

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

Hospital Médica Sur

**“Colecistectomía como factor de riesgo para el
desarrollo de hígado graso no alcohólico”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

Gastroenterología

PRESENTA:

Dr. Alvaro Gabriel Valladares Pasquel

TUTOR DE TESIS:

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

JEFE DE SERVICIO:

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dra. Carmen Zavala

Ciudad de México, Julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

1.- Introducción.....	3
2.- Planteamiento del problema	4
3.- Justificación.....	5
4.- Objetivo	5
5.- Hipótesis	5
6.- Material y métodos.....	6
7.- Resultados	6
8- Discusión	7
9.-Conclusión	7
10.- Bibliografía	8
11.- Anexos	9

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la presencia de grasa en el parénquima hepático en ausencia de consumo excesivo de alcohol (< 21 unidades en hombres, menos de 14 unidades en mujeres). El término engloba el espectro de la enfermedad que consta de esteatosis simple, esteatohepatitis, esteatohepatitis con fibrosis.

La importancia epidemiológica de esta enfermedad radica en su aumento acelerado en la prevalencia a nivel mundial durante las últimas décadas hasta constituirse hoy en un problema de salud pública asociado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad principalmente por complicaciones cardiovasculares y su relación con el desarrollo de cáncer (Wang, 2018). Este aumento en la prevalencia va de la mano del aumento en la prevalencia de condiciones fuertemente asociadas al desarrollo de esta enfermedad como el sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Se estima que EHGNA se presenta en el 43 – 60% de pacientes con DM tipo 2 y en el 91% de pacientes obesos (Than, 2015). L. Li (2016) demostró que el riesgo de desarrollar EHGNA aumenta 1.2 por cada 1 unidad de IMC. Sin embargo, el estudio NHANES III demostró evidencia de esteatosis hepática en 7% de pacientes con IMC normal (Younossi, 2012). La patogenia en el desarrollo de esta hapatopatía aun no está del todo clara (Sookoian, 2017), sin embargo está bien descrita la relación entre EHGNA y alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos por lo que se requieren mas estudios clínicos y experimentales que establezcan factores de riesgo asociados a esta patología con el fin de establecer factores de riesgo que se conviertan en el objetivo de nuevos tratamientos que modifiquen la incidencia y desenlaces. En las últimas décadas se ha estudiado la relación entre la colecistectomía y el desarrollo de NAFLD basados en el conocimiento sobre la función metabólica de los ácidos biliares como moléculas de señalización que intervienen en la autoregulación de la síntesis de ácidos biliares (AB) y en procesos metabólicos en la homeostasis de la glucosa, lípidos y generación y consumo de energía (Copple, 2016) Estas funciones regulatorias las cumple a través de receptores específicos, presentes en tejidos de la circulación enterohepática y fuera del sistema gastrointestinal y que son activados por AB a nivel nuclear principalmente el Receptor Farnesoide X, FXR y receptores miembros de la superfamilia de receptores ligados a proteína G (TGR5). Modelos animales (ratones FXR-KO) han demostrado que este receptor está directamente involucrado en la función de la insulina,

reflejado en resistencia a la insulina y alteración en la homeostasis de la glucosa, con respuesta favorable tras administración de agonistas FXR o introducción de adenovirus que permitan la expresión de FXR (Arab, 2017). La vesícula biliar juega un papel en el metabolismo sistémico a través mecanismos directos con la expresión de la hormona FGF19 (Factor de crecimiento fibroblástico 19), misma que se encuentra en cantidad abundante en la mucosa de la vesícula y que interviene en el metabolismo sistémico y en la síntesis hepática de ácidos grasos (Bhatnagar, 2009), (Fu L, 2004). Otra función en la que interviene FGF19 es en regular la síntesis de ácidos biliares por medio de una retroalimentación negativa en respuesta a la absorción ileal de ácidos biliares. Se ha demostrado disminución en los niveles de FGF19 tras la colecistectomía y en pacientes con EHGNA (Barrera F, 2011), lo cual ocasiona un aumento en la secreción y recirculación de ácidos biliares y por lo tanto mayor activación de los ejes AB/FXR y AB/TGR5 mismos que cumplen funciones en vías del metabolismo de glucosa y lípidos (Di Ciaula, 2018). Este es el mecanismo por el que se ha relacionado a la colecistectomía con el desarrollo de síndrome metabólico y EHGNA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de NAFLD en países occidentales se estima entre 20 – 30% en la población general. El desarrollo de este padecimiento está fuertemente ligada a obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2. Sin embargo no todos los pacientes con NAFLD son obesos o tienen sobrepeso. Alrededor de 5 al 26% de pacientes tienen IMC < 30 kg/m². Los pacientes no obesos con EHGNA presentan similares complicaciones que pacientes obesos (Wang, 2018). Se ha demostrado que la colecistectomía es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA. Los estudios disponibles hasta el momento han demostrado cambios hepáticos con respecto a acumulación de grasa hepática pero utilizan ultrasonido abdominal y pocos con Resonancia magnética, demostrando una relación entre Colecistectomía y desarrollo de EHGNA, sin embargo no existe una adecuada estandarización de los métodos diagnósticos utilizados o una caracterización metabólica de pacientes colecistectomizados tomando en cuenta varios factores de riesgo adicionales subyacentes de cada paciente que pudieran ponerlos en alto riesgo de presentar alteraciones en la regulación de lípidos y glucosa y posteriormente desarrollo de EHGNA. Por esto, el presente estudio busca comparar el riesgo que tienen los pacientes colecistectomizados para desarrollar EHGNA tomando en cuenta su

perfil metabólico y determinar que factores de riesgo independiente presentan el grupo de paciente sometidos al procedimiento quirurgico comparado con pacientes en grupo control.

JUSTIFICACIÓN

EHGNA es una enfermedad considerada como la primera causa de hepatopatía crónica a nivel mundial. La resistencia a la insulina considera como el principal mecanismo implicado en el desarrollo de la misma, sin embargo la naturaleza multifactorial de la patogenia de EHGNA no nos permite determinar completamente todos los procesos involucrados en el desarrollo de esta hepatopatía. Entre los factores de riesgo recientemente estudiados, asociadas al desarrollo de esta enfermedad se encuentra la colecistectomía, sin embargo no está claro si esta asociación se presenta como independiente o si probablemente el perfil metabólico subyacente de cada paciente predispone a un mayor riesgo posterior a la colecistectomía. Considerando que EHGNA es una patología asintomática, el conocer si la colecistectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de la misma, y si este efecto se correlaciona con un perfil metabólico en particular, nos permitiría ponderar el riesgo que dicho procedimiento les confiere para en un futuro saber si este antecedente quirúrgico obliga buscar de forma intencionada la presencia de EHGNA en pacientes con cierto perfil metabólico y así intensificar el manejo y seguimiento con el objetivo de reducir complicaciones relacionadas al hígado así como reducir eventos cardiovasculares.

OBJETIVO

- a. Determinar si la colecistectomía es un factor de riesgo independiente para desarrollo de EHGNA.
- b. Determinar el perfil metabólico de los pacientes colecistectomizados comparado con los que no cuentan con antecedente de esta cirugía.

HIPÓTESIS

La colecistectomía es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA en tras de haberse practicado el procedimiento y este efecto se presenta independientemente del índice de masa corporal (IMC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio transversal, prolectivo llevado a cabo en la Unidad de investigación en Gastroenterología y Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CiDYT), se realizó un estudio de casos y controles con pacientes con y sin antecedente de colecistectomía y se pareó a los pacientes por edad, IMC, Índice cintura-cadera (ICC), parámetro de atenuación controlada (CAP) utilizando el equipo Fibroscan (Echosense). El protocolo fue autorizado por el comité de ética del centro. No se requirió de consentimiento informado, debido a los datos que se recabaron fueron tomados de un registro electrónico y expediente físico en los que a los pacientes se les identifica con un número de registro y no se usaron datos personales.

Participantes en el estudio

Se incluyeron pacientes entre 18 – 75 años que acuden a revisión rutinaria a CiDYT – Médica Sur que entre sus estudios realizados cuenten con Elastografía hepática. Se capturó datos de pacientes desde enero de 2019 hasta abril de 2019. El criterio de exclusión fue que el paciente no cuente con Elastografía realizada al momento de la capruta de datos. Criterios de eliminación fueron, pacientes con antecedente de hepatopatía crónica conocida, Infección crónica con VHB, VHC, VIH con o sin tratamiento en curso. Consumo de alcohol > 40g/d en hombre, >20g/d en mujeres. Cáncer activo o con tratamiento previo. Pacientes usuarios crónicamente de esteroides, valproato, amiodarona, metotrexate. Uso crónico de fármacos hepatotóxicos.

Fibroscan que no cumpla criterios de calidad.

Análisis estadístico

Los datos se presentarán mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de datos. Para el objetivo primario se realizará un análisis univariado y multivariado para la determinación de la asociación independiente de colecistectomía para el desarrollo de EHGNA. Los parámetros bioquímicos se compararon con prueba U de Mann Whitney. Se utilizó el software Excel 2016 y SPSS.

RESULTADOS

De un total de 1205 expedientes de pacientes con valoración rutinaria en el periodo analizado se encontró 94 pacientes con antecedente de colecistectomía, y que cumplieran con criterios de inclusión y exclusión. Tras parear características basales como edad, IMC, ICC, y CAP se obtuvo 94 pacientes para el grupo control.

Del total de pacientes el 46.8% fueron hombres, fumadores activos 20.2%, consumidores de alcohol no significativo (< 40g/d en hombre, < 20g/d en mujeres) 81.4%, y la frecuencia de pacientes con comorbilidades con impacto metabólico fue; diabetes mellitus tipo2 en 8% de la población, hipertensión arterial sistémica 15.4%, dislipidemia (53.7%). Pacientes con EHGNA 69.7% (Tabla 2)

Se realizó una comparación de las variables en grupos según presencia de colecistectomía y no se observó diferencia con significancia estadística a excepción del valor de ALT. El resto de variables se presentaron muy similares. (Tabla 1)

DISCUSIÓN

EGHNA es actualmente una enfermedad que ha aumentado su incidencia a nivel global de forma muy importante. La importancia clínica y epidemiológica de esta radica en los desenlaces adversos relacionados a esta hepatopatía. Se sabe que EHNA se asocia con desenlaces cardiovasculares que son los que en mayor proporción modifican de la sobrevivencia de estos pacientes. Además se ha descrito la relación de EHGNA con el desarrollo de cirrosis y diferentes neoplasias malignas. La patogenia de esta enfermedad tiene un pilar fundamental que es la resistencia a la insulina sin embargo la descripción de todos los mecanismos involucrados y el papel que cumplen los diferentes factores de riesgo en el desarrollo de esta, aun no está claro. Con respecto a la colecistectomía como factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA, varios autores han demostrado asociación entre la realización de este procedimiento quirúrgico y varias alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa y por consecuencia, el depósito de grasa a nivel hepático. Esta propuesta se fundamenta en el conocimiento de la función reguladora de los ácidos biliares en el metabolismo de lípidos y glucosa y principalmente de la falta de regulación metabólica a dicho nivel provocado por la abrupta disminución de FGF19, (producido por la mucosa de la vesícula) tras la colecistectomía. A pesar de la evidencia brindada, por dichos estudios previos, acerca del desarrollo de EHGNA tras la remoción de la vesícula, los estudios fueron realizados utilizando ultrasonido percutáneo para detectar esteatosis hepática tras el procedimiento, y se sabe que este método diagnóstico cuenta con varias limitantes tanto en sensibilidad, especificidad y que es operador dependiente. Por esto, a pesar de que algunos estudios incluyen una buena muestra de pacientes podría esta ser debilidad al momento de interpretar los resultados. Nuestro estudio buscó eliminar el probable sesgo utilizando Elastografía hepática que cuenta con un mejor rendimiento diagnóstico comparado con el ultrasonido percutáneo. Asimismo se realizó un pareamiento de casos y controles considerando edad, IMC, ICC, CAP lo cual es una ventaja y evita sesgo al momento del análisis de datos. En este estudio no se observó una diferencia significativa entre grupo de pacientes con y sin colecistectomía. A pesar de que algunos parámetros metabólicos si se presentaron ligeramente diferentes, estadísticamente no fueron diferentes. Las limitantes del estudio son; primero, que los pacientes que se incluyeron en su mayoría, sanos que se presentaron para revisión rutinaria, por lo tanto asintomáticos y/o con buen control de sus patologías de base. Segundo, fue una muestra pequeña de pacientes en un único centro. Tercero, a pesar del buen rendimiento diagnóstico de la elastografía, no cuenta con la precisión diagnóstica de otros estudios de imagen como la resonancia magnética para medir la concentración de grasa hepática, o métodos invasivos como biopsia hepática.

CONCLUSIÓN

El presente estudio demostró que la colecistectomía no puede ser considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA en esta población, y que la diferencia de los parámetros bioquímicos y antropométricos no presentaron diferencias significativas en el grupo de pacientes colecistectomizados

BIBLIOGRAFÍA

- Bile Acids and Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ Molecular Insights and Therapeutic Perspectives, Arab, 2017.pdf
- Roda E, Aldini R, Mazzella G et al (1978) Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut* 19:640–649
- Eren F, Kurt R, Ermis F et al (2012) Preliminary evidence of a reduced serum level of fibroblast growth factor 19 in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 45:655–658
- Bhatnagar S, Damron HA, Hillgartner FB. Fibroblast growth factor-19, a novel factor that inhibits hepatic fatty acid synthesis. *J Biol Chem* 2009; 284: 10023-10033
- Fu L, John LM, Adams SH, Yu XX, Tomlinson E, Renz M, Williams PM, Soriano R, Corpuz R, Moffat B, Vandlen R, Simmons L, Foster J, Stephan JP, Tsai SP, Stewart TA. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004; 145: 2594-2603
- Barrera F, Molina HR, Azocar L *et al*. Cholecystectomy changes the diurnal rhythm and reduces serum levels of FGF19 coupled with a raise in bile acid synthesis. *Hepatology* 2011;54:728A.
- Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome, Di Ciaula, 2018
- Cholecystectomy Causes Ultrasound Evidence of Increased Hepatic Steatosis, Yun, 2016.
- The management of incidental fatty liver found on imaging. What do we need to do?, Mendez-Sanchez, 2018
- Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population, Kwak, 2015
- Relationship of Non-alcoholic Fatty Liver Disease With Cholecystectomy in the US Population, Ruhl, 2013.
- Association Between Cholecystectomy and Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ A Meta-analysis, Jaruvongvanich, 2016.pdf

ANEXOS

Tabla 1. Comparación de parámetros bioquímicos y antropométricos entre pacientes colecistectomizados y no colecistectomizados

POBLACION TOTAL	COLECISTECTOMIZADOS (94)	NO COLECISTECTOMIZADOS (94)	<i>P</i>
EDAD (años, mediana; ±DE)	50 (43.7 – 57.25)	50 (44.0 – 57.0)	0.884
PESO (kg, mediana; ±DE)	72.60 (65.5 – 80.6)	73.1 (65.2 – 79.5)	0.884
TALLA (m; mediana ±DE)	1.66 (1.58 – 1.73)	1.65 (1.60 – 1.70)	0.77
IMC (kg/m ² ; mediana ± DE)	26.0 (23.8 – 29.3)	26.2 (24.2 – 29.4)	0.884
ICC (n ; mediana ± DE)	0.91 (0.84 – 0.98)	0.91 (0.84 – 0.97)	0.884
% GRASA (%; mediana ± DE)	32.3 (24.8 – 37.8)	32.6 (25.4 – 37.8)	0.662
KPA (número ; mediana ± DE)	4.1 (3.4 – 5.1)	4.0 (3.4 – 4.8)	0.656
CAP (número ; mediana ± DE)	263 (220 – 293)	261 (227 – 299)	0.884
FIB4 (número ; mediana ± DE)	1.0 (0.8 – 1.56)	1.1 (0.86 – 1.33)	0.884
HB (g/dl; mediana ± DE)	15.3 (14.5 – 16.3)	15.0 (14.2 – 15.9)	0.109
PLQ (mediana ± DE)	244 (210 – 275)	232 (200 – 262)	0.307
LEU (mediana ± DE)	6.3 (5.1 – 7.7)	6.1 (5.4 – 7.2)	0.096
CREA (mediana ± DE)	0.83 (0.71 – 0.97)	0.82 (0.73 – 0.99)	0.884
ALB (mediana ± DE)	4.2 (4.0 – 4.4)	4.2 (4.1 – 4.3)	0.767
ALT (mediana ± DE)	27.0 (19.7 – 39.0)	23.0 (17 – 35.2)	0.020
AST (mediana ± DE)	26.0 (22.7 – 35.0)	25 (21 – 29.2)	0.076
FA (mediana ± DE)	69.0 (57.5 – 82.0)	72 (56 – 87.2)	0.770
GGT (mediana ± DE)	22.0 (17.0 – 40.5)	20 (14.7 – 27.2)	0.560
PCRu (mediana ± DE)	1.66 (0.77 – 3.45)	1.1 (0.7 – 2.42)	0.109
COLESTEROL (mediana ± DE)	195.0 (167.7 – 222.0)	198 (174 – 216)	0.662
HDL (mediana ± DE)	52.5 (41.0 – 60.25)	50 (39.7 – 56.0)	0.307
LDL (mediana ± DE)	120 (94.7 – 138.0)	127 (101 – 142.2)	0.307
TRIGLICERIDOS (mediana ± DE)	113 (84 – 155)	113 (76.7 – 158.7)	0.929
GLUCOSA (mediana ± DE)	93 (87.7 – 99)	92.5 (86 – 99.2)	1.000
HbA1C (%; mediana ± DE)	5.3 (5.1 – 5.6)	5.4 (5.1 – 5.6)	0.768

Tabla 2. Datos descriptivos generales

Características poblacionales globales	Casos (%)
Hombres	88 (46.8%)
Mujeres	100 (53.2%)
Fumadores	38 (20.2%)
Consumo de alcohol	153 (81.4%)
Diabetes	15 (8%)
Hipertensión	29 (15.4%)
Dislipidemia	101 (53.7%)

EHGNA por CAP	131 (69.7%)
Colecistectomizados	94 (50%)