentos de ADN migran fuera del núcleo (lo que se conoce como la cabeza del cometa) y forma mancha de ADN en el gel de agarosa (lo que se conoce como cola del cometa). La cola del cometa puede ser medida y usada para comparar el daño de ADN entre varios grupos experimentales (23).

Debido al impacto que tiene la EHGADM en la salud, los recursos de salud y la calidad de vida, se ha resaltado la importancia de un diagnóstico oportuno y su tratamiento. Actualmente el Gold standard para realizar el diagnóstico es la biopsia de hígado, sin embargo, debido a que esta práctica es limitada por la poca aceptabilidad y complicaciones severas como sangrado, dolor y riesgo de mortalidad, se han desarrollado métodos diagnósticos no invasivos como biomarcadores por ejemplo el FibroTest, índices o puntajes de riesgo de padecer la enfermedad y estudios de imagen como la elastografía de transición o la resonancia magnética con elastografía (24–27).

El papel de la cirugía bariátrica

Debido a la falta de tratamientos aprobados para EHGADM, el enfocarse en el tratamiento de la obesidad parece la opción más racional. Las opciones consisten desde la modificación del estilo de vida, con dieta y ejercicio, el uso de medicamentos hasta terapia bariátrica endoscópica y cirugía bariátrica (28), siendo ésta última un punto focal de la presente propuesta.

El bypass en Y de Roux y la manga gástrica son los dos procedimientos más comunes en la cirugía bariátrica y son conocidos como el Gold standard para tratar la obesidad y las enfermedades asociadas (29,30), sin embargo se ha documentado la disminución de las especies reactivas de oxígeno incluso partiendo desde los primeros pasos dentro del algoritmo del tratamiento de la obesidad, como lo son la pérdida de peso inducida por las restricciones en la dieta y cambios del estilo de vida (31–33), por lo cual se puede esperar una disminución aún más marcada al realizarse los procedimientos bariátricos.

En el caso de la EHGADM, es necesario una pérdida del 7-10% del peso para regresión del daño y solo un 10% de los pacientes pueden lograr este objetivo al año y la mitad de estos a 5 años (34). Es por tal motivo que los procedimientos quirúrgicos deberían ofrecerse a personas con obesidad y enfermedades asociadas, ya que se ha probado ser lo más eficaz en su tratamiento al promover pérdida de peso y sobre todo el mantenimiento a largo plazo (37–37).

A pesar de que los métodos de cirugía bariátrica son exitosos en mejorar la salud y las comorbilidades relacionadas con la obesidad, su efecto en el daño oxidativo del ADN y las especies reactivas de oxígeno no han sido completamente investigadas (38).





Planteamiento del problema

La obesidad es una enfermedad con génesis multifactorial la cual da lugar a múltiples enfermedades; dentro de las cuales se puede resaltar la EHGADM. Ambas se caracterizan por un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo con repercusiones en varios aspectos del individuo (estructural, fisiológico y daño al ADN) que a largo plazo se traduce en la disminución en la calidad de vida y en un incremento de la morbilidad y mortalidad.

Uno de los desenlaces del estrés oxidativo y el estado inflamatorio es el daño al ADN, el cual a su vez incrementa el riesgo en el desarrollo de cáncer, la evaluación del daño al ADN en estas enfermedades no ha sido estudiada en nuestra población y no se conoce el comportamiento del daño al ADN en pacientes con diferentes grados de obesidad.

Hasta ahora no existen estudios publicados en población mexicana que evalúen el daño al ADN en pacientes obesos y su comportamiento después de la cirugía bariátrica.

Justificación

En todo el mundo la obesidad y comorbilidades asociadas afecta a un creciente número de personas, situación que no puede ser pasada por alto, es por ello es necesario aportar información que permita el reforzamiento de las medidas preventivas.

Los resultados obtenidos de este proyecto permitirán conocer el comportamiento del daño a nivel genómico y su relación con el estado de EHGADM en pacientes con distintos grados de obesidad, antes y después de ser sometidos a la cirugía bariátrica y con ello respaldar los beneficios de la cirugía en este tipo de pacientes.

Hipótesis

En pacientes con EHGADM sometidos a cirugía bariátrica el daño del ADN medido por ensayo cometa disminuirá con el tiempo.





Objetivos

General:

- Evaluar el efecto de la cirugía bariátrica sobre el daño al ADN en pacientes con EHGADM.

Específicos:

- Evaluar el daño al ADN mediante ensayo cometa.
- Comparar el daño al ADN antes de la cirugía, y a los meses 1,3 y 6 posterior a ella.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional de cohorte prospectiva

Población

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EHGADM que cumplan criterios para ser candidatos a cirugía bariátrica de la ASMBS. Integrándose a partir del inicio de protocolo prequirúrgico hasta por 6 meses de seguimiento posterior a la cirugía., en el hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Tamaño de la muestra

Para determinar si la disminución en el daño al ADN es en respuesta a la cirugía bariátrica se utiliza la prueba de McNemar. Se obtendrá una tabla de contingencia entre los sujetos que tengan disminución del valor del primer mes en el ensayo cometa y al término de seis meses. Se espera que el número mínimo de eventos (reducción del daño al ADN) ocurra en por lo menos 25 casos (62.5%), de esta forma no se incurre en una distribución binomial. Las mediciones se realizarán, primer, tercer y sexto mes después de la cirugía pero no se pretende valorar la independencia de las mediciones, sino el efecto final razón por la cual no se utiliza la Q de Cochran. Las mediciones se utilizan para tener un mayor conocimiento del posible progreso de las ediciones considerando que se trata de un estudio exploratorio. Considerando lo anterior la distribución de la muestra sigue una distribución Chi-cuadrada con 1 grado de libertad.

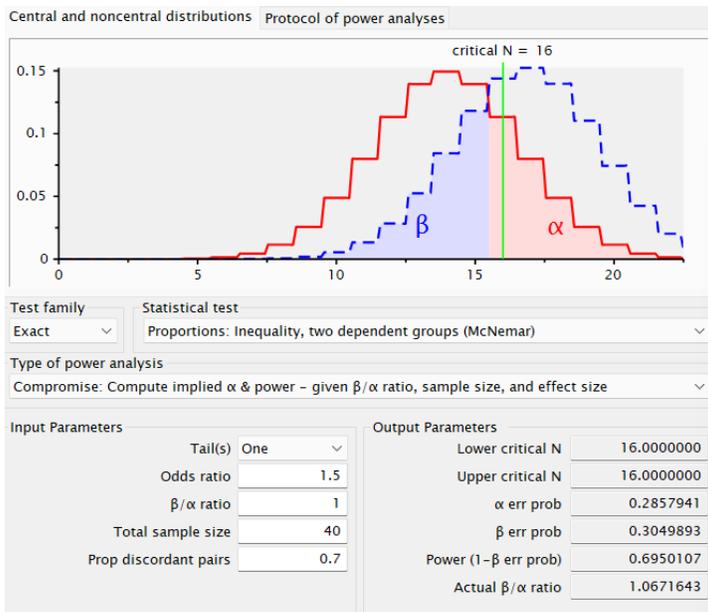
$$\chi^2 = \frac{(b - (b + c)/2)^2}{(b + c)/2} + \frac{(c - (b + c)/2)^2}{(b + c)/2} = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$





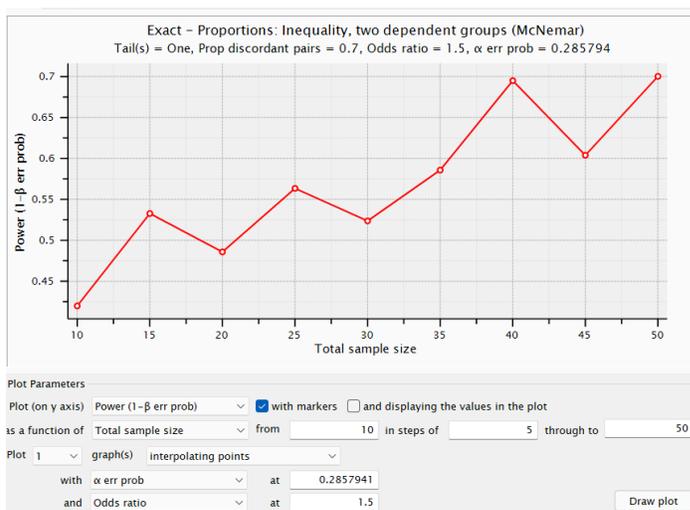
Se calcula la N crítica mínima y máxima utilizando el programa G-Power v 3.1 una N fija y conocida tomada del registro de cirugías realizadas en el año 2020 por el servicio de cirugía bariátrica, el cual constó de 35 procedimientos en año de pandemia. Se considera para el presente protocolo un total de 40 pacientes como mínimo.

Se consideró una distribución de una cola con OR de 1.5, proporción $\beta/\alpha = 1$, y una proporción de pares discordantes de 0.7



Se obtuvo una N crítica de 16 sujetos, en los que se espera ver reducción del daño al ADN.

A continuación, se grafica el comportamiento de la muestra hasta 50 posibles casos.



Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EHGADM que cumplan criterios para cirugía bariátrica de la ASMBS y cuenten con protocolo prequirúrgico completo a partir del año 2022 hasta por 6 meses
- Pacientes que consientan voluntariamente su participación, mediante firma de consentimiento informado.

Exclusión:

- Antecedente de consumo de alcohol excesivo, 20g/d para Mujeres y 30g/d para hombres y antecedente de consumo excesivo por un periodo de más de 2 años en los últimos 20 años
 - Antecedente de daño hepático inducido por medicamentos, hierbas o suplementos alimenticios.
 - Diagnóstico previo de cirrosis hepática
 - Diagnóstico de hepatopatía diferente a enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica y obesidad.
- Eliminación:
- Pacientes que no completaron el protocolo prequirúrgico
 - Pacientes sin diagnóstico de EHGADM por resultado de histopatología.
 - Pérdida del seguimiento.



VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
Daño al ADN	Resultado visual y semicuantitativo de la longitud, área e intensidad de la cola de DNA al microscopio (ensayo Cometa)	Cuantitativa	Continua	Área y porcentajes
Esteatosis hepática	Puntuación CAP de 238-290dB/m por elastografía de transición	Cualitativa	Ordinal	S1: 11-33%; 238-260 dB/m S2: 34-66%: 261-290 dB/m S3: > 67%: > 291dB/m
Fibrosis hepática	Puntuación kPa de >2.	Cualitativa	Ordinal	1:F0-F1: 2-7kPa 2: F2: 8-10kPa 3: F3:11-14 kPa 4: F4:> 14 kPa
Hepatic steatosis index (HSI)	(HSI= 8x(ALT/AST)+ BMI (+2, en mujeres;+2 en pacientes con DM2)	Cualitativa	Nominal	1- normal <30 2- alterado >36



NAFL screening score	edad, glucosa en ayuno, IMC, triglicéridos, ALT/AST y ácido úrico	Cualitativa	Nominal	1→Bajo riesgo <32 H -< 29 M 2- Alto riesgo: >32 H- >29 M
Fatty liver disease index (FDL)	IMC + TGC + 3 x (ALT/AST) + 2 x HG (presente=1; ausente=0).	Cualitativa	Nominal	1- riesgo bajo: <30 2- riesgo indeterminado: 31-60 3-riesgo alto: >61
Scoring system of NASH	SSN=[(1 si IMC 40- 45kg/m2) o (2 si IMC >45kg/m2) + (2 si ALT>40IU/L) + (1 si TGC >140 mg/L)	Cualitativa	Nominal	1- bajo riesgo: <3 2- alto riesgo:>3
Obesidad	Exceso de peso expresado como índice de masa corporal (Peso(kg)/talla(m)2)≥ 30kg/m2	Cuantitativa	Continua	Obesidad grado I: IMC≥30-34.9kg/m2 Obesidad grado II: IMC ≥35-39.9kg/m2 Obesidad grado III: ≥40kg/m2





Procedimiento

Reclutamiento: Se evaluaron pacientes de la clínica de hígado y clínica de CAÍDO que cumplan diagnóstico de enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica y obesidad candidatos para cirugía bariátrica. Se identificarán pacientes con enfermedad hepática de otras etiologías con los laboratorios como panel viral para descartar causas virales, descartar consumo riesgoso de alcohol (<10g en mujeres y <20 en hombres) así como con el AUDIT. Se extenderá la invitación a participar en el protocolo y en caso de aceptar se firmarán los consentimientos correspondientes. El seguimiento será llevado a cabo al mes, 3 meses y 6 meses

Historia clínica: Se realizó cuestionario con ficha de identificación, antecedentes familiares, antropometría, antecedentes personales patológicos y no patológicos.

Toma de muestras: Se obtuvieron muestras sanguíneas para exámenes de laboratorio previa autorización del paciente con apoyo del responsable de laboratorio clínico. Dentro del perfil se incluirá; biométrica hemática, glucosa, urea, creatinina, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, LDH, albumina, prealbumina, proteínas totales, sodio, potasio, calcio, cloro, fósforo, magnesio, hemoglobina glucosilada, captación de hierro, hierro, fletado, insulina, vitamina B12, vitamina D, ferritina, transferrina, péptido C, perfil tifoideo, tiempos de coagulación los cuales son parte del protocolo prequirúrgico de cirugía bariátrica.

Inestabilidad genómica: se determinó mediante electroforesis en Gel de Células Individuales (Ensayo Cometa). Se tomaron muestras de sangre periférica por el personal químico y médico participantes en el protocolo, en la cual se colocó tubos con EDTA. Se realizó aislamiento de células mononucleares y se realizó un conteo celular con cámara de Neubauer, para ajustar la cantidad de células viables a 300,000 células por laminilla. Se extendió 30 µL de células con agarosa de bajo punto de fusión sobre laminillas con agarosa de fusión normal prevestidas. Las laminillas son sometidas a lavado y desnaturalización. Posteriormente se sometieron a electroforesis alcalina. Se retiraron las laminillas, se dejaron secar y se tiñen con 20 µL de bromuro de etidio. Se examinan las laminillas con aumento de 20x con microscopio de fluorescencia y se analizaron visualmente las imágenes. El daño al ADN se determinó en base a la intensidad, tamaño y forma del "cometa". Se realizará la medición y análisis de imágenes mediante un software especializado "image j".

Durante el procedimiento quirúrgico bariátrico se tomaron biopsia hepática de 1cm³ realizando un pequeño corte con tijera laparoscópica bajo visión directa en una ~~parte~~ del hígado, La biopsia se envió para revisión al servicio de histopatología del hospital. El seguimiento de la función hepática se evaluó mediante pruebas de función hepática a los 6 meses.





Se colectaron los datos de datos de las diferentes variables clínicas y de laboratorio desde la identificación del paciente hasta el seguimiento.

Se realizaron estudios de seguimiento compuesto de análisis clínicos, de laboratorio y ensayo cometa antes de la cirugía, al mes, 3er mes y 6to mes.

Se registra fecha, tipo de cirugía y estudio histopatológico tomado durante la cirugía.

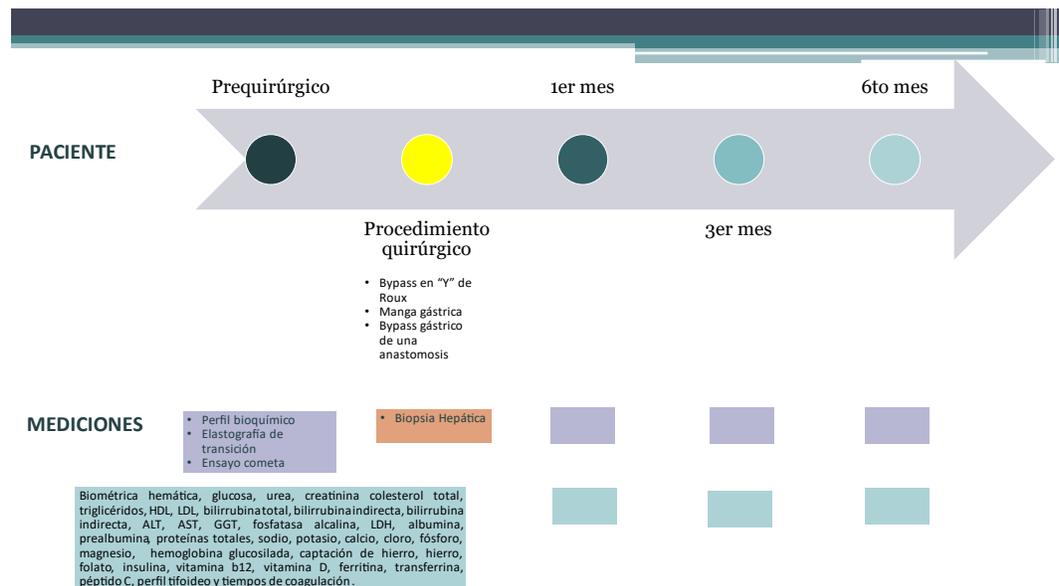
Cronograma de actividades

2022/2023

Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3

Etapa 1

1. Reclutamiento de los pacientes al protocolo para:



Etapa 2

1. Análisis de resultados
2. Interpretación y discusión de los resultados
3. Presentación de Resultados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que se presenta un avance del protocolo, se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, pruebas paramétricas o no paramétricas para los estadísticos correspondientes. Para las pruebas de hipótesis se asumirá una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

De acuerdo con el número del tamaño de la muestra que se plantea reunir





utilizará para la determinación de la distribución de las variables Kolmogorov-Smirnov. Además, ya que se hará un planteamiento del seguimiento, se usará una prueba de medidas repetidas, ANOVA de medidas repetidas en el caso de distribución normal, o Test de Friedman para distribución no paramétrica.

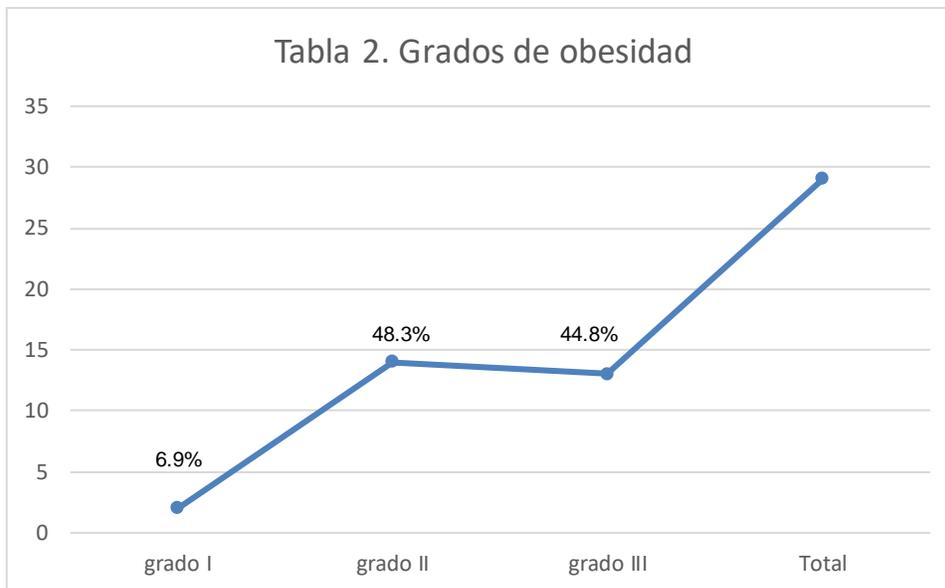
RESULTADOS

Tabla 1. características generales de los pacientes (N=24)

Genero	%(n/N)
Mujer	83.3% (20/24)
Hombre	16.7% (4/24)
Edad	
Media (SD)	37.12 (\pm 9.2)
Grado de obesidad	%(n/N)
GI	4.2% (1/24)
GII	41.7% (10/24)
GIII	54.2% (13/24)
IMC	
Media (SD)	43.09(\pm 6.6)
Comorbilidad	%(n/N)
Resistencia a la Insulina	66.6% (16/24)
DM2	25% (6/24)
HAS	37.5% (9/24)
Grado de Esteatosis	%(n/N)
S/E	16.7% (4/24)
G1	8.3% (2/24)
G2	12.5% (3/24)
G3	62.5% (15/24)
Grado de fibrosis	%(n/N)
S/E	37.5% (9/24)
G1	8.3% (2/24)
G2	20.8% (5/24)
G3	8.3% (2/24)
G4	20.8% (5/24)
Tipo de procedimiento	%(n/N)
BAGUA	58.6% (17/24)
Manga	41.4% (12/24)

BAGUA (Bypass de una anastomosis), DM2 (diabetes tipo 2), HAS (Hipertensión arterial sistémica)





En la tabla 1. Se describe de manera general nuestra población de estudio la cual consto de 24 pacientes, de los cuales 6 entraron al protocolo completo y pacientes a biopsia consiguiendo de Fibroscan.

Nuestra población se conformó principalmente por 83.3% por mujeres y el 16.7% por hombres. La edad media fue de 37.12 (± 9.2). Estos pacientes fueron clasificados según el grado de obesidad (Tabla 2.); 4.2% con grado I, 41.7% grado II y 54.2% grado III, con una media de IMC de 43.09kg/m² (± 6.6).

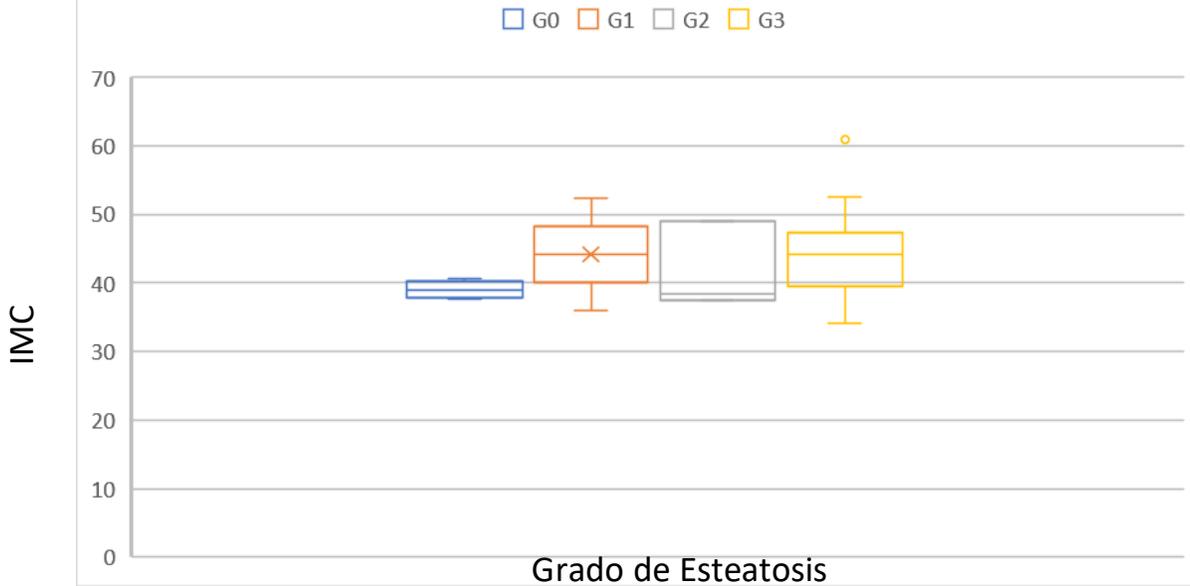
En cuanto a las comorbilidades observadas en los pacientes destaca la resistencia a la insulina la cual se presentó en un 66.6%, seguido de la hipertensión arterial sistémica con 37.5% y finalmente Diabetes tipo 2 en 25%.

El grado de esteatosis por Fibroscan prevalente en nuestros pacientes fue grado 3, seguido por el grado 2 y pacientes sin existencia de esteatosis y por último el grado I. Por otra parte, el grado de fibrosis nulo en el 37.5% de los pacientes, seguido por grado 4 y 2 en 20.8%, posteriormente el grado 1 y 3 con la misma frecuencia de 8.3%.

En nuestra institución se realizó principalmente el procedimiento de bypass de una anastomosis (BAGUA) y posteriormente manga gástrica.

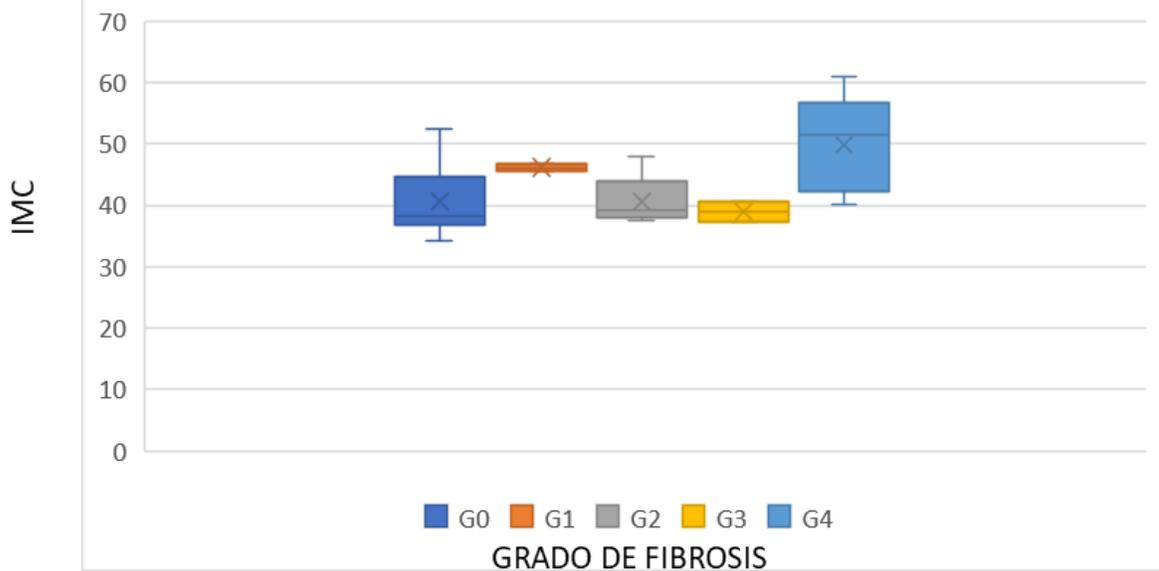
Se determino la relación entre el grado de esteatosis por Fibroscan y el IMC de los pacientes en la cual se demuestra que pacientes con IMC igual pueden tener diferente grado de esteatosis hepática (Tabla 3.)

Tabla 3. IMC/ RELACION GRADO DE ESTEATOSIS



De igual manera de determino la misma situación con respecto a la fibrosis hepática detectada por fibroscan. (Tabla 4.)

Tabla 4. IMC/Grado de fibrosis



Con respecto a los pacientes a los que se les realizo ensayo cometa se correlacionaron los parámetros de imagen (imagen 1 y 2) determinados por el software con variables bioquímicas en las que se identificaron índices con relevancia significativa determinada previamente en el análisis estadístico, que refiere una correlación entre los parámetros de ácido úrico, gammaglutamil transferasa, fosforo, transferrina, insulina y el grado de fibrosis (Tabla 5.)

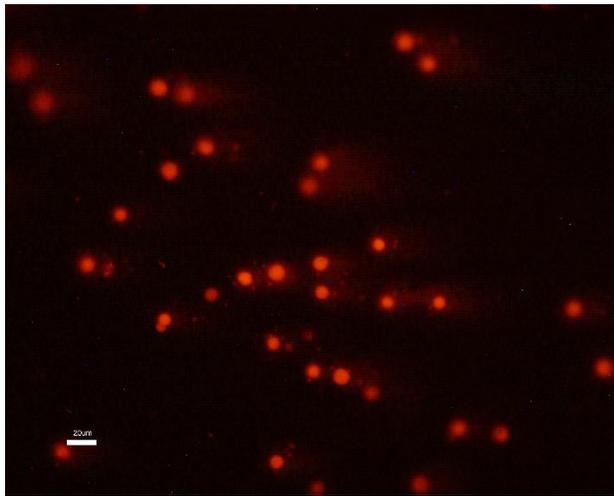
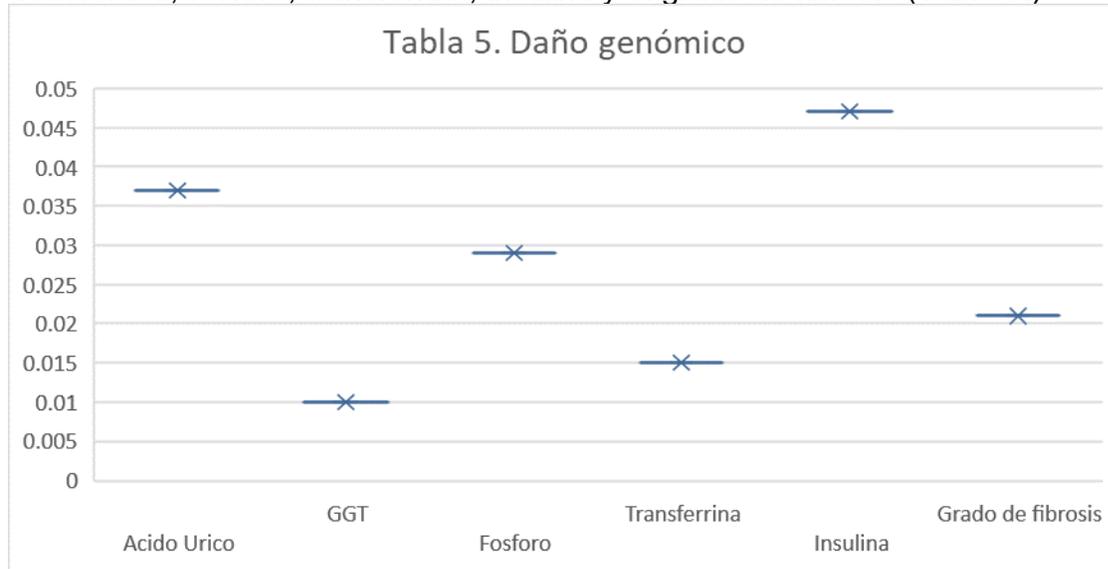


Imagen 1.

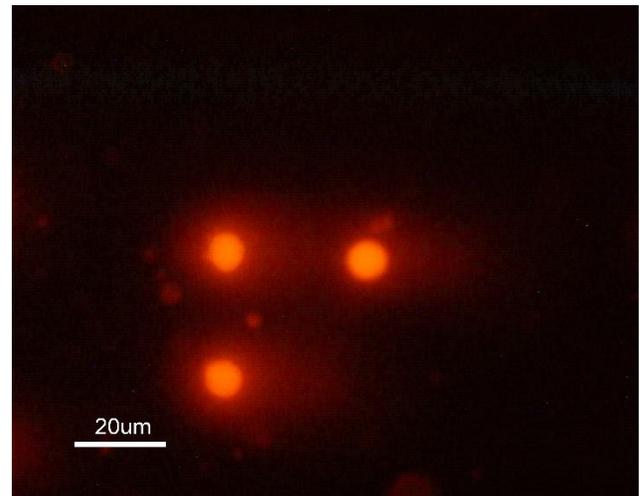


Imagen 2.

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les realizo biopsia de hígado, las cuales fueron revisadas en el servicio de patología. De las 24 muestras recolectadas, todas fueron positivas para el diagnóstico de hígado graso reportando esteatosis micro y macrovesicular. Algunas otras características encontradas fueron colestasis, peliosis hepática e inflamación crónica linfocítica.





DISCUSIÓN

La cirugía bariátrica se ha convertido en el tratamiento de elección para alcanzar la pérdida de peso mantenida, así como la mejoría o resolución de las comorbilidades asociadas, incluyendo entre ellas, diabetes, hipertensión arterial sistémica y enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica.

A nuestro saber, existen pocos estudios que integren parámetros genéticos, bioquímicos y paraclínicos que estudien el comportamiento de la obesidad antes y posterior al tratamiento quirúrgico.

Nuestro estudio es un estudio prospectivo con seguimiento mínimo al año con todos los parámetros previamente mencionados, en los que se espera que haya alguna correlación entre los procedimientos quirúrgicos realizados, la pérdida de peso, los parámetros de fibroscan y el ensayo cometa.

En nuestros resultados se logró identificar que la población que suelen solicitar más el tratamiento quirúrgico de la obesidad son las mujeres en la quinta década de la vida y que todos los pacientes que acuden cuentan con al menos una comorbilidad asociada, sin tomar en cuenta el diagnóstico de hígado graso asociado a disfunción metabólica.

El grado de obesidad con el que frecuentemente acuden los pacientes, es el grado 2 y esto parece no influir en el grado de esteatosis o fibrosis reportado por el fibroscan, lo que plantea determinar cuáles son los factores que predisponen a un sujeto a desarrollar hígado graso, independientemente del IMC y las comorbilidades. De igual manera no se cuentan con los mejores determinantes antropométricos que pudiesen obtenerse con bioimpedancia que permitiera asociar el porcentaje real de graso de los pacientes con los grados de esteatosis y fibrosis. En cuanto a los parámetros observados en las imágenes del ensayo cometa se logró identificar una correlación significativa entre los valores bioquímicos como son el ácido úrico, la gammaglutamiltransferasa, fosforo, transferrina, insulina y el grado de fibrosis con mayor daño genómico en los linfocitos. Existen estudios que correlaciona un aumento en transferrina con células cancerígenas, sin embargo, todo el metabolismo del hierro se ha implicado en las funciones celulares como la reparación del ADN. (39)

A pesar de los datos significativos que se obtuvieron del análisis, deben ser tomados con cautela debido a limitada cantidad de pacientes reclutados actualmente y a que no existe correlación de los mismos parámetros entre pacientes control y caso.

En cuanto a los parámetros de Fibroscan y biopsia, a pesar de que puede identificarse el diagnóstico de esteatosis, los parámetros determinados para la clasificación de fibrosis no coinciden con lo encontrado en las biopsias, lo cual puede deberse a varias situaciones, por tal deben seguirse parámetros que aseguren un buen estudio y la sonda especial para pacientes XL.

Este es un estudio complejo con respecto a la organización y la cantidad de recursos humanos necesarios para poder llevar a cabo el protocolo con el seguimiento primeramente planteado, sin embargo, la información que pudiera aportar al entendimiento de la obesidad y el hígado graso parecen prometedores, encontrando mejoría en parámetros de inestabilidad genómica y bioquímica estables hasta alcanzar el año, lo cual destaca la importancia del seguimiento estricto a estos pacientes a largo plazo. (40)





CONCLUSION

Este estudio muestra resultados llamativos con respecto a parámetros que pueden relacionarse con la inestabilidad genómica y parámetros que suelen usarse en el estudio del hígado graso, sin embargo, aún son necesarios más pacientes caso para determinar la relevancia real de los mismos y alcanzar los objetivos primeramente planteados.

REFERENCIAS

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* julio de 2020;73(1):202-9.
2. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* :6.
3. 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. *Hepatol Baltim Md.* julio de 2016;64(1):73-84.
4. Rivera Dommmarco JÁ. La obesidad en México estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. 2018.
5. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* marzo de 2008;9 Suppl 1:48-52.
6. Clark JM, Brancati FL. The Challenge of Obesity-related Chronic Diseases. *J Gen Intern Med.* noviembre de 2000;15(11):828-9.
7. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 11 de abril de 2014;15(4):6184-223.
8. Kudabayeva K, Kosmuratova R, Sakhanova S, Bazargaliyev Y. [DNA DAMAGE AND THEIR CONNECTION WITH EXCESSIVE BODY MASS AND OBESITY (REVIEW)]. *Georgian Med News.* agosto de 2019;(292-293):49-53.
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.* 26 de julio de 2019;11(8):1727.
10. Ued F da V, Weffort VRS. Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* diciembre de 2013;31(4):523-30.
11. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatol Baltim Md.* enero de 1990;11(1):74-80.
12. Karaman H, Karaman A, Donmez-Altuntas H, Bitgen N, Hamurcu Z, Oguz A, et al. Investigation of genome instability in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol WJG.* 28 de agosto de 2013;19(32):5295-301.
13. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health





- perspective. *J Hepatol.* marzo de 2019;70(3):531-44.
14. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med.* junio de 2018;18(3):245-50.
 15. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* mayo de 2017;65(5):1557-65.
 16. Arturo López Castel. Estudio de la inestabilidad genómica espontánea e inducida en mutantes deficientes en la reparación del DNA de *Drosophila Melanogaster*. [Internet]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3871/alc1de2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 17. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* diciembre de 2004;114(12):1752-61.
 18. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 6 de marzo de 2019;20(5):1146.
 19. Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol Carcinog.* septiembre de 2019;58(9):1531-50.
 20. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metab - Clin Exp.* 1 de marzo de 2019;92:121-35.
 21. Olive PL, Banáth JP. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat Protoc.* junio de 2006;1(1):23-9.
 22. Lu Y, Liu Y, Yang C. Evaluating In Vitro DNA Damage Using Comet Assay. *J Vis Exp JoVE.* 11 de octubre de 2017;(128).
 23. Xing C, Li G, Yin S. [Single cell gel electrophoresis assay--applications and progress]. *Wei Sheng Yan Jiu.* septiembre de 2004;33(5):638-40.
 24. Zhou J-H, Cai J-J, She Z-G, Li H-L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 21 de marzo de 2019;25(11):1307-26.
 25. Tai C-M, Yu M-L, Tu H-P, Huang C-K, Hwang J-C, Chuang W-L. Derivation and validation of a scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in Taiwanese patients with severe obesity. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* abril de 2017;13(4):686-92.
 26. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatol Baltim Md.* junio de 2016;63(6):1817-27.
 27. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* febrero de 2018;68(2):305-15.
 28. Allen AM, Shah VH, Therneau TM, Venkatesh SK, Mounajjed T, Larson JJ, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Elastography Improves the Detection of NASH Regression Following Bariatric Surgery. *Hepatol Baltim Md.* 5 de noviembre de 2019;4(2):185-92.
 29. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders.



- state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2017;14(3):160-9.
30. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 23 de agosto de 2007;357(8):753-61.
 31. Melissas J, Malliaraki N, Papadakis JA, Taflampas P, Kampa M, Castanas E. Plasma Antioxidant Capacity in Morbidly Obese Patients Before and After Weight Loss. *Obes Surg.* 1 de marzo de 2006;16(3):314-20.
 32. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AND AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* diciembre de 2019;25(12):1346-59.
 33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology Baltim Md.* junio de 2012;55(6):2005-23.
 34. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* 1 de octubre de 2020;159(4):1290-1301.e5.
 35. Freitas WR, Oliveira LVF, Perez EA, Ilias EJ, Lottenberg CP, Silva AS, et al. Systemic Inflammation in Severe Obese Patients Undergoing Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases. *Obes Surg.* 1 de julio de 2018;28(7):1931-42.
 36. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de agosto de 2014;(8):CD003641.
 37. Sams VG, Blackledge C, Wijayatunga N, Barlow P, Mancini M, Mancini G, et al. Effect of bariatric surgery on systemic and adipose tissue inflammation. *Surg Endosc.* agosto de 2016;30(8):3499-504.
 38. Bankoglu EE, Gerber J, Kodandaraman G, Seyfried F, Stopper H. Influence of bariatric surgery induced weight loss on oxidative DNA damage. *Mutat Res.* mayo de 2020;853:503194.
 39. Petronek MS, Spitz DR, Buettner GR, Allen BG. Linking Cancer Metabolic Dysfunction and Genetic Instability through the Lens of Iron Metabolism. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 30;11(8):1077. doi: 10.3390/cancers11081077. PMID: 31366108; PMCID: PMC6721799.
 40. Ezgi Bankoglu, et al, Reduction of DNA damage in peripheral lymphocytes of obese patients after bariatric surgery-mediated weight loss, *Mutagenesis* Volume 33, Issue 1, January 2018, Pages 61–67



