

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ADAPTACIONES METABÓLICAS EN PERSONAS PORTADORAS DE
ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO SOMETIDAS A
CIRUGÍA BARIÁTRICA EN COSTA RICA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
en Ciencias Biomédicas para optar al grado y título de Maestría Académica en Ciencias
Biomédicas con Énfasis en Fisiología de Sistemas

JOVEL BOGANTES LEDEZMA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Dedicatoria

A mi familia, que ha sido siempre el andamio de mi crecimiento personal y académico.

A los pacientes, quienes depositan su confianza en el sistema de salud costarricense y que a través de ellos se genera información científica que sirve al progreso de los tratamientos médicos.

Agradecimientos

A los miembros del comité de tesis, que me guiaron para concluir satisfactoriamente este proyecto.

Al MSc Rodolfo Obando, por su análisis minucioso. A la Dra Gabriela Murillo por su creatividad, positivismo y motivación constantes. A la Dra Silvia Quesada por su pasión por la docencia, su apoyo académico incondicional y su interés genuino en que los estudiantes alcancemos nuestras metas profesionales.

A los profesores y a los miembros del Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas, que durante varios años me acompañaron en este proceso de formación. A Dennise Zamora, por su trato cálido, su disposición y sus consejos.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Ciencias Biomédicas con Énfasis en Fisiología de Sistemas."



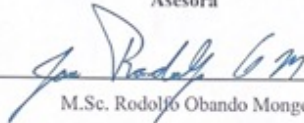
Dr. Óscar Brenes García
**Representante de la Decana
Sistema de Estudios de Posgrado**



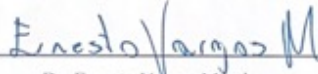
Drá. Ana Gabriela Murillo Solis
Directora de Tesis



Dra. Silvia Quesada Mora
Asesora



M.Sc. Rodolfo Obando Monge
Asesor



Dr. Ernesto Vargas Méndez

Representante del Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas



Jewel Bogantes Ledezma
Candidato

Tabla de contenido

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de Aprobación	iv
Tabla de contenido	v
Resumen en español.....	vii
Abstract	viii
Lista de tablas.....	ix
Lista de figuras.....	ix
Lista de abreviaturas	x
1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	2
3. Marco Teórico.....	3
3.1. Obesidad.....	3
3.2. La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)	5
4. Objetivos.....	25
4.1. Objetivo general	25
4.2. Objetivos específicos.....	25
5. Metodología	26
5.1. Muestra de estudio.....	26
5.2. Criterios de inclusión.....	26
5.3. Criterios de exclusión	26
5.4. Fuentes primarias de información	27
5.5. Datos que fueron registrados.....	27
5.6. Análisis estadístico	27

6. Resultados	29
6.1. Características antropométricas de la muestra	29
6.2. Comorbilidades	31
6.3. NAFLD Fibrosis Score (NFS).....	37
6.4. Correlaciones entre la pérdida de peso y el Índice de Ritis en el cambio del NFS. 39	
7. Discusión	41
8. Conclusiones.....	50
9. Referencias	52
10. Anexos	65

Resumen

Objetivo: Determinar las adaptaciones metabólicas en personas adultas obesas portadores de enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (NAFLD) sometidos a cirugía bariátrica en Costa Rica

Metodología: Este fue un estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, que incluyó a 372 personas obesas portadoras de NALFD sometidas a cirugía bariátrica. Este estudio recibió aprobación del Comité Ético Científico del Hospital México. Todos los participantes eran adultos no alcohólicos, sin hepatopatías virales o por depósito de metales. Se realizó un análisis comparativo de medidas antropométricas (peso, talla, IMC), edad, sexo, presencia de HTA/ DM2, tipo de cirugía, presión arterial, perfil lipídico, hemograma, coagulación, perfil hepático, índice de Ritis y NAFLD Fibrosis Score (NFS) en los pacientes, antes y al menos un año después del procedimiento bariátrico y el estudio de correlación entre el peso, el índice de Ritis y el cambio en el NFS. El análisis estadístico se realizó con el programa R.

Resultados: El IMC promedio prequirúrgico fue de 49.03 kg/m². El 57,79 % de los pacientes asociaban hipertensión arterial y el 36 % padecían DM2. La mayoría de los sujetos fueron sometidos a manga gástrica (94.4 % de los casos). Tanto los valores de presión arterial sistólica y diastólica, el peso corporal y el IMC mostraron disminuciones estadísticamente significativas, luego del primer año postcirugía. Se encontraron asimismo disminuciones estadísticamente significativas en los niveles de ALT, AST, GGT, glicemia en ayunas, HDL, triglicéridos, hemoglobina, conteo de glóbulos blancos, plaquetas, DHL y en el *NAFLD Fibrosis Score*. Hubo incremento postquirúrgico en las bilirrubinas, el colesterol total, en el INR y en el Índice de Ritis. No se encontraron diferencias en las mediciones de FA, LDL, TPT y albúmina. Se demostró correlación entre el peso y el cambio en el NFS.

Conclusión: La cirugía bariátrica se asocia con una disminución en el peso corporal, normalización de cifras tensionales y de glicemia en ayunas. Además, los cambios en el perfil metabólico postquirúrgico repercuten en el estadio de NAFLD a partir de la disminución en el riesgo de fibrosis hepática deducido del NFS.

Abstract

Objective: To determine metabolic adaptations in obese adults with NAFLD undergoing bariatric surgery in Costa Rica.

Methodology: This was a retrospective observational study conducted at the Hospital Médico of the CCSS, which included 372 obese NAFLD carriers undergoing bariatric surgery. A 75% of the sample were female patients. The Scientific Ethical Committee of Hospital Mexico approved this study. All participants had to be adults, without liver disease linked to alcoholism, viral causes, or metal deposition diseases. A comparative analysis of anthropometric measurements (weight, height, BMI), age, sex, presence of AHT/DM2, type of surgery, blood pressure, lipid profile, blood count, coagulation, liver profile, Ritis index and NAFLD Fibrosis Score (NFS) in patients before and at least one year after the bariatric procedure and the study of correlation between weight, Ritis index and change in NFS was performed. Statistical analysis performed with the R program.

Results: The mean pre-surgical BMI was 49.03 kg/m². Fifty-eight percent of the patients had hypertension and 36% had DM2. Most of the subjects underwent gastric sleeve surgery (94.4% of the cases). Both systolic and diastolic blood pressure, body weight and BMI showed statistically significant decreases after the first-year post-surgery. Statistically significant decreases were also found in ALT, AST, GGT, fasting glycemia, HDL, triglycerides, hemoglobin, white blood cell count, platelets, DHL and NAFLD Fibrosis Score. There were postsurgical increases in bilirubins, total cholesterol, INR and Ritis index. No differences were found in APL, LDL, TPT, and albumin measurements. Correlation was demonstrated between weight and change in NFS.

Conclusion: In the Costa Rican population, bariatric surgery is associated with a decrease in body weight, normalization of blood pressure, and fasting glycemia. In addition, the changes in the post-surgical metabolic profile have an impact on the NAFLD stage due to the decrease in the risk of liver fibrosis deduced from the NFS. Ritis index is not an adequate parameter to evaluate liver fibrosis progression in post bariatric patients.

Lista de tablas

Tabla 1 Promedio y amplitud de las características antropométricas de los pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital México en el periodo comprendido entre enero 2018 y diciembre del 2020.	30
Tabla 2 Número de pacientes según la clasificación del índice de masa corporal (IMC) antes y después de la cirugía bariátrica.....	30
Tabla 3 Distribución absoluta de los pacientes obesos con NAFLD, según presencia o ausencia de comorbilidades, antes de ser sometidos a cirugía bariátrica.	32
Tabla 4 Distribución absoluta por sexo de la clasificación de estado de la glicemia según período.	32
Tabla 5 Distribución absoluta por sexo de la clasificación en el estadio de la presión arterial según período.....	34
Tabla 6 Comparación de los promedios en las medidas de cifras tensionales, pruebas de función hepática y parámetros de laboratorio, antes y después de la cirugía bariátrica en los sujetos incluidos en el estudio. (Nivel de significancia: $p < 0.01$ ***).....	35
Tabla 7 Distribución absoluta por sexo de la clasificación de riesgo del Índice de Ritis según período.	37
Tabla 8 Distribución absoluta y por sexo según la clasificación del NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico en los sujetos investigados.	37

Lista de figuras

Figura 1 Distribución porcentual de sujetos según clasificación del índice de masa corporal (IMC) antes y después de la cirugía bariátrica.	31
Figura 2 Porcentaje de sujetos por categoría de glicemia en hombres y mujeres, antes y después de la cirugía bariátrica.....	33
Figura 3 Distribución porcentual de sujetos según categoría de presión arterial y sexo, antes y después de la cirugía bariátrica.....	34

Figura 4 Índice de Ritis por categoría de riesgo y sexo, en sujetos con NAFLD antes y después de la cirugía bariátrica.....	36
Figura 5 NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico por categoría de riesgo según período operatorio.....	38
Figura 6 Distribución porcentual según clasificación del NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico.....	38
Figura 7 Coeficiente de correlación de Spearman para la pérdida de peso y el cambio en el NFS.	39
Figura 8 Coeficiente de correlación de Spearman entre el Índice de Ritis y el cambio en el NFS	40

Lista de abreviaturas

ALT: alanino aminotransferasa	NASH: Esteatohepatitis no alcohólica
APRI: AST-to-platelet radio index	NFS: NAFLS Fibrosis Score
ASH: Esteatohepatitis alcohólica	NLRs: receptores tipo NOD
AST: aspartato aminotransferasa	PCR: proteína C reactiva
FXR: receptor de farnesoide X	PDL1: Ligando 1 de muerte celular
GDF-15: factor de crecimiento y diferenciación 15	<i>PNPLA3</i> : gen de la fosfolipasa semejante a patatina 3
GGT: gamma glutamil transpeptidasa	ROS: especies reactivas de oxígeno
hCLS: estructuras hepáticas semejantes a coronas	SAF: Steatosis, Activity and Fibrosis Score
IL-10: interleucina 10	SHH: ligando de Sonic Hedgehog
IL-6: interleucina 6	SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1c
IMC: Índice de masa corporal en kg/m ²	TGF: factor de crecimiento transformador beta
NAFLD: Enfermedad por hígado graso no alcohólico	TLRs: receptores tipo Toll
NAS: Índice de NAFLD	<i>TM6SF2</i> : gen miembro 2 de la súper familia 6 transmembrana
NAS: NAFLD activity score	

TNF: factor de necrosis tumoral alfa
UCP1: Complejo 1 de la cadena
respiratoria mitocondrial

VLDL: lipoproteínas de muy baja
densidad

1. Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) constituye la hepatopatía más común alrededor del mundo y es catalogada como el componente hepático del Síndrome Metabólico (1). Se define como la presencia de esteatosis en al menos 5 % de los hepatocitos en una biopsia, o a través de una Resonancia magnética con espectrofotometría de protones que demuestre más de un 5.6 % de densidad protónica de la fracción de grasa.

El cuadro clínico incluye un amplio espectro de patologías que inician con la esteatosis hepática simple, progresión a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un 25 % y finalmente cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática terminal (2).

La esteatohepatitis no alcohólica se caracteriza por daño hepatocelular e inflamación. Su diagnóstico histológico incluye degeneración en balonamiento de hepatocitos, esteatosis e inflamación lobular. Se ha descrito que hasta el 17 % de los portadores de NASH llegan a desarrollar cirrosis. Los portadores de NAFLD tiene un riesgo de mortalidad 1.34 veces mayor que la población en general (3).

Dentro de las opciones terapéuticas, los procedimientos bariátricos han demostrado superioridad tanto en la reducción del contenido de grasa hepática como en la resolución de NAFLD. En esta investigación se estudió las adaptaciones metabólicas en pacientes obesos con NAFLD sometidos a cirugía bariátrica en Costa Rica.

2. Justificación

La obesidad representa el gran reto de las sociedades modernas y en particular de la comunidad científica mundial, dado el incremento en su prevalencia como su asociación con una serie de alteraciones metabólicas que condicionan una disminución en la calidad de vida de las personas.

Los patrones de consumo de alimentos en la dieta occidental y los malos hábitos de actividad física generan un desbalance energético en los individuos afectados, que aunado a su predisposición genética condicionan la aparición del síndrome metabólico que conlleva a la obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y NAFLD.

Existe numerosa evidencia científica que vincula a la obesidad con la NAFLD y el desarrollo de lesiones hepáticas irreversibles que conducen a estados terminales que engrosan las listas de espera para trasplante hepático.

Aproximadamente, el 30 % de los individuos con NAFLD se encuentran en el estadio NASH, lo que les confiere mayor riesgo de progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, asocian dislipidemia aterogénica más severa, resistencia a la insulina y mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (4).

En este contexto, los procedimientos bariátricos han surgido como el tratamiento más efectivo para reducir las diferentes manifestaciones del Síndrome Metabólico, en cuenta, las alteraciones hepáticas descritas en la NAFLD.

Estudios científicos en el nivel regional e internacional han demostrado la efectividad de los procedimientos bariátricos a este respecto. Sin embargo; pese a que las cirugías bariátricas se realizan en Costa Rica desde hace más de 30 años, no existen investigaciones locales que evidencien el impacto de estos procedimientos en la población obesa costarricense.

3. Marco Teórico

3.1.Obesidad

La obesidad es uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo occidental, debido a su asociación con enfermedades crónicas multisistémicas y el incremento en los costos económicos relativos a su atención y tratamiento (5).

3.1.1 Epidemiología

La prevalencia de obesidad y sobrepeso se ha duplicado en las últimas décadas y se estima que en la actualidad afectan a un tercio de la población mundial adulta. Estos trastornos comparten la acumulación anormal y excesiva de tejido adiposo, frecuentemente asociada a consecuencias negativas en la salud. En razón de lo anterior, se ha propuesto que un porcentaje de grasa corporal mayor a 25 % en hombres y mayor a 30 % en mujeres son indicativos de obesidad (6).

En adultos se estipula que un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o mayor a 25kg/ m² ubica a la persona en sobrepeso y si esta cifra llega a 30kg/m², el individuo es diagnosticado como obeso. En menores de 18 años, la obesidad se determina cuando el IMC es igual o mayor al percentil 95 para la edad y el sexo (7).

La morbimortalidad de esta patología tiene una relación directa con el aumento en el IMC, sobre todo por la fuerte asociación con trastornos metabólicos crónicos como la diabetes tipo II, la hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad arterial coronaria y las hepatopatías (5).

Más de 40 enfermedades crónicas, incluidas cáncer, diabetes y aterosclerosis se asocian con obesidad. A pesar de su alta prevalencia, los tratamientos médicos a menudo fallan en alcanzar una pérdida de peso sostenible. La cirugía bariátrica se ha convertido en un tratamiento efectivo para obesidad, con o sin diabetes (8).

3.1.2 Fisiopatología

Los mecanismos vinculados con el desbalance energético en humanos son más complejos de lo que usualmente se asume. Por ejemplo, se ha sugerido que los factores

hereditarios son responsables de hasta el 85 % en las variaciones en el volumen adiposo y se han encontrado al menos once mutaciones monogénicas relacionadas con el desarrollo de obesidad, donde sobresale la deficiencia de receptores de leptina y melanocortina tipo 4 (9).

Sin embargo, la interacción entre las variantes genéticas y el ambiente condicionan un complejo sistema que regula el balance energético a través de procesos fisiológicos. En el núcleo arcuato del hipotálamo, una serie de neuronas responden a neuropéptidos hormonales circundantes y están implicadas en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto de energía. Además, una serie de señales periféricas generadas desde el microbiota, el tejido adiposo y órganos intraabdominales modulan el control central del apetito y la saciedad (9).

Existe una comunicación multidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central, siendo el nervio vago un puente clave entre esos sistemas. El sistema enteroendocrino es considerado el órgano endocrino más grande del cuerpo y secreta más de 20 hormonas intestinales diferentes (10).

El tejido adiposo blanco es considerado un órgano endocrino ya que secreta un número importante de moléculas conocidas como adipocinas, las cuales se han relacionado con el control del apetito, con la regulación de la glucosa y del metabolismo de lípidos. Además, está relacionado con la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la Proteína C Reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6). El incremento en la masa de tejido adiposo conduce a disfunción de los adipocitos, resistencia a la insulina, aumento de ácidos grasos libres séricos y apoptosis. Consecuentemente se produce liberación de mediadores inflamatorios (11).

El tejido adiposo está implicado en el desarrollo de la obesidad. En desbalances energéticos positivos, cambia la forma del tejido adiposo a través de procesos de hipertrofia e hiperplasia. La hipertrofia y apoptosis de adipocitos genera inflamación de bajo grado, que altera la liberación de su secretoma (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, resistina,

visfatina, leptina, adiponectina, omentina, IL-10). Por otra parte, el músculo esquelético modifica la secreción de mioquinas ante la acumulación intracelular de lípidos.

La miostatina y la osteonectina, aumentadas en obesidad, están implicadas en la disfunción muscular, la adipogénesis, la resistencia a la insulina y la fibrosis hepática. Por otro lado, el Factor de Crecimiento derivado de Fibroblastos – 21 (FGF-21), la abrineurina (BDNF) y la irisina están relacionados con la sensibilidad a la insulina y sus niveles también están elevados en personas obesas como un mecanismo compensatorio. (12)

Durante el desbalance energético, el exceso de energía es almacenado en el tejido adiposo blanco localizado en el tejido subcutáneo y el tejido adiposo visceral. Por su parte, el tejido adiposo pardo, que está localizado predominantemente en las regiones supraclaviculares, interescapulares y cervicales, posee una función particular en la producción de calor a través del estímulo simpático. Esta capacidad termogénica está relacionada con la mayor densidad mitocondrial del tejido y el desacople de la proteína 1 (UCP1) de la cadena respiratoria (13).

3.2.La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD)

En 1986 se acuñó por primera vez el acrónimo NAFLD para describir un grupo de hepatopatías no relacionadas con el consumo de alcohol, incluida la esteatohepatitis no alcohólica, que presentaban un patrón morfológico de alteraciones hepáticas similares a las observadas en pacientes con historia de consumo de alcohol. Actualmente se reconoce como la manifestación hepática del Síndrome Metabólico (14).

El alcoholismo es por definición, la causa que excluye la presencia de NAFLD. El consumo significativo de alcohol se define como la ingesta mayor a 21 bebidas estándar por semana en hombres y más de 14 bebidas estándar por semana en mujeres en un período de 2 años. El Instituto Nacional de Alcoholismo y Abuso de Alcohol de los EE. UU. define una bebida estándar como cualquier bebida que contenga 14 gramos de alcohol puro (15).

3.2.1. Epidemiología

Según la Organización Mundial de Gastroenterología, la prevalencia de NAFLD entre personas obesas puede alcanzar hasta un 90% y constituye la principal causa de cirrosis entre latinos radicados en Estados Unidos (EE. UU.) (3).

En Norteamérica, NAFLD afecta del 25- 30 % de la población general. Es más frecuente en hombres que en mujeres premenopáusicas y se encuentra en el 45% de hispanos, en 33 % de los caucásicos y en el 24 % de afroamericanos (1).

En el 2016 se gastaron \$103.000 millones en el tratamiento de pacientes con NAFLD en EE. UU. y se estima que en 10 años los costos se incrementarán a \$1.005.000 millones debido a la epidemia de obesidad (16). Particularmente en Costa Rica no se han publicado proyecciones de costes económicos relacionados con esta patología, pero viendo las estimaciones en el crecimiento de la población con obesidad, es posible que sí sean elevados.

Bedossa y colaboradores (2017), encontraron que, en pacientes con obesidad severa enlistados para cirugía bariátrica, sólo un 22 % tenían una histología hepática presumiblemente normal. Este grupo era más joven que el resto de los pacientes y la mayoría del sexo femenino. Esos hallazgos se relacionan con la hipótesis de la expansibilidad del tejido adiposo que propone que la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo es limitada y cuando se alcanza el umbral, el flujo de exceso de lípidos es enviado a sitios ectópicos (como el hígado) lo que promueve las complicaciones metabólicas. Los individuos jóvenes tienen mayor expansibilidad del tejido adiposo subcutáneo, con mayor habilidad para atrapar y retener ácidos grasos libres en el tejido subcutáneo (17).

En Norteamérica, NASH se ha convertido en la segunda indicación de trasplante hepático después de hepatitis C. Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico, aparición o recurrencia de NAFLD y mayor compromiso cardiovascular debido a las alteraciones metabólicas inducidas por los fármacos y el aumento de su peso corporal (18).

Los pacientes con NAFLD mueren más por causas cardiovasculares que por causas hepáticas, sin embargo, las hepatopatías son su segunda causa de mortalidad, donde la presencia de fibrosis hepática avanzada es su mayor predictor de mortalidad (19). La fibrosis hepática progresiva se desarrolla hasta en un 53 % de los pacientes con NASH y se estima que el 3 % de la población estadounidense presenta cirrosis asociada a NAFLD (20).

A partir de la evidencia actual, se pronostica que, dentro de 10 años, en EE. UU. el 33.5 % de los adultos desarrollará NAFLD por lo que la incidencia de carcinoma hepatocelular aumentará un 137 % y las muertes relacionadas a hepatopatías lo harán en un 178 % (21)

3.2.2. Factores de Riesgo

Se ha propuesto que el NAFLD es la manifestación hepática del síndrome metabólico. En este sentido, se comparten los factores de riesgo, como la resistencia a la insulina, estilos de vida sedentarios, patrones dietéticos, pero además se han vinculado algunas deficiencias vitamínicas y alteraciones genéticas.

Se ha estipulado que la resistencia a la insulina es el principal factor desencadenante, al producir un incremento en el influjo de ácidos grasos libres al hígado. Estos producen lipotoxicidad directa al aumentar el estrés oxidativo, activar vías de la inflamación y generar esteatosis hepática (3). La resistencia a la insulina vinculada con estados de obesidad se asocia con depósitos ectópicos de grasa en el músculo esquelético y en el hígado. Las ceramidas son precursores de esfingolípidos de membrana, pero también están implicadas en múltiples vías celulares, incluso en procesos de fisión mitocondrial, en la captura de ácidos grasos en hepatocitos y la activación de genes involucrados en lipogénesis *de novo* y en la resistencia a la insulina. La reducción en la biosíntesis de ceramidas al inhibir DES1 o la ceramida sintasa, puede preservar la capacidad mitocondrial de oxidar ácidos grasos y con ello disminuir la esteatosis hepática en modelos murinos y podría constituir un blanco terapéutico en pacientes con NAFLD (22).

Otro factor relacionado es la deficiencia de vitamina D, pues constituye la deficiencia vitamínica más común en pacientes obesos (23). En un estudio con pacientes caucásicos que serían sometidos a cirugía bariátrica, se encontró deficiencia de vitamina D en el 75 % de los sujetos. Dicha deficiencia se correlacionó además con la presencia de Diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y concentraciones plasmáticas bajas de paratohormona (24).

Dentro de los factores genéticos que promueven el desarrollo de NAFLD se describen polimorfismos en el gen de la fosfolipasa semejante a patatina del dominio 3

(*PNPLA3*) y el miembro 2 de la súper familia 6 transmembrana (*TM6SF2*). Llama la atención que los hispanos tienen una alta prevalencia de una mutación sinsentido en el gen *PNPLA3* que les confiere mayor riesgo de desarrollar NAFLD y resistencia a la insulina (25).

El gen *PNPLA3* codifica para adiponutrina, una lipasa que regula el metabolismo de triglicéridos y retinoides. *TM6SF2* codifica para una proteína que regula el contenido lipídico en el hígado. El polimorfismo de este gen asociado con NAFLD y fibrosis hepática, condiciona una disminución en la secreción hepática de VLDL. Este hallazgo sugiere que un inadecuado tráfico de lípidos está ligado con la lipotoxicidad hepática (26).

El factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15) o MIC-1 es un miembro de la familia del Factor de Crecimiento Transformador beta (TGF- β). Está implicado en el desarrollo de caquexia en modelos murinos oncológicos al reducir la ingesta de alimentos en ratones. En el área postrema y en el núcleo del tracto solitario se encuentran receptores GDF15, a través de los cuales se cree que ejerce los efectos metabólicos. (27). En pacientes con NASH, existe sobreexpresión de GDF15 y sus niveles séricos se correlacionan con el grado de fibrosis hepática. En un estudio con 28 pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a cirugía bariátrica, se encontró una disminución en las concentraciones hepáticas de GDF15. A partir de esos hallazgos se ha propuesto que GDF15 participa en un mecanismo de retrocontrol del balance energético (28).

3.2.3. Fisiopatología

Los mecanismos relacionados con NAFLD son complejos y multifactoriales, ya que involucran desde componentes genéticos y epigenéticos, hasta factores ambientales. Para el estudio de esta enfermedad, se ha propuesto el uso de cobayos como modelo animal ya que, a diferencia de los modelos murinos, los cobayos presentan un metabolismo del colesterol semejante al del ser humano por lo que no requieren de manipulaciones genéticas para simular la esteatosis hepática (29).

Se han propuesto diversos modelos para explicar el inicio y progresión de NAFLD, entre los que destacan la Teoría de los Dos Golpes, el Modelo Multigolpe, la Teoría del Desbordamiento de Lípidos, la señalización de Hedgehog y el mecanismo orquestado por las Células de Kupffer.

3.2.3.1. Teoría de los Dos Golpes

Se ha propuesto el Modelo de “los Dos Golpes” para explicar los mecanismos subyacentes al desarrollo de NAFLD. El primer golpe ocurre con la acumulación de triglicéridos en el citoplasma del hepatocito debido a un desbalance entre la adquisición de lípidos (tanto por captura como por lipogénesis de novo) y la remoción por medio de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estos fenómenos actúan como factores sensibilizantes para el daño secundario (segundo golpe) causado por mediadores inflamatorios, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Finalmente se instaura la esteatohepatitis y la fibrosis (1).

Sin embargo, esa teoría no termina de integrar las múltiples vías que se interrelacionan en NAFLD, por lo que se ha propuesto el Modelo Multigolpe, donde múltiples eventos confluyen para generar NASH (30).

3.2.3.2. Teoría Multigolpe

Incluye hábitos dietéticos, factores genéticos y ambientales, resistencia a la insulina, proliferación de adipocitos y obesidad y cambios en el microbioma intestinal (31).

El aumento en el consumo de fructosa promueve la resistencia a la insulina en el nivel hepático, pues la mayor proporción de este azúcar se absorbe hacia la circulación portal y sufre un metabolismo de primer paso en el hígado. En ese nivel, aumenta la expresión de cetohecoquinasa y de enzimas lipogénicas implicadas en la lipogénesis hepática *de novo* (30).

La resistencia a la insulina condiciona un incremento en la lipogénesis hepática y una disfunción en la lipólisis tisular, lo que genera un flujo incrementado de ácidos grasos libres al hígado. La acumulación de grasa en el nivel hepático conlleva a disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (31).

Por otro lado, la alteración en la microbiota intestinal condiciona un aumento en la permeabilidad y absorción de ácidos grasos en el nivel del intestino con lo cual aumentan los niveles circulantes de esas moléculas y se establece un estado proinflamatorio. (32)

En sujetos predispuestos por factores genéticos, el aumento en el contenido de grasa hepático conlleva a la activación de células esteladas y al depósito de matriz fibrosa (31).

3.2.3.3. Teoría del Desbordamiento de Lípidos

El balance energético positivo crónico juega un rol primordial en la patogénesis de la esteatosis hepática relacionada a la obesidad. Cuando la capacidad de almacenamiento de los depósitos de tejido adiposo blanco se satura, el exceso de lípidos es redistribuido hacia los tejidos muscular, pancreático, hepático y cardíaco. Este modelo explica la lipotoxicidad encontrada en enfermedades cardiovasculares, diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y NAFLD (20).

La lipotoxicidad hepática es el resultado final del estrés celular asociado al exceso de energía no almacenada en depósitos normales que estimula la producción de adipocinas como la resistina y citoquinas proinflamatorias (20).

Cuando ocurre muerte hepatocelular, las células hepáticas ovas progenitoras comienzan a proliferar, pero al instaurarse una disrupción en el proceso regenerativo, el tamaño de su población se correlaciona con el grado de fibrosis y se les ha implicado en el desarrollo de carcinogénesis (1).

El aumento en la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), predispone a disfunción endotelial al aumentar la expresión de moléculas de adhesión endotelial como ICAM-1 y la expresión del Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1 (PAI-1). Después de un procedimiento bariátrico, se presenta una mejoría importante en el perfil inflamatorio, con reducción en los niveles de PCR, IL-6, leptina y un incremento en la adiponectina e IL-10 (33).

La inflamación excesiva promueve la activación de células endoteliales sinusoidales relacionadas con angiogénesis. Sin embargo, estas células estimulan la transdiferenciación de células estriadas hepáticas en miofibroblastos contráctiles y fibrogénicos, contribuyendo a la hipertensión portal y fibrosis hepática. Los miofibroblastos senescentes se acumulan durante la regeneración de la matriz extracelular y aumenta el riesgo de carcinoma hepático (34).

De lo anterior también surge el ligamen entre NAFLD y las enfermedades cardiovasculares. Se ha documentado que los pacientes con NAFLD muestran disfunción endotelial, aumento de depósitos de calcio en las arterias coronarias y disfunción diastólica (35).

3.2.3.4. La señalización de Hedgehog

Sonic Hedgehog (SHH) es una proteína codificada por el morfogen *SHH* que se localiza en el cromosoma 7. Dicha proteína tiene participación en el desarrollo embrionario de vertebrados y en la proliferación de células madre en adultos. Los hepatocitos que sufren lipotoxicidad liberan exosomas de SHH que actúan de manera paracrina en células vecinas como en células hepáticas esteladas, ocasionando procesos de regeneración, proliferación, fibrosis y balonamiento de hepatocitos. Dentro de las respuestas celulares a SHH se ha descrito la sobreexpresión de TNF- α en células hepáticas esteladas e interacciones con la vía Wnt (34).

3.2.3.5. Inflamación orquestada por las Células de Kupffer

El rol de los macrófagos en NAFLD se ha estudiado desde la identificación de infiltración portal de macrófagos con fenotipo M1 como un evento inicial en esta enfermedad. La disposición de estas células alrededor de los hepatocitos esteatósicos forma lipogranulomas denominados Estructuras Hepáticas semejantes a Coronas (hCLS). El conteo de estas estructuras en biopsias hepáticas tiene una correlación directa con marcadores de muerte celular, degeneración en balonamiento de hepatocitos y fibrosis, en pacientes con NASH (36).

Dentro de los macrófagos hepáticos, las células de Kupffer constituyen la mayor población de células residentes en el hígado y forman parte del sistema retículo endotelial. Estas células participan en la inmunorregulación hepática mediada por citoquinas como IL-10 y el ligando 1 de muerte celular (PDL1) y en procesos de inflamación, fibrogénesis y fibrolisis (36).

La esteatosis se asocia fuertemente con inflamación hepática crónica. Las células de Kupffer desempeñan un rol fundamental en el ambiente inflamatorio a través del reclutamiento de neutrófilos, producción de ROS, liberación de TNF- α y TGF- β . Esas citoquinas activan las células esteladas hepáticas, responsables de la producción de colágeno y fibrosis local. La activación de las células de Kupffer está mediada por las vías

de receptores tipo *NOD* (NLRs), receptores tipo *Toll* (TLRs), el diacilglicerol, el colesterol libre y la degradación de hepatocitos apoptóticos (3).

3.2.3.6. Microbiota y etanol endógeno

La asociación entre NAFLD en pacientes obesos y las alteraciones en el microbioma intestinal está claramente documentada. El perfil microbiológico intestinal en estas personas muestra una disbiosis con disminución en la diversidad microbiana, pero su caracterización ha sido controvertida. Mientras que Xia y colaboradores señalan un incremento en bacterias Gram negativas, bacteroidetes y proteobacterias contrastado con la depleción en *Firmicutes*; Sinclair y colaboradores afirman que el microbioma intestinal en personas obesas muestra un aumento en las especies de *Firmicutes* y una disminución en la diversidad de *Bacteroidetes*.

Lo que sí está dilucidado es que los cambios en el microbioma intestinal condicionan un aumento en la permeabilidad intestinal, un incremento en el almacenaje de energía, alteración en la producción de metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares, endotoxinas y etanol endógeno. Los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, el acetato y el propionato, están vinculados con NAFLD. Por un lado se ha descrito que incrementan la sensibilidad a la insulina y reducen el almacenaje de grasa en el nivel hepático, a través de receptores acoplados a proteínas G, cuyas vías de señalización inducen liberación de péptido YY y GLP-1. Sin embargo, un exceso en ácidos grasos de cadena corta puede inhibir AMPK en el hígado e incrementar la acumulación de ácidos grasos libres. (32) (10).

Algunos grupos de bacterias intestinales como *Escherichia*, Gammaproteobacterias y *Prevotella*, pueden generar etanol endógeno, sobre todo cuando las dietas son ricas en carbohidratos. Tal mecanismo explica por qué pacientes con NASH que no consumen alcohol, muestran niveles incrementados de etanol en sangre. Ese etanol endógeno estimula lipogénesis de novo y disminuye la oxidación de ácidos grasos, lo que resulta en esteatosis hepática. Además, el acetaldehído generado a través del alcohol deshidrogenasa se acumula y causa hepatotoxicidad. (32).

3.2.4. Diagnóstico

Según la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas, existen cuatro requisitos para diagnosticar NAFLD: la presencia de esteatosis hepática detectada por métodos de imagen o biopsia, la ausencia de consumo significativo de alcohol, la ausencia de otras etiologías que generen esteatosis hepática y la ausencia de hepatopatía crónica concurrente (1).

El diagnóstico de NAFLD requiere la exclusión de causas secundarias asociadas a hígado graso, por ejemplo, hepatitis C, enfermedad de hígado graso por alcohol, uso de fármacos como amiodarona, corticosteroides, metotrexate, tamoxifeno, estrógenos sintéticos, ácido valproico, tetraciclina intravenosa, drogas antirretrovirales. Además, condiciones médicas como la enfermedad de Wilson, hemocromatosis, enfermedad celiaca y anormalidades metabólicas como errores congénitos del metabolismo, enfermedades de depósito de colesterol, enfermedades de depósito de glucógeno, abetalipoproteinemia, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, Síndrome de Reye. Por último, trastornos del estado nutricional como desnutrición severa o uso de Nutrición Parenteral (37).

Se describen diferencias histológicas entre la esteatohepatitis alcohólica (ASH) y NAFLD, la patología alcohólica se ha asociado más con colestasis canalicular, corpúsculos citoplasmáticos de Mallory-Denk, reacción ductular prominente, fibrosis e inflamación aguda en el tracto portal, necrosis Hoskins esclerosante y lesiones venooclusivas. Además, la actividad necroinflamatoria es más severa en ASH que en NAFLD. Las características histológicas predominantes en la patología no alcohólica son esteatosis severa, núcleos glicogenados y lipogranulomas (38).

Se han desarrollado sistemas no invasivos de evaluación de enfermedades hepáticas cuyo propósito es obtener información confiable a través de variables clínicas y de laboratorio disponibles en la práctica general. Uno de los más utilizados es el mencionado *NAFLD Fibrosis Score*. Utiliza seis variables: edad, IMC, glicemia, conteo plaquetario, albúmina y la relación AST/ALT. Posee un valor predictivo de fibrosis avanzada del 85%. Aunque no reemplaza a la biopsia hepática, sí es útil en estudios poblacionales de seguimiento (1).

3.2.5. Técnicas de Diagnóstico y Seguimiento

3.2.5.1. Histológicas

El análisis histológico es el *Gold Standard* para el diagnóstico de NAFLD, en el cual se estipula que más del 5% de los hepatocitos deben tener esteatosis. Otras características son la inflamación intralobular leve que consiste en la infiltración de células inflamatorias mixtas. El balonamiento hepatocelular se caracteriza por la presencia edema celular y cuerpos intracelulares de Mallory-Denk. La fibrosis presenta un patrón perisinusoidal en la zona 3 y se correlaciona con la reacción necroinflamatoria activa (1).

Se han diseñado diversos sistemas de valoración histológica para graduar y estadiar NAFLD. Todos ellos se basan en la actividad necroinflamatoria que incluye el grado de esteatosis, balonamiento e inflamación lobular. El sistema de puntuación histológica *NAFLD Activity Score* (NAS) ha ganado popularidad para el reporte de biopsias hepáticas por su reproducibilidad. Gradúa los tres hallazgos específicos: esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-2) y balonamiento de hepatocitos (0-3). Los rangos de puntuación final van de 0 a 8. Cuando se obtiene una puntuación mayor a 5, se considera diagnóstico de NASH (39), (40).

La fibrosis hepática se evalúa con la escala de Kleiner. En ella se estipula como F0 la fibrosis pericelular focal, F1 dividido en tres subclases (F1a Fibrosis pericelular leve en zona 3, F1b Fibrosis pericelular moderada en zona 3 y F1c Fibrosis Portal), F2 describe fibrosis perivenular y pericelular en zonas 2 y 3 con o sin fibrosis portal o periportal; F3 cuando existe fibrosis extensa o en puentes con distorsión de la arquitectura y F4 cuando se encuentra cirrosis (40).

El Sistema Brunt gradúa la esteatohepatitis en 3 niveles. Grado I Leve, Grado II Moderado y Grado III Severo. El componente fibrótico lo clasifica en cuatro grados: 0 cuando no hay fibrosis, 1 cuando la fibrosis se circunscribe pericelular o perisinusoidal, 2 si se encuentra fibrosis periportal, 3 cuando hay puentes fibrosos y 4 si se encuentra cirrosis (41).

Específicamente para pacientes obesos que serían sometidos a cirugía bariátrica se diseñó el Sistema *Steatosis, Activity and Fibrosis Score* (SAF). Su puntuación para Esteatosis va de S0 a S3, para el grado de Actividad Necroinflamatoria A0 a A3 donde combina el balonamiento y la inflamación lobular, y el estadio de Fibrosis se asigna entre

F0 y F4. Este sistema permite discriminar NAFLD de NASH pues todo individuo con $A \geq 2$ se define portador de NASH (42).

Se han validado sistemas de puntuación clínica como el C-NASH para predecir la esteatohepatitis no alcohólica. Este sistema utiliza como variables el IMC, la concentración sérica de ALT y los niveles sanguíneos de triglicéridos. Su valor predictivo positivo es del 60.1 % y su valor predictivo negativo del 82.1 %. Una puntuación mayor a tres es altamente sugestiva de NASH. En un seguimiento de 5741 pacientes postbariátricos, se encontró una reducción sostenida de 89 % en la puntuación C-NASH luego de 10 años desde la cirugía (2).

3.2.5.2. Biomarcadores

Se ha investigado el uso de biomarcadores séricos para la detección y el estadiaje de la enfermedad. La medición de transaminasas séricas ayuda a monitorear el progreso de la enfermedad; sin embargo, las bilirrubinas séricas, albúmina y tiempo protrombina pueden permanecer mínimamente alteradas en presencia de fibrosis severa (3).

Durante la generación de fibrosis en el hígado, los componentes de la matriz extracelular son liberados a la circulación, por lo que muchas moléculas como el ácido hialurónico y el colágeno tipo IV han sido utilizados para estimar el grado de fibrosis hepática. Además, el conteo plaquetario se relaciona con la progresión y severidad de la lesión hepática (3).

El estudio de la fibrosis presente en otras hepatopatías ha permitido ampliar el arsenal de técnicas diagnósticas para NAFLD. Por ejemplo, para evaluar la fibrosis causada por hepatitis C, se implementó el FibroTest Score que contempla la edad, el género, los niveles séricos de haptoglobina, alfa2macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina. Paralelo al anterior se han validado diversos modelos: el Sistema Forns Score cuyo algoritmo incluye el conteo plaquetario, la GGT, la edad del paciente y el nivel de colesterol. En el 2003 se publicó el AST-to-platelet ratio index (APRI) que permite estimar la fibrosis hepática usando una fórmula simplificada con solo dos variables (43).

El Índice de Ritis establece una fórmula que relaciona los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) con los de alanino aminotransferasa (ALT), donde un resultado menor a 1 sugiere un estadio de fibrosis de 0/2. Si el valor es mayor a 1, correlaciona con fibrosis hepática en estadio F3/4. La relación AST/ALT se incrementa con el avance de la

hepatopatía (44). Con el aumento en el peso corporal, tanto la AST como la ALT séricas se ven incrementadas, pero usualmente es más marcada la elevación de la ALT en presencia de síndrome metabólico. Por ello, es esperable que el Índice de Ritis sea menor a 1 en pacientes obesos mórbidos con NAFLD. (45)

Otro sistema basado en parámetros de laboratorio es el Índice BARD. Se compone del Índice de Ritis (más de 0.8 otorga 2 puntos), el IMC (mayor o igual a 28 otorga 1 punto) y la presencia de diabetes que otorga un punto. Si la suma no supera 1 punto, el estadio es F 0/2, pero si es mayor a 2, pasa a F 3/4. Finalmente, el Índice APRI contempla la siguiente fórmula: $\text{AST (U/L)} / \text{valor superior normal de AST (U/L)} / \text{conteo plaquetario (10}^9\text{/L)} \times 100$. Valores menores a 0.5 otorgan un estadio F 0/2, pero valores superiores a 1.5 establecen el estadio F 3/4 (44).

En 2007 se introdujo el *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) que utiliza la presencia de diabetes, AST, ALT, IMC, conteo plaquetario y albúmina. Constituye un marcador específico para NAFLD con una AUROC de 0.84 para fibrosis avanzada. (43). El *NAFLD Fibrosis Score* se obtiene con la fórmula $[-1.675 + 0.037 \times \text{edad en años} + 0.094 \times \text{IMC en kg/m}^2 + 1.13 \times \text{glicemia en ayunas/ Diabetes (sí: 1, no: 0)} + 0.99 \times \text{Índice de Ritis} - 0.013 + \text{conteo plaquetario (10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albúmina en g/dL}]$. Resultados menores a -1.455 sugieren estadios F 0/2, valores entre -1.455 y 0.675 son indiferentes, pero números mayores a 0.625 sugieren estadios F 3/4 (44). La sensibilidad del NFS para predecir fibrosis avanzada es del 96% y la especificidad es del 84 %. (46)

3.2.5.3. Imágenes médicas

En general, las imágenes por ultrasonido permiten realizar una evaluación inicial del parénquima hepático. La Elastografía Transitoria es una medición física de la rigidez hepática que se corresponde con las propiedades físicas intrínsecas del parénquima hepático. La medida de la velocidad de propagación de la onda de ultrasonido está directamente relacionada con la rigidez hepática, basado en la Ley de Hook que establece que la velocidad de las ondas que viajan a través de un objeto elástico es proporcional a la rigidez del objeto (37).

Wei y colaboradores están desarrollando un Protocolo de Estudio prospectivo observacional multicéntrico a partir de 123 pacientes con NAFLD que son sometidos a

procedimientos bariátricos. Su objetivo primario es determinar la resolución completa de NAFLD al año postoperatorio (definida como una fracción de grasa hepática menor al 5 % en Resonancia Magnética abdominal). Además, desean comparar los tres tipos de cirugía: manga gástrica, bypass gástrico tradicional y bypass gástrico de una anastomosis para desarrollar un modelo predictivo para el tratamiento quirúrgico. Dado que la resonancia magnética es un método diagnóstico no invasivo, buscan incorporarla como un método de imágenes aceptado y alternativo a la biopsia hepática (47).

3.2.6. *Tratamientos no quirúrgicos*

El manejo actual de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica se basa en recomendaciones dietéticas, incremento de la actividad física y el uso de estrategias avocadas a intervenir en su patogénesis.

El tratamiento médico para NASH no se encuentra estandarizado. Se han utilizado fármacos a menor escala como la metformina, el ácido ursodeoxicólico, la betaina, el orlistat y la atorvastatina. La Asociación Americana de Estudios de Enfermedades Hepáticas ha recomendado el uso de tioglitazonas como la pioglitazona, pero sus efectos secundarios cardiovasculares y la ganancia de peso asociada han afectado su tolerancia. Por otro lado, el uso de tocoferol ha mostrado reducción en los niveles séricos de transaminasas, sin embargo, su utilización a largo plazo se ha relacionado con incremento del riesgo de con cáncer de vejiga y próstata por lo que se han generado alertas precautorias (48).

Un nuevo fármaco en estudio es el Ácido Obeticólico. La activación del Receptor de Farnesoide X (FXR) regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. El Ácido Obeticólico es un activador potente de FXR y genera inhibición de la actividad de las células hepáticas esteladas y sus efectos profibróticos (49)

En las guías de manejo alemanas, la meta terapéutica en NAFLD es la disminución en la resistencia a la insulina, para reducir el daño multisistémico y prolongar la sobrevida (50).

Las recomendaciones actuales sugieren que los individuos con riesgo metabólico deben seguir una dieta hipocalórica con un 30 % de déficit energético, sin embargo, en estudios clínicos, sólo el 50 % de los pacientes logran la pérdida de peso esperada del 7 % (51).

La dosificación de ingesta de macronutrientes se ajusta a la tasa metabólica de cada individuo, pero en promedio se restringe 450 kilocalorías por día. Las kilocalorías diarias oscilan entre 1200 y 1600, donde los lípidos representan menos del 30 % de las mismas, la ingesta de proteínas a 1.5g/kg al día y los carbohidratos menos del 45 % del Valor Energético Total (VET). Debido a la asociación de NASH con la ingesta de fructosa, su consumo debe limitarse a menos del 5 % de la ingesta de carbohidratos (52). Por otro lado, se promueve el consumo de café y probióticos (53).

En personas referidas a cirugía bariátrica se ha encontrado deficiencia de micronutrientes como vitamina D, folato, hierro y vitamina B12. Estudios han encontrado al menos una deficiencia de micronutrientes en 85.5 % de los pacientes obesos. La poca exposición al sol, la inflamación subclínica que incrementa la síntesis de hepcidina y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado parecen estar implicados en esos hallazgos. Se ha recomendado iniciar la suplementación prequirúrgica para evitar profundización de esas deficiencias nutricionales luego de la cirugía bariátrica. (54).

En un estudio con adultos sedentarios sometidos a entrenamiento aeróbico por 4 semanas lograron una reducción significativa en la adiposidad visceral y en la concentración sérica de triglicéridos. Cuando se mantuvo una actividad física por más de 150 minutos a la semana, se agregó una mejoría significativa en los niveles de enzimas hepáticas (55).

Los pacientes que logran reducir más del 5 % de su peso corporal mejoran la sensibilidad insulínica y la esteatosis hepática. Cuando la reducción es mayor al 9 %, también se disminuye el balonamiento, la inflamación y el Índice de Enfermedad de Hígado graso no Alcohólico (NAS) (48).

Dentro de los mecanismos implicados en los efectos del ejercicio en la modulación de NAFLD se describe un incremento en la beta oxidación mitocondrial, la supresión de lipogénesis hepática, regulación a la baja de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c), mejora de la sensibilidad a la insulina por acción de las mioquinas, reducción del estrés en el retículo endoplásmico y la modificación de la microbiota intestinal (56).

3.2.7. *Cirugía Bariátrica*

El tratamiento quirúrgico bariátrico ha demostrado efectos positivos tanto en la reducción de peso como en la evolución de NASH en pacientes obesos, con disminución del volumen hepático y su composición grasa. Se ha descrito resolución de la enfermedad en 85 % de los pacientes al año de operados. (57). Esos hallazgos han sustentado recomendaciones de ampliar el espectro de procedimientos bariátricos a poblaciones con IMC entre 30 y 35 con comorbilidades relacionadas a la obesidad (58).

Un estudio de 85 pacientes japoneses obesos con NAFLD sometidos a Bypass Gástrico o a Manga Gástrica evidenció mejorías significativas en el peso corporal, resistencia a la insulina, acumulación grasa hepática y en la grasa visceral al año posquirúrgico. Los cambios séricos y en el peso corporal se mantuvieron a los 5 años de seguimiento (59).

Otro estudio con 53 pacientes alemanes portadores de NAFLD y obesidad, evidenció una reducción en el índice NAS en dos puntos luego del bypass gástrico o de la Manga Gástrica (60).

Se han utilizado modelos matemáticos para balancear los beneficios de la cirugía bariátrica en contraposición con los riesgos de mortalidad y complicaciones en pacientes portadores de cirrosis por NASH candidatos a cirugía. A través de ellos se ha demostrado que la cirugía bariátrica es costo efectivo y mejora la calidad de vida en esa población, incluso con IMC menores a 35 (61).

Los procedimientos bariátricos surgieron originalmente como una forma de cambiar la anatomía para alterar la conducta alimentaria, sin embargo, actualmente se conoce que los cambios anatómicos modulan la fisiología y modifican los comportamientos. Ya no se consideran procedimientos únicamente restrictivos o malabsortivos sino procedimientos metabólicos que involucran cambios fisiológicos complejos. Las adaptaciones intestinales intervienen en vías de señalización de órganos como el hígado y el cerebro en la regulación de patrones de hambre/plenitud, saciedad, peso corporal, regulación de la glicemia y funciones inmunitarias (10).

Los cambios anatómicos asociados a la Manga Gástrica incluyen escisión de células enteroendocrinas de la curvatura mayor del estómago, y disminución del tiempo en el que los nutrientes pasan al intestino delgado. Por otra parte, en el bypass Gástrico además se presenta una alteración del eje neurohormonal y secuestro de ácidos biliares que se mezclan con los alimentos hasta que confluyen en el canal común (10).

El *set point* del peso corporal es regulado en el nivel central a través de mecanismos de retrocontrol. Las hipótesis sugieren que la cirugía metabólica reinicia el *set point* a un nivel menor al incrementar señales anorexígenas y disminuir las orexígenas (10).

Los estudios que utilizan la Calidad de Vida ajustada en Años (QALYs) proveen una plataforma para integrar los datos disponibles y ofrecer una guía para la toma de decisiones. (61). Los procedimientos de contorno corporal postbariátricos mejoran la percepción corporal y la calidad de vida de los pacientes, sobre todo si se completan con consejo nutricional a largo plazo (62).. Además, mejoran la adherencia a programas de actividad física (63).

En general, los procedimientos quirúrgicos bariátricos han demostrado su superioridad frente a todas las demás estrategias, con reducción en el excedente de peso del 61 % independientemente de la técnica utilizada. (64). En adición a la pérdida de peso, los procedimientos bariátricos tienen efectos sobre el Síndrome Metabólico, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y dislipidemia. Contrapuestos se encuentran los programas de pérdida de peso no quirúrgico cuyas tasas de fallo anuales rondan hasta el 50 % del peso perdido y en el período entre 2 a 5 años, la mayoría retorna a sus valores iniciales (3).

A pesar de sus efectos positivos en el manejo de NAFLD, en el nivel mundial sólo se practican alrededor de 500.000 cirugías bariátricas cada año. Esto representa menos del 0.1 % de su población meta, por lo que el método más costo- efectivo continúa siendo la prevención (1).

3.2.7.1. Mecanismos fisiológicos acoplados a las modificaciones anatómicas de la cirugía bariátrica

Los cambios en el contenido de tejido adiposo y su redistribución en pacientes postbariátricos han sido escudriñados a través de estudios de imágenes de espectroscopía

por Resonancia Magnética. Se ha evidenciado una reducción en el contenido fraccional de adiposidad en el hígado, páncreas, tejidos viscerales y en el contenido adiposo subcutáneo. Además, no se encontró cambios en los depósitos de grasa parda (13).

Los procedimientos bariátricos generan diversos efectos y respuestas en cuanto a la pérdida de peso, la modificación del perfil metabólico y la NAFLD. Se ha demostrado, a través de biopsias hepáticas seriadas, una regresión de la esteatosis hepática hasta en el 85% de los pacientes postbariátricos (57).

Estudios randomizados controlados han demostrado una tasa de remisión de diabetes mellitus tipo 2 en el 75 % de los participantes, a los dos años de haberse efectuado un bypass gástrico (65).

Bai y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad de la cirugía bariátrica en obesos con cirrosis, a través de un metaanálisis con 15 estudios y 1,233.609 pacientes bariátricos, de los cuales 7424 asociaban cirrosis. Encontraron remisión de: NAFLD en 57.9 % de los casos, DM2 en 58.4 % y HTA en 53.1 % de los pacientes con cirrosis. Además, nuevamente se evidenció disminución en los niveles de transaminasas, aunque la incidencia de complicaciones quirúrgicas en dichos pacientes fue del 19.2 %. Concluyeron que en los pacientes obesos con cirrosis compensada, la cirugía bariátrica puede reducir significativamente el peso, mejorar las comorbilidades y revertir el daño hepático (66).

Los procedimientos restrictivos promueven la saciedad a través de la activación de mecanorreceptores de estiramiento gástricos y la disminución en la secreción de ghrelina. Esto puede explicar la mejoría en el control de los atracones durante el primer año postoperatorio (67).

Los efectos de procedimientos como el bypass gástrico son más extensivos: modifican el microbiota intestinal y tienen mayor influencia en la modulación de hormonas intestinales como el aumento en la secreción de incretinas tipo GLP-1 y GLP-2 del eje enteroinsular, el incremento en la secreción de péptido YY y en el polipéptido gastrointestinal insulínico (GIP). La GLP-1 actúa en células beta pancreáticas como secretagogo de insulina, pero además se relaciona con efectos beneficiosos en la

regulación genética en hepatocitos en cuanto a oxidación de ácidos grasos y sensibilidad a la insulina (40).

La reducción del apetito a largo plazo asociado a la cirugía bariátrica está relacionada con un cambio en las hormonas intestinales anorexígenas GLP-1 y el péptido YY, ghrelina, adiponectina, incremento en los ácidos biliares y modificaciones en la microbiota intestinal. Todos estos fenómenos incrementan la producción y liberación de insulina, mejoran la sensibilidad periférica insulínica y favorecen un estado anorexígeno (40).

Luego de una cirugía bariátrica, tempranamente se genera un incremento sustancial en la sensibilidad a la insulina, aun cuando no ha ocurrido la pérdida masiva de peso. Además, se incrementan los niveles de adiponectina y se reducen las concentraciones séricas de factores proinflamatorios tales como TNF alfa, Interleucina- 6 y la proteína C reactiva (3).

El vaciamiento gástrico se acelera después de los procedimientos bariátricos. Luego de un bypass gástrico, el paso de alimentos al intestino deja de depender del píloro al ser excluido. El tamaño de la bolsa gástrica y el diámetro de la anastomosis gastroduodenal se tornan en los principales determinantes. Por otra parte, con la manga gástrica se acelera el vaciamiento por el incremento en la presión intragástrica, la disminución de la complianza gástrica al haberse removido el fondo y el marcapaso gástricos contenido en él (68).

Los procedimientos bariátricos alteran la circulación enterohepática de ácidos biliares y en general aumentan sus niveles séricos. Los ácidos biliares participan de la homeostasis de los lípidos y la glucosa, además, actúan como reguladores del balance energético a través del FXR y el Receptor de Superficie Celular TGR5. La secreción biliar activa a FXR que a su vez estimula a los Factores de Crecimiento Fibroblástico 19 y 21(FGF-19 y FGF- 21) (3).

Los ácidos biliares son ligandos naturales de FXR y de receptores de ácidos biliares acoplados a proteínas G (TGR5). Estos receptores están involucrados en la red de señalización de la insulina. Los cambios postquirúrgicos en el metabolismo de los ácidos

biliares incluyen un aumento en sus concentraciones plasmáticas, por lo que se ha propuesto como un factor contribuyente a la pérdida de peso, sensibilidad a la insulina y resolución de NASH (69).

Debido a que la microbiota intestinal se interrelaciona con los ácidos biliares, estos cambios afectan la composición su composición y alteran la integridad de la membrana bacteriana. Por otro lado, las bacterias intestinales alteran la síntesis y función de los ácidos biliares al intervenir en procesos de desconjugación, dehidroxilación, oxidación, epimerización y la modulación de FXR. Luego de un bypass gástrico, disminuye la relación de *Firmicutes* versus *Bacteroides* y Gammaproteobacterias. El aumento de bacteroides se ha relacionado con reducción en la masa adiposa corporal y en los niveles de leptina (10).

3.2.7.2. Complicaciones hepáticas postcirugía bariátrica

Debido a que las intervenciones quirúrgicas bariátricas implican una pérdida de peso acelerada y la subsecuente movilización de lípidos desde las reservas periféricas, se genera una liberación masiva de ácidos grasos libres que llegan al hígado y podrían generar hepatotoxicidad. Además, se considera que por analogía a la enfermedad de Kwashiorkor, la malnutrición proteica y la deficiencia de aminoácidos específicos estarían contribuyendo a la degeneración de grasa hepática observada en algunos pacientes luego del bypass yeyunoileal (70).

El reflujo gastroesofágico (RGE) es la complicación funcional más importante luego de una manga gástrica. En dicho procedimiento restrictivo se amputa un 80 % del volumen gástrico, con lo que se genera sensación temprana de saciedad, disminución de la distensión gástrica y aumento de la presión intragástrica. Además, hipotonía del esfínter esofágico inferior y reducción de la peristalsis esofágica. En pacientes sin reflujo preoperatorio, la incidencia de RGE luego de la manga gástrica puede alcanzar el 23 %. (68) El bypass gástrico es considerado el *Gold Standard* en pacientes obesos con reflujo gastroesofágico primario o como secuela de la manga gástrica: la creación de una pequeña bolsa gástrica asociada con la exclusión duodenal impide que la bilis llegue al esófago, disminuye la producción de ácido y reduce el volumen del reflujo ácido (68).

El asa intestinal ciega resultante en algunos tipos de cirugía bariátrica, genera sobrecrecimiento bacteriano. Esta situación se asocia con diarrea, malabsorción, pneumatosis intestinal y daño hepático por liberación de endotoxinas a la circulación portal. (71). Las endotoxinas activan directamente la señalización de receptores tipo Toll-4 (TLR-4) en las células de Kupffer, hepatocitos y colangiocitos, activando la cascada de la inflamación (70).

Se han descrito alteraciones hepáticas en un pequeño porcentaje de pacientes postbariátricos, sobre todo relacionadas con derivaciones biliopancreáticas o bypass yeyunoileal. Entre los hallazgos clínicos se enuncia el incremento moderado de enzimas hepáticas, hepato y esplenomegalia, trombocitopenia, coagulopatías, hipoalbuminemia, sarcopenia, ascitis y sangrado gastrointestinal. En un 16% de los pacientes se puede desarrollar paradójicamente un incremento en la fibrosis hepática. En el bypass Yeyuno ileal, se ha reportado incidencias de hasta el 7 % de insuficiencia hepática aguda, asociado a la preexistencia de cirrosis (72).

Debido a los trastornos de ansiedad y depresión, los pacientes que se someten a cirugía bariátrica, particularmente en mujeres, existe una mayor predisposición al consumo y abuso de alcohol en los años siguientes al procedimiento. Al disminuir la disponibilidad de la deshidrogenasa alcohólica gástrica, y modificarse el metabolismo, la cantidad de alcohol no metabolizado que alcanza al hígado es mayor y con ello, mayor riesgo de generar efectos tóxicos a bajas dosis. (73)

En el metaanálisis conducido por Lee y colaboradores, se encontró una resolución de la esteatosis hepática confirmada por biopsia en 66 % de los pacientes estudiados y resolución de la fibrosis hepática en el 40 % de los casos. Sin embargo, se evidenció un empeoramiento en la fibrosis asociada a NAFLD en 12 % de los sujetos, que fue atribuida a la extensión de la malnutrición y malabsorción cuando se realizó tipos específicos de cirugía bariátrica como la derivación biliopancreática o el bypass yeyunoileal. (74)

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar las adaptaciones metabólicas en pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital México en el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2020.

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Describir las características antropométricas de los pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a cirugía bariátrica.
- 4.2.2. Caracterizar la presencia de comorbilidades (DM2, HTA) en el estadio prequirúrgico de la NAFLD en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.
- 4.2.3. Analizar los cambios observados en el control de la presión arterial y en la glicemia en ayunas de pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a Cirugía Bariátrica en el Hospital México
- 4.2.4. Comparar las pruebas serológicas relacionadas con el sistema retículo endotelial, con el metabolismo de los lípidos y glucosa y con la fisiología hepática obtenidas previo al procedimiento bariátrico y luego del primer año desde la cirugía, en pacientes obesos portadores de NAFLD en el Hospital México.
- 4.2.5. Determinar y comparar el *NAFLD Fibrosis Score* y el Índice de Ritis prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico en los sujetos de investigación.

5. Metodología

5.1. Muestra de estudio

Se incluyó en este proyecto los pacientes obesos y portadores de NAFLD sometidos a procedimientos bariátricos (bypass gástrico y Manga Gástrica) en el Servicio de Cirugía General del Hospital México, desde enero del 2018 hasta diciembre del 2020.

La lista de pacientes sometidos a estos procedimientos fue aportada por el Servicio de Bioestadística del Hospital México. Para el estudio se contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital México, según consta en el oficio CECHM-0033-2022 (Anexo).

5.2. Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años con IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ más la comorbilidad de NAFLD determinada por biomarcadores, histología o estudios de imágenes no invasivos, que fueran sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital México, durante el período de tiempo comprendido entre enero del 2018 y diciembre del 2020, con registros antropométricos, de gabinete y exámenes de laboratorio previo a la cirugía y un año después de la misma.

5.3. Criterios de exclusión

- Pacientes que requirieran segundas intervenciones quirúrgicas durante el internamiento de la cirugía principal.
- Alcoholismo excesivo actual definido como consumo promedio diario de 20 g alcohol por día en mujeres y 30 g alcohol por día en hombres en un período de al menos dos años en los últimos 20 años.
- Individuos con diagnósticos prequirúrgicos de enfermedad hepática no relacionada con NAFLD
 - ◆ Hepatitis autoinmune o viral por Virus de Hepatitis B o Virus de Hepatitis C
 - ◆ Cirrosis biliar primaria
 - ◆ Enfermedad hepática crónica inducida por fármacos
 - ◆ Hemocromatosis
 - ◆ Obstrucción biliar

- ◆ Enfermedad de Wilson
- ◆ Deficiencia de alfa-1-antitripsina

5.4. Fuentes primarias de información

Se revisó el expediente clínico y los expedientes electrónicos EDUS- ARCA Quirúrgica de los sujetos incluidos en el estudio.

5.5. Datos que fueron registrados

Se recopiló información sobre la edad en años, el sexo, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial y Diabetes Mellitus tipo 2, registros antropométricos como el IMC antes y después del procedimiento, la talla en centímetros, el peso corporal en kilogramos, exámenes de gabinete como las pruebas de función hepática (ALT, AST, GGT, FA, BT, BD), glicemia en ayunas, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL), hemograma (hemoglobina, conteo de leucocitos, conteo de plaquetas), DHL, albúmina, INR, TPT. Además se revisó como estudio prequirúrgico el ultrasonido de abdomen.

Se realizó la determinación del Índice de Ritis (AST/ALT) y del NAFLD Fibrosis Score (NFS) con la fórmula: $[-1.675 + 0.037 \times \text{edad en años} + 0.094 \times \text{IMC en kg/m}^2 + 1.13 \times \text{glicemia en ayunas/ Diabetes (sí: 1, no: 0)} + 0.99 \times \text{Índice de Ritis} - 0.013 + \text{conteo plaquetario (10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albúmina en g/dL}]$.

5.6. Análisis estadístico

La descripción de las variables se realizó por medio de la estimación de frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo y la estimación del promedio y el rango como medida de dispersión para las variables de tipo cuantitativo.

La comparación de las determinaciones según el pre y post procedimiento quirúrgico se realizó por medio de la comparación de las medias a través de la prueba de rangos medios de Wilcoxon en muestras pareadas, para determinar si existieron diferencias entre ellas y si estas se debieron al azar o no. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad en la distribución de los datos para las diferentes variables. La edad, el IMC, la presión arterial, los niveles séricos y los índices no presentaron una distribución normal. La evaluación de la correlación de peso con el NFS

se realizó por medio de la estimación del coeficiente de correlación de Spearman. Los datos se analizaron según el sexo.

Todos los análisis fueron estimados por medio del software R versión 4.2.2 (R Foundation, Vienna, Austria, 2022) y R Studio Versión 2022.07.1. Se definió como estadísticamente significativo un valor de punto crítico de 0.05 ($\alpha \leq 0.05$)

6. Resultados

En el análisis de normalidad de las variables, el test de Shapiro-Wilk evidenció una probabilidad asociada de 0.00 en las variables analizadas, tanto en el período prequirúrgico como en el postquirúrgico, por lo que se determinó que la muestra no siguió un comportamiento normal.

Al aplicar la prueba de Wilcoxon, la probabilidad asociada resultó ser de 0.00 para todas las variables, excepto para las variables Fosfatasa Alcalina (0.14), LDL (0.35), INR (0.34) y Albúmina (0.14).

En el período descrito se realizaron 495 procedimientos bariátricos, de los cuales, 483 correspondían a Manga Gástrica y 12 a bypass Gástrico. Se excluyeron del estudio 123 pacientes debido a que no cumplían los criterios de inclusión, no tenían estudios prequirúrgicos de imágenes o histológicos en relación con NAFLD, o tenían vacíos críticos en la información clínica.

Se incluyeron trescientos setenta y dos pacientes, de los cuales un 75.27% (280) pertenecían al sexo femenino, mientras que el restante 24.73% (92) correspondían a masculinos. Fueron estimados los parámetros analíticos y antropométricos asociados, además del índice no invasivo NAFLD Fibrosis Score (*NFS*).

6.1. Características antropométricas de la muestra

La edad promedio de los sujetos investigados fue de 44.6 años y el IMC inicial fue de 49 kg/m^2 . Luego de la cirugía bariátrica, se encontró una disminución promedio de 27 % tanto en el peso corporal como en el IMC (Tabla 1).

Tabla 1 Promedio y amplitud de las características antropométricas de los pacientes obesos portadores de NAFLD sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital México en el periodo comprendido entre enero 2018 y diciembre del 2020.

VARIABLES	MEDIA
Edad (<i>a</i>)	44.61 ± 13.53
Índice de masa corporal pre (<i>kg/m²</i>)	49.03 ± 12.01
Índice de masa corporal post (<i>kg/m²</i>)	36.24 ± 7.86
Talla (<i>cm</i>)	162.52 ± 10.41
Peso pre (<i>kg</i>)	129.07 ± 29.49
Peso post (<i>kg</i>)	95.76 ± 22.95

*X ± DE: Promedio ± desviación estándar.

El 85 % de los sujetos investigados se encontraban en obesidad mórbida antes del procedimiento quirúrgico. Después de la cirugía, este grupo se redujo al 26 % de la muestra; mientras que un 20 % de los pacientes logró disminuir su IMC a menos de 30 *kg/m²*. (Tabla 2)

Tabla 2 Número de pacientes según la clasificación del índice de masa corporal (IMC) antes y después de la cirugía bariátrica.

CLASIFICACIÓN	Preoperatorio	Postoperatorio
Normal	0	9
Sobrepeso	0	64
Obesidad tipo I	7	109
Obesidad tipo II	49	94
Obesidad mórbida	316	96

En la figura 1 se muestra la distribución porcentual del IMC prequirúrgica y luego del primer año desde la cirugía. Del 84,9 % de pacientes en estado de obesidad mórbida antes del procedimiento, el 59,1 % se distribuyó entre los otros estratos luego de la intervención. El 49 % de los pacientes alcanzaron un IMC menor a 35 kg/m^2 después de la cirugía bariátrica.

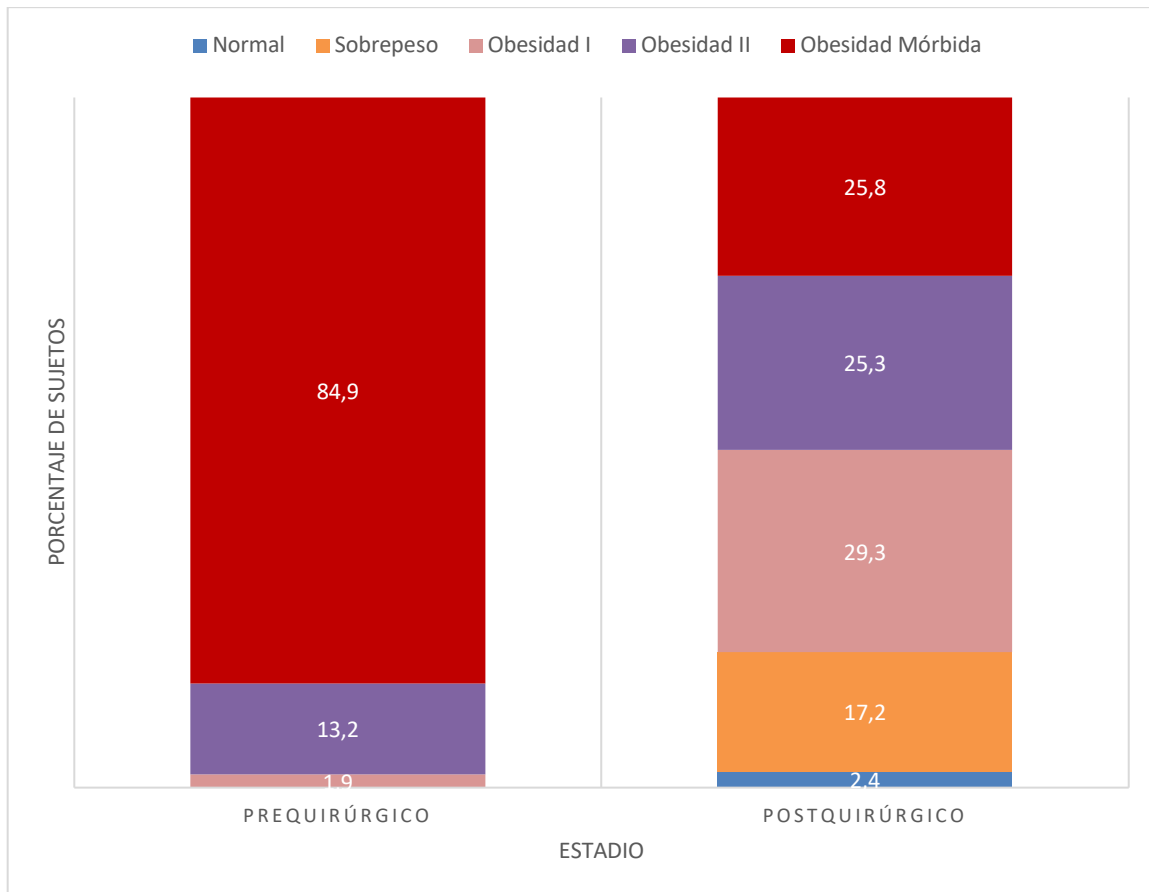


Figura 1 Distribución porcentual de sujetos según clasificación del índice de masa corporal (IMC) antes y después de la cirugía bariátrica.

6.2. Comorbilidades

En la tabla 3 se denota la prevalencia de HTA en la muestra estudiada. Se registró HTA en el 70 % pacientes masculinos y en el 54 % de las mujeres; es decir, en el 57.79 % de los sujetos estudiados.

Tabla 3 Distribución absoluta de los pacientes obesos con NAFLD, según presencia o ausencia de comorbilidades, antes de ser sometidos a cirugía bariátrica.

COMORBILIDAD	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
HTA			
+	28	129	157
-	64	151	215
DIABETES			
+	34	101	135
-	58	179	237

Además, se observa la presencia de DM2 en el 37 % de los hombres y el 36 % de las mujeres estudiadas.

La tabla 4 muestra el número de sujetos que se encontraron euglicémicos o hiperglicémicos tanto en el período prequirúrgico como al año después de la cirugía. Antes de la cirugía, 46 % de las personas tenían glicemias en ayunas por encima de 110mg/dL. Como puede observarse en la figura 2, los niveles de glucosa en sangre se encontraron normales entre el 84 % y el 90 % de los sujetos en la medición postoperatoria

Tabla 4 Distribución absoluta por sexo de la clasificación de estado de la glicemia según periodo.

CLASIFICACIÓN	Preoperatorio			Postoperatorio		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
Normo glicemia	34	138	172	78	254	332
Hiper glicemia	58	142	200	14	26	40
Total	92	280	372	92	280	372

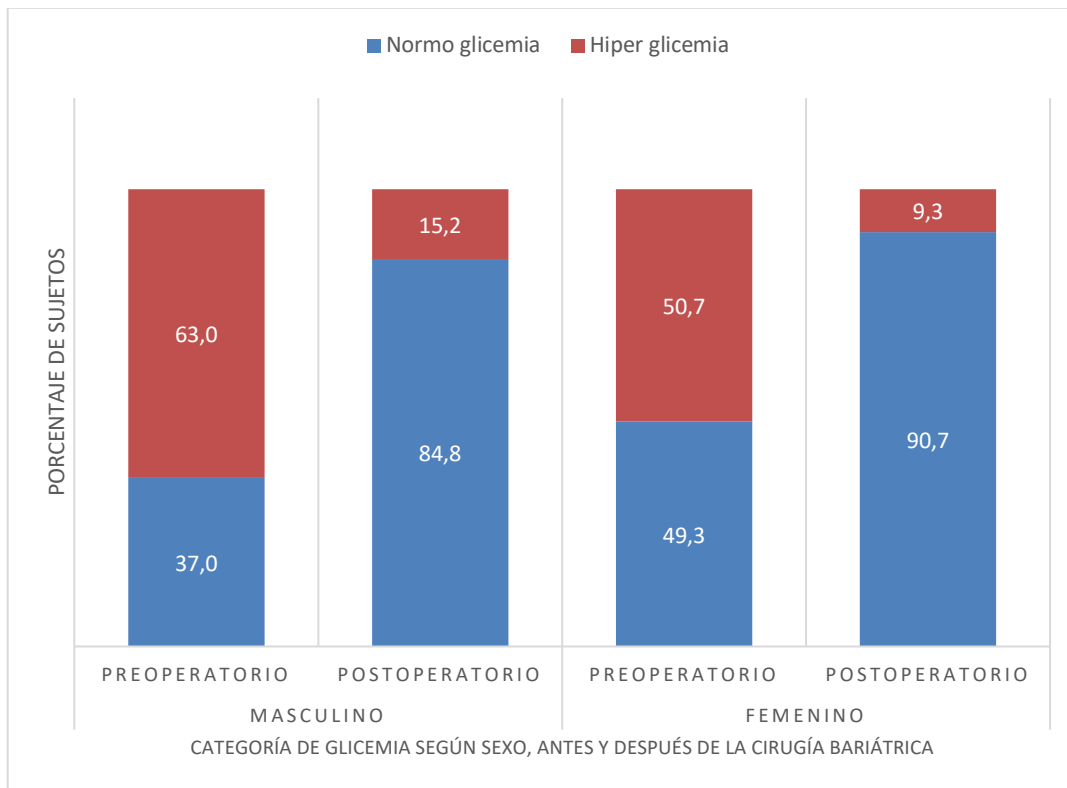


Figura 2 Porcentaje de sujetos por categoría de glicemia en hombres y mujeres, antes y después de la cirugía bariátrica

La distribución de los sujetos según la clasificación de hipertensión arterial fue diferente antes y después de la cirugía. Previo al procedimiento, 92 sujetos (25 %) mostraban cifras tensionales por encima de 140/90 mmHg. Esa cifra bajó al 9 % luego del año de la intervención quirúrgica. Por otro lado, los sujetos normotensos se incrementaron del 16 % al 46 % en el estado postbariátrico. El mayor porcentaje de normotensión se presentó en mujeres, en el estadio postquirúrgico, con un 52,5 % de las pacientes (figura 3).

Tabla 5 Distribución absoluta por sexo de la clasificación en el estadio de la presión arterial según período.

CLASIFICACIÓN	Preoperatorio			Postoperatorio		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
Normotensión	12	48	60	23	147	170
Prehipertensión	55	165	220	58	111	169
Hipertensión	25	67	92	11	22	33
Total	92	280	372	92	280	372

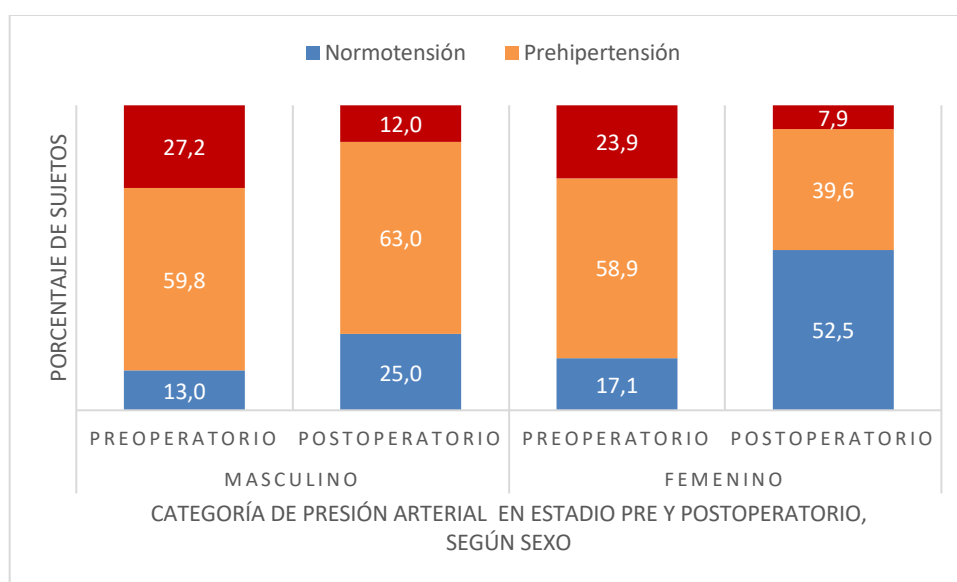


Figura 3 Distribución porcentual de sujetos según categoría de presión arterial y sexo, antes y después de la cirugía bariátrica

En la tabla 6 se muestra las mediciones de presión arterial y mediciones séricas en los sujetos femeninos y masculinos, antes y después del procedimiento bariátrico.

Las mediciones de peso corporal, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica mostraron una disminución estadísticamente significativa luego de la cirugía, tanto en hombres como en mujeres.

En los dos grupos, la glicemia en ayunas disminuyó significativamente en el estado postquirúrgico, donde se encontraron disminuciones promedio de 20mg/dL.

Tabla 6 Comparación de los promedios en las medidas de cifras tensionales, pruebas de función hepática y parámetros de laboratorio, antes y después de la cirugía bariátrica en los sujetos incluidos en el estudio. (Nivel de significancia: $p < 0.01$ ***)

	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Sexo		Sexo	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Presión Arterial				
Presión Arterial Sistólica- PAS (mmHg)	135.88	133.69	128.72 ***	120.06 ***
Presión Arterial Diastólica- PAD (mmHg)	78.40	77.30	75.41 ***	71.16 ***
Presión Arterial Media- PAM (mmHg)	97.56	96.09	92.99 ***	87.49 ***
Parámetros de Laboratorio				
Glicemia en ayunas (mg/dL)	124.65	115.10	103.67 ***	96.55 ***
Colesterol Total (mg/dL)	182.50	192.73	181.26	198.46 ***
Lipoproteínas de Baja Densidad- LDL (mg/dL)	113.15	118.27	109.85	120.23
Lipoproteínas de Alta Densidad- HDL (mg/dL)	39.14	42.14	47.93 ***	52.41 ***
Triglicéridos (mg/dL)	184.52	177.22	139.41 ***	141.72 ***
INR	1.08	1.09	1.07	1.09
Tiempo Parcial de Tromboplastina- TPT (s)	29.73	29.66	30.54 ***	29.82 ***
Hemoglobina (g/dL)	14.59	13.42	13.94 ***	12.91 ***
Leucograma	8513.70	8662.31	7495.28 ***	7265.21 ***
Conteo plaquetario	276817.80	312761.40	263866.00 ***	282467.00 ***
Albúmina (mg/dL)	4.10	4.05	4.04	4.02
DHL (mg/dL)	190.13	192.06	172.67 ***	177.08 ***
Pruebas de función hepática				
Alaninoamino Transferasa- ALT (UI/L)	38.27	30.81	21.30 ***	22.93 ***
Aspartatoamino Transferasa- AST (UI/L)	30.90	28.63	26.70 ***	27.39 ***
Gamma Glutamil Transpeptidasa- GGT (UI/L)	47.57	46.94	32.05 ***	30.81 ***
Fosfatasa Alcalina- FA (UI/L)	91.76	98.47	97.06 ***	108.16
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0.19	0.12	0.21 ***	0.15 ***
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.77	0.57	1.13 ***	1.49 ***

Con respecto al perfil lipídico, es llamativo el incremento postquirúrgico en el HDL, siendo que en mujeres se presenta una ganancia de hasta 10 mg/dL. Sin embargo, en mujeres se presentó un aumento en el colesterol total, asociado a un incremento no significativo en el LDL. Los triglicéridos disminuyeron significativamente en ambos sexos luego de la cirugía.

En relación con el hemograma, las líneas celulares mostraron disminución estadísticamente significativa en hombres y mujeres después de la cirugía, pero dentro del rango de normalidad. La deshidrogenasa láctica también disminuyó en ambos sexos.

Los niveles plasmáticos de ALT, AST, GGT disminuyeron significativamente luego de la cirugía. Sin embargo, no hubo cambios significativos en la FA y se evidenció un incremento en las bilirrubinas.

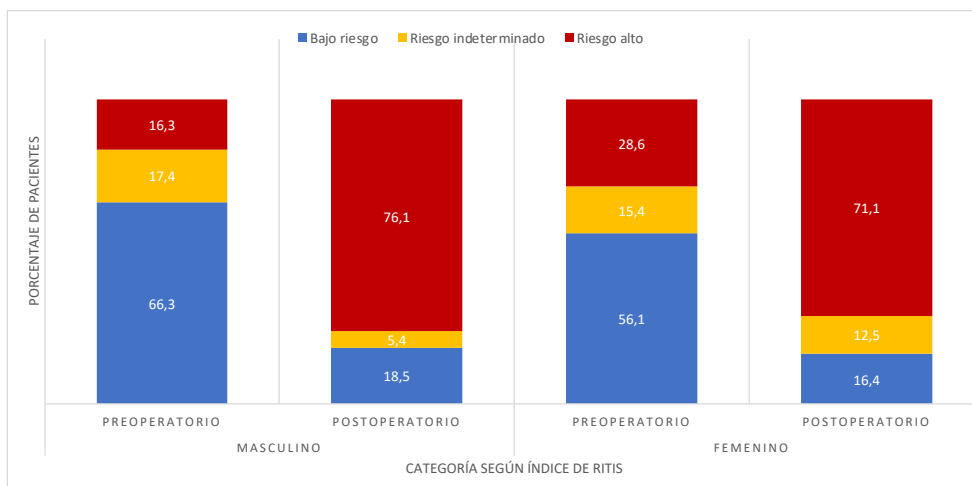


Figura 4 Índice de Ritis por categoría de riesgo y sexo, en sujetos con NAFLD antes y después de la cirugía bariátrica.

La determinación del índice de Ritis tuvo diferencias estadísticamente significativas al compararlo en el estado prequirúrgico con respecto al postquirúrgico; la media en el estado preoperatorio fue de 0.92 para hombres y 1.02 mujeres. Mientras que, para el postoperatorio se obtuvo un incremento con 1.32 para hombres y 1.29 para mujeres. En la figura 4 se muestra el índice de Ritis agrupado en categorías de riesgo, donde se evidencia un claro aumento en la categoría de alto riesgo en sujetos postoperados.

En la tabla 7 se aprecia la distribución absoluta del Índice de Ritis por categoría de riesgo. Se evidencia un aumento en el índice de Ritis luego de la cirugía, que traduce una inversión en la relación entre las mediciones de AST y ALT en ambos sexos.

Tabla 7 Distribución absoluta por sexo de la clasificación de riesgo del Índice de Ritis según periodo.

CLASIFICACIÓN	Preoperatorio			Postoperatorio		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
Bajo riesgo	61	157	218	17	46	63
Riesgo indeterminado	16	43	59	5	35	40
Riesgo alto	15	80	95	70	199	269
Total	92	280	372	92	280	372

6.3.NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Se realizó la determinación del NFS en los sujetos estudiados, previo a la cirugía bariátrica y posterior al año. En la tabla 8 se muestra la categorización de los resultados según la clasificación de riesgo de fibrosis hepática. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos momentos de determinación, siendo que hay una reversión de la puntuación del riesgo en los pacientes postbariátricos. La media en la puntuación prequirúrgica en hombres fue de 0.07 y -0.57 en mujeres, mientras que al año de la cirugía fue de -0.66 en hombres y -1.21 en mujeres.

Tabla 8 Distribución absoluta y por sexo según la clasificación del NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico en los sujetos investigados.

CLASIFICACIÓN	Preoperatorio			Postoperatorio		
	Masculino	Femenino	Total	Masculino	Femenino	Total
Bajo riesgo	17	91	108	23	116	139
Riesgo indeterminado	51	125	176	51	134	185
Riesgo alto	24	64	87	18	30	48
Total	92	280	372	92	280	372

Las figuras 5 y 6 muestran los datos agrupados en categorías de riesgo según la puntuación del NFS. La intervención quirúrgica generó un aumento en la categoría de bajo riesgo y una disminución en el número de sujetos localizados en riesgo alto.

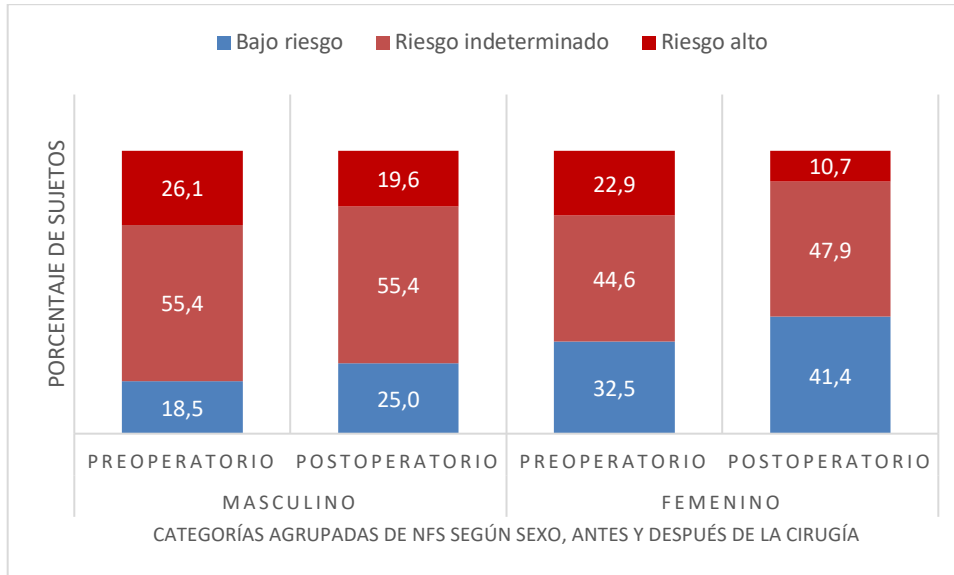


Figura 5 NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico por categoría de riesgo según período operatorio.

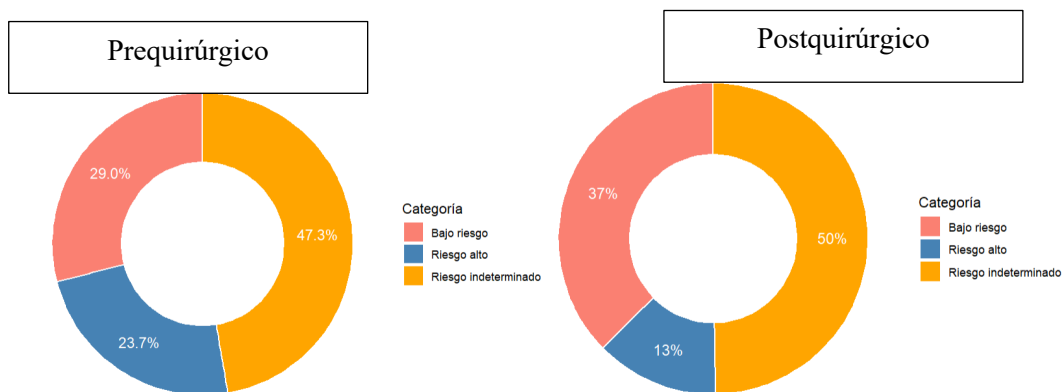


Figura 6 Distribución porcentual según clasificación del NAFLD Fibrosis Score (NFS) prequirúrgico y al año del procedimiento bariátrico.

6.4. Correlaciones entre la pérdida de peso y el Índice de Ritis en el cambio del NFS.

A partir del coeficiente rho de Spearman se graficó la correlación entre la pérdida de peso, el índice de Ritis versus el cambio en el NFS. En la figura 5 se grafica la asociación entre el cambio en el peso y el cambio en el NFS. Se encontró que la pérdida de peso tiene una correlación medianamente débil y positiva con la disminución en el NFS ($\rho = 0.35$), bajo una probabilidad asociada de 0.0001, por lo que en efecto hay una relación causal. El porcentaje de la variabilidad de los datos que se explica por la asociación entre las dos variables es de un 12%.

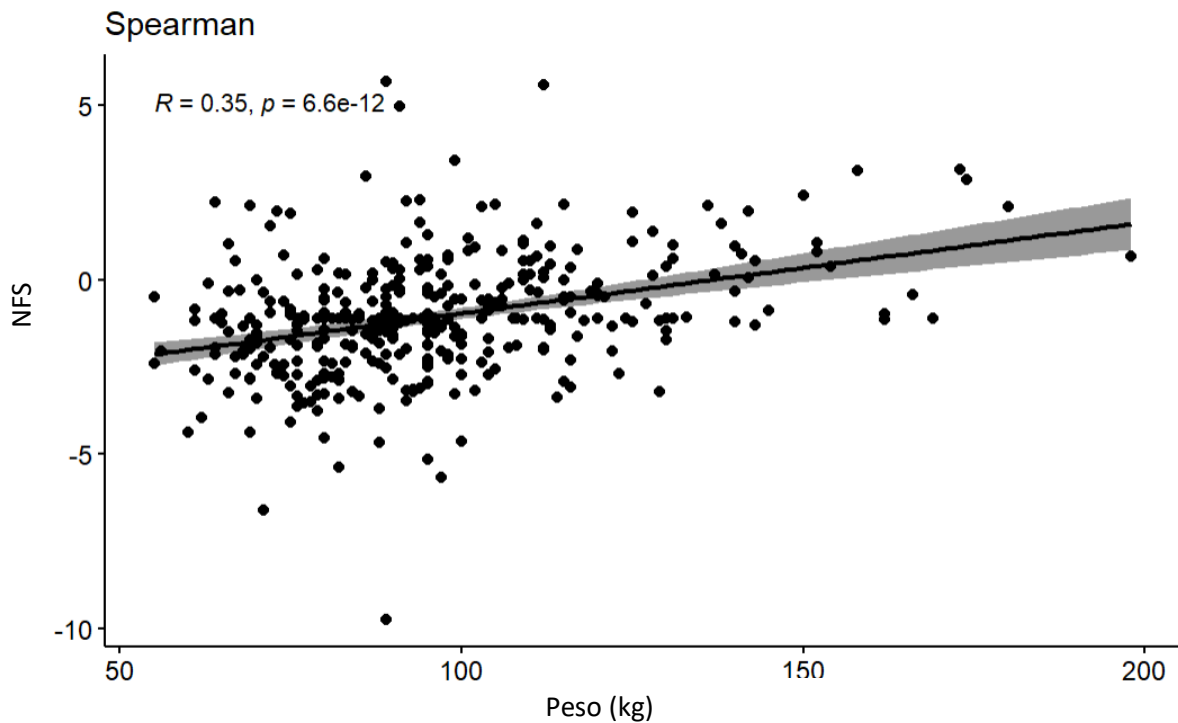


Figura 7 Coeficiente de correlación de Spearman para la pérdida de peso y el cambio en el NFS.

Al determinar la asociación entre el cambio en el índice de Ritis y el cambio en el NFS, en la figura 6 se muestra el coeficiente de Spearman para estas dos variables con una correlación débil y positiva ($\rho = 0.26$), donde el porcentaje de la variabilidad de los datos entre las dos variables es de un 7 %.

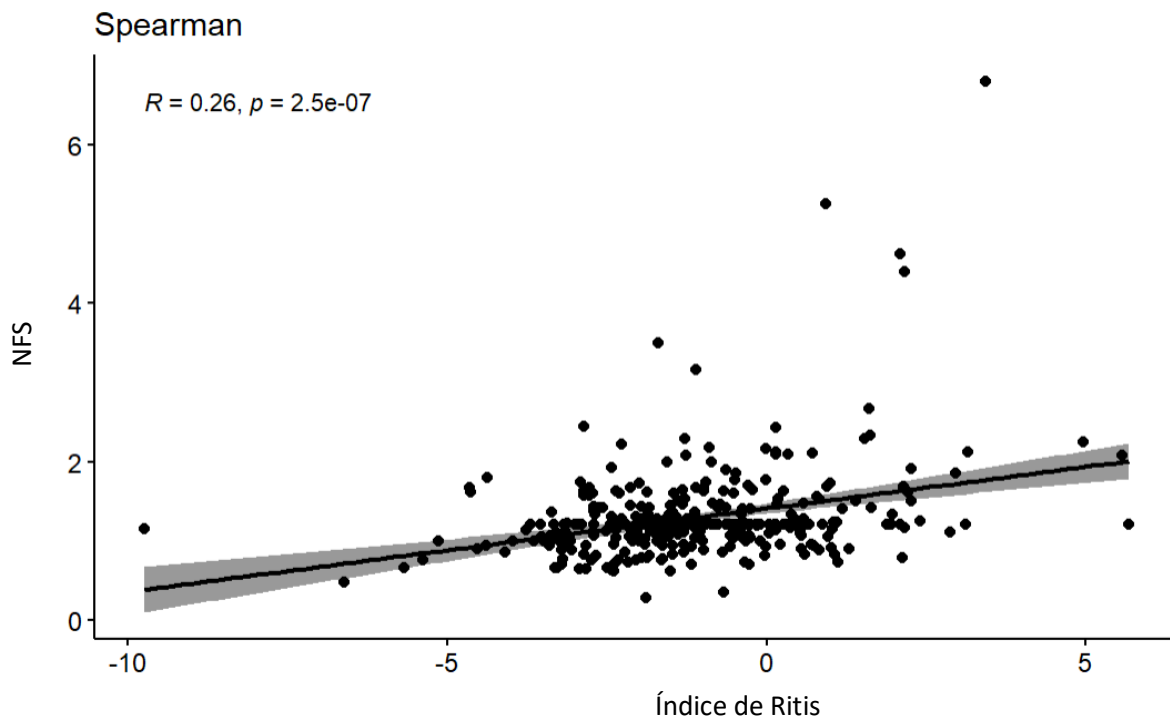


Figura 8 Coeficiente de correlación de Spearman entre el Índice de Ritis y el cambio en el NFS

7. Discusión

El objetivo de esta investigación fue determinar las adaptaciones metabólicas que desarrollan las personas obesas con NAFLD luego de ser sometidas a una cirugía bariátrica. Para ello, antes y al menos un año después de la cirugía se realizó una caracterización de las medidas antropométricas, de los perfiles: hematológico, lipídico, hepático y de coagulación; además se estimaron los valores de NAFLD *Fibrosis Score* e Índice de Ritis.

Dado el vínculo estrecho entre la obesidad y la NAFLD, la alta prevalencia de Síndrome Metabólico en el mundo occidental, y el establecimiento de la cirugía bariátrica como tratamiento a largo plazo para esas patologías, resulta de alta importancia estudiar los cambios metabólicos postbariátricos en la población costarricense. Se estima que más del 90 % de adultos con obesidad severa asocian NAFLD. Esa condición altera la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos y la secreción de adipoquinas y mioquinas. (12).

Se ha documentado que los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica tienen un riesgo reducido de mortalidad por cualquier causa comparados con obesos no operados. (75). En el estudio desarrollado por Elsaid y colaboradores (2022), se analizó la asociación entre la cirugía bariátrica y eventos cardiovasculares en adultos con obesidad severa y NAFLD. Incluyeron 86.964 adultos, de los cuales, 30.300 habían sido sometidos a procedimientos bariátricos. Al cabo de 10 años de seguimiento, el riesgo de un evento cardiovascular primario (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva) se redujo en un 47% y el secundario (angina, trombosis, aterosclerosis, isquemia cerebral) en un 50 % en el grupo de pacientes postbariátricos (76).

En la muestra analizada, la mayoría de los procedimientos bariátricos efectuados fue la manga gástrica. La predilección por este tipo de cirugía es palpable en otras latitudes. En Norteamérica, la manga gástrica representa el 61 % de los procedimientos bariátricos realizados anualmente, seguido por el bypass gástrico en el 17 % de los casos. Aunque el segundo se asocia con mejor control del peso y de la glicemia, la manga gástrica presenta un menor número de reoperaciones y complicaciones a mediano plazo. Para este procedimiento, la reganancia de peso se observa a partir del segundo año posquirúrgico,

pero sólo el 12,5 % de los pacientes recuperan su peso prequirúrgico, luego de 5 años. (75).

En este estudio, los pacientes perdieron en promedio 33 kg luego de la cirugía bariátrica. Ello condicionó que el porcentaje de obesidad mórbida pasara de 85 % de las personas a sólo el 26 % en el período postquirúrgico. La cirugía bariátrica en general, supera a cualquier otro método no quirúrgico en la pérdida de peso a largo plazo. Aunque la pérdida de peso varía con el tipo de procedimiento, aún se debate cuál es el procedimiento más efectivo.

El estudio PCORnet BSC comparó la pérdida de peso entre más de 60.000 pacientes a quienes se les realizó manga gástrica o bypass gástrico; luego de 5 años, las personas sometidas a bypass gástrico reportaron una pérdida de peso del 25.5 % contra el 18.8 % reportado por pacientes con manga gástrica. (77)

Aunque no fue uno de los hallazgos de este estudio, sí está documentado un incremento en el peso corporal luego del primer año postquirúrgico. En ese sentido, la reganancia de peso postbariátrica es uno de los principales retos, porque genera el regreso de las comorbilidades asociadas a la obesidad y disminuye la calidad de vida de los pacientes.

La deformidad del contorno corporal asociada a pérdidas masivas de peso podría conducir a una severa alteración de la imagen corporal, episodios de depresión y pérdida de motivación para continuar un régimen de alimentación y actividad física adecuados. Athanasiadis y colaboradores (2021) efectuaron un metaanálisis para determinar los factores implicados en dicha complicación. Dentro de los factores anatómicos, un diámetro de la estoma gastroyeyunal mayor a 25 mm o un volumen gástrico mayor a 252.7 mL se asociaron con reganancia de peso. Con respecto a factores hormonales, mediciones en ayunas de leptina, Ghrelina y GLP-1 no evidenciaron diferencias significativas en pacientes con aumento de peso postbariátrico. Con respecto a la actividad física, se encontró que actividad física menor a 3 veces por semana se asoció con reganancia de peso. Finalmente, se evidenció que la prevalencia e incidencia de reganancia de peso se incrementa con el tiempo. (78)

En el estudio efectuado por Azagury y colaboradores, se comparó el comportamiento del peso corporal respecto al seguimiento posoperatorio de pacientes

sometidos a bypass gástrico, manga gástrica y banda gástrica ajustable. Se estableció como falla de tratamiento la pérdida del exceso de peso fuese menor al 25 %. Dentro de sus hallazgos, encontraron variabilidad en la pérdida de peso alcanzada por los 3 procedimientos; y con respecto a la manga gástrica, cada año postquirúrgico se duplicó el riesgo de falla del tratamiento hasta alcanzar a un 25 % de los pacientes a los tres años. Sin embargo, se recalca que, aunque la pérdida de peso era un resultado importante, la resolución de comorbilidades como la diabetes hacen que el peso no sea el único factor de impacto en la toma de decisiones. (79)

Con respecto a las comorbilidades investigadas, el diagnóstico de hipertensión arterial estuvo presente en el 58 % de los participantes. A pesar de que recibían tratamiento antihipertensivo, las mediciones de presión arterial prequirúrgicas reflejaron que el 25 % de los participantes mantenían cifras tensionales catalogadas como hipertensión y el 59 % como prehipertensión.

Luego de la cirugía, el 46 % de la muestra alcanzó cifras tensionales óptimas y sólo 9 % de las personas mantuvieron presiones arteriales altas. Estos hallazgos concuerdan con lo observado por Arterburn y colaboradores (2020) en su revisión sistémica, pues encontraron que la tasa de remisión de la hipertensión arterial en pacientes bariátricos hipertensos ronda entre el 43 y el 83 % al año de la cirugía, por encima de tratamiento médicos o cambios en el estilo de vida. Cabe destacar que estos autores notaron recurrencia y reinicio de tratamiento antihipertensivos a los 10 años de seguimiento, que parece estar relacionado tanto con el envejecimiento como con la reganancia de peso (75).

Por otro lado, en la evaluación preoperatoria se encontraron glicemias en ayunas mayores a 110mg/dL en el 54 % de las personas, aunque el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 estaba presente sólo en el 36 % de los pacientes. En la medición postoperatoria, el porcentaje de pacientes en normoglicemia alcanzó el 89 % de la muestra. Ello concuerda con estudios que han buscado el impacto de los procedimientos bariátricos en la remisión de diabetes tipo 2 que se define a partir de hemoglobinas glicadas menores a 6.0-6.5 % sin el uso de medicación hipoglicemiante (80). Se ha

documentado que la cirugía bariátrica logra disminuir el porcentaje de glicosilación de la hemoglobina en 1.8 a 3.5 %, comparado con reducciones de 0.4 a 1.5 % al utilizar sólo el tratamiento médico. Este hallazgo también se ha asociado con una reducción en el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos (75)

Los efectos sostenidos en la pérdida de peso y el control metabólico observados luego de procedimientos bariátricos están vinculados con la remodelación que estos generan en el eje intestino-cerebro-hígado. El incremento en la secreción de hormonas de origen intestinal como el GLP-1, GIP, oxintomodulina, péptido YY y la Ghrelina podrían ser los efectores, dado su influencia en la producción endógena de insulina, en el incremento del gasto energético, en la reducción del vaciamiento gástrico y en el incremento en la saciedad (81).

Los niveles de triglicéridos presentaron una disminución drástica en la evaluación postoperatoria. Este hallazgo se repite en otros estudios, como el desarrollado por Zaki y colaboradores (2021), donde analizaron los perfiles lipídicos de 163 pacientes sometidos a manga gástrica y encontraron una disminución del 29 % en los niveles posquirúrgicos de triglicéridos comparados con el basal preoperatorio. La disminución de triglicéridos se ha relacionado con mayor actividad de la vía PPAR- alfa (82).

En la muestra analizada hay un incremento significativo de HDLc, tanto en hombres como en mujeres, luego de la cirugía bariátrica. Genua y colaboradores (2020) analizaron los cambios en la concentración sérica de HDLc en 185 pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Si bien, en los primeros 3 meses notaron una disminución, posteriormente se incrementó la concentración hasta obtener la mayor elevación a los 2 años postquirúrgicos, con un aumento del 26 % sobre el valor inicial, hallazgos más pronunciados en pacientes sometidos a manga gástrica. Se ha postulado que, al excluirse el duodeno y parte del yeyuno en el bypass gástrico, donde ocurre la síntesis de APoA1, y al incrementarse la concentración sérica de ácidos biliares, se disminuye la concentración de HDLc.

En contraposición, en la manga gástrica se acelera la síntesis de ApoA1, se sobreexpresa el PPAR alfa y se reduce los niveles de ghrelina, efectos que en conjunto elevan las concentraciones de HDLc. Concluyen que la cirugía bariátrica es el método

más efectivo para incrementar los niveles de HDLc y que ello puede explicar en parte los efectos cardioprotectores y la disminución en la mortalidad observada en pacientes postbariátricos (83).

En las determinaciones de LDLc se observa una discreta elevación postquirúrgica, sin significancia estadística. El protocolo BASALTO plantea que la disminución en los niveles de LDLc está vinculada con el mecanismo malabsortivo que resulta del bypass gástrico y en menor grado a cambios en el metabolismo de los ácidos biliares (84). Dado que la mayor parte de los pacientes en el presente estudio fueron sometidos a un procedimiento restrictivo, la contribución de la malabsorción no es un factor de peso en estos pacientes.

Con respecto al colesterol total, el incremento observado en las determinaciones postoperatorias podría estar vinculado con el incremento concomitante observado en el HDLc, pues los cambios en el LDLc no son significativos y los niveles de triglicéridos tienden hacia la disminución. Abellán y colaboradores (2021) evaluaron el perfil lipídico después de cirugía bariátrica. Luego de analizar 95 sujetos sometidos a manga gástrica o bypass gástrico, encontraron una disminución en los parámetros de colesterol total, LDLc, triglicéridos y un aumento en los niveles de HDLc, siendo que dichos efectos eran más pronunciados en pacientes sometidos a bypass gástrico y el impacto de la Manga gástrica estuvo más relacionada con cambios en el HDLc y en los triglicéridos, hechos que concuerdan con el presente estudio. (85)

Función hepática

Las transaminasas mostraron una disminución significativa luego del procedimiento bariátrico. Esta disminución puede estar reflejando la regresión en la inflamación hepática y una menor destrucción de hepatocitos. Además, la disminución sérica en la GGT puede vincularse con una disminución en la presión intracanalicular. Tanto la bilirrubina total como la bilirrubina directa mostraron un incremento significativo luego del primer año desde la cirugía, pero el promedio incremental fue menor a 1mg/dL. Aumentos postquirúrgicos en los niveles séricos de bilirrubinas mayores a 6mg/dL han sido asociados con descompensación hepática, sobre todo si se asocian con alteraciones en las enzimas canaliculares e inflamación portal (86).

Un estudio israelí, que incluyó 1335 pacientes sometidos a cirugía bariátrica, también observó una disminución en la AST y en la ALT en el período postbariátrico, pero esa observación no correlacionó con los cambios en el IMC, pues los pacientes que ganaron peso mantuvieron bajos niveles en esas dos enzimas. Como mecanismos para explicar la disminución en las transaminasas independiente de la pérdida de peso, en dicho estudio se propone el incremento en los ácidos biliares circulantes encontrado en pacientes postbariátricos asociados a cambios en la microbiota intestinal y el incremento en la señalización de PPAR-alfa. (87)

Por otro lado, se encontraron elevaciones no significativas en la concentración de la fosfatasa alcalina. En razón de que la determinación sérica de esta enzima no distingue su origen, este cambio podría vincularse en el contexto de la cirugía bariátrica, con un incremento en los marcadores de resorción ósea (CTX, PIN, fosfatasa alcalina específica de hueso, osteocalcina) y pérdida de densidad mineral ósea en las caderas, tal como lo describe Mele y colaboradores (2022). Entre los mecanismos que explican esos fenómenos, se ha propuesto cambios en la carga mecánica y la deficiencia de micro y macronutrientes como disminución en la absorción de calcio, la hipovitaminosis D que conducen a una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 63.3v% en pacientes postbariátricos a los 5 años (88).

Los niveles de albúmina se mantuvieron constantes. Al ser la manga gástrica el procedimiento que más se efectuó, la probabilidad de generar un estado de malabsorción es menor, en comparación con el bypass gástrico.

Hemograma, perfil inflamatorio y coagulación

Se encontró una disminución en los niveles de hemoglobina, luego del primer año la cirugía bariátrica. Aunque el promedio postquirúrgico no llega a configurar anemia, sí es bien conocido el riesgo de desarrollar esta enfermedad luego de procedimientos bariátricos, en asociación con deficiencias de hierro e hipovitaminosis. (89) Esa disminución podría también explicarse en forma parcial por la disminución en la expresión de eritropoyetina en pacientes postbariátricos, al disminuir los episodios de hipoxia vinculados con la presencia de apnea obstructiva del sueño.

Menser y colaboradores (2020) efectuaron un estudio retrospectivo sobre pruebas de laboratorio (cobre, ferritina, folato, capacidad de unión al hierro, vitamina A, vitamina B1, vitamina B12, vitamina D y Zinc) en 397 pacientes sometidos a procedimientos bariátricos. Las deficiencias nutricionales prequirúrgicas fueron predictivas de deficiencias nutricionales luego de la cirugía bariátrica, pero la mayoría de los estudios rutinarios (tomando en consideración que las Guías de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica recomiendan pruebas sanguíneas cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo año postquirúrgico) resultaron normales a través del tiempo, por lo que concluyeron que las pruebas de laboratorio de niveles séricos de vitaminas y minerales traza en pacientes postbariátricos pueden resultar redundantes y con poco valor clínico (90).

Los pacientes con obesidad mórbida y NAFLD tiene un estado inflamatorio crónico; con importante actividad del sistema retículo endotelial. Posterior a la pérdida de peso y en relación con las modificaciones metabólicas surgidas de la cirugía bariátrica, en este estudio se observa una reducción estadísticamente significativa postquirúrgica en algunos marcadores inflamatorios como el conteo de leucocitos, los niveles de deshidrogenasa láctica y las plaquetas, marcadores de respuesta inflamatoria sistémica, lo que sugiere una mejoría del estado proinflamatorio sistémico de los individuos operados.

Aunque no se evidenciaron cambios significativos en INR, el TPT aumentó en forma significativa en el control postquirúrgico, pero conservándose en el rango de normalidad. Farraj y colaboradores (2021) investigaron el cambio en el perfil de coagulación con tromboelastografía, en 67 pacientes sometidos a procedimientos bariátricos. Encontraron que el perfil de coagulación mejoró en una correlación lineal con la pérdida de peso después de la cirugía, posiblemente por una disminución en la actividad del Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1), del factor tisular procoagulante y mejoría en la actividad fibrinolítica.

Además, encontraron un cambio prominente en la función plaquetaria al evaluar la estabilización en la formación del coágulo. Los autores concluyen que la mejoría en el perfil de coagulación podría ser uno de los factores vinculados con la disminución el riesgo cardioembólico y la morbimortalidad en los pacientes postbariátricos. (91)

NAFLD Fibrosis Score e Índice de Ritis

Los pacientes obesos portadores de NAFLD que se someten a un procedimiento bariátrico y pierden al menos 10 % de su peso corporal presentan una disminución sustancial en la esteatosis hepática y regresión de la fibrosis (40).

La puntuación de fibrosis en NAFLD (NFS) mostró una reducción estadísticamente significativa al año postquirúrgico. En la estratificación del riesgo, previo a la cirugía, el 23.38 % de los pacientes mostraban un valor mayor a 0.67 que les confiere un riesgo alto de fibrosis hepática. En la evaluación postoperatoria, el porcentaje de pacientes en esta condición bajó al 12.90 %, mientras que los portadores de NFS de bajo riesgo (menor a -1.45) alcanzó el 37.37 % de la muestra. Esos hallazgos concuerdan con diversos estudios alrededor del mundo. En un estudio retrospectivo de 192 pacientes de origen asiático, portadores de obesidad y NAFLD, se analizó el cambio en el NFS luego del procedimiento bariátrico. La mayoría de los pacientes eran mujeres (63 %) con un IMC promedio prequirúrgico de 41.6 kg/m². El NFS prequirúrgico promedio fue de -1,27. En la evaluación del año posquirúrgico, el IMC promedio disminuyó a 31.6 kg/m² y el NFS pasó a -1.56. Los autores encontraron correlación significativa entre la pérdida de peso y el cambio en el NFS. Concluyeron que el grado de pérdida de peso predijo la magnitud de mejoría en el NFS (92).

En un metaanálisis conducido por Zhou y colaboradores, se incluyó 37 estudios y 3751 pacientes, se evaluó los efectos de la cirugía bariátrica en la enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad. Se encontró que la cirugía bariátrica mejoró o resolvió la fibrosis hepática en el 25 % de los pacientes; además, se demostró una reducción en los niveles de AST y ALT (93).

En un estudio noruego de 220 pacientes a quienes se les realizó bypass gástrico, se encontró un cambio significativo en los valores del NFS hacia categorías de bajo riesgo de fibrosis en el seguimiento a lo largo de 11 años luego de la cirugía, aunque solo se observó una correlación débil entre la disminución del NFS y la pérdida de peso (94).

Con respecto al Índice de Ritis, en ambos sexos se encontró un incremento significativo en la determinación postoperatoria. Siendo que en la mayoría de los pacientes

se encontró una disminución en los niveles séricos de ambas transaminasas, una mayor reducción en los valores de ALT que condicionan el aumento en el Índice de Ritis, podría estar reflejando la resolución de los componentes del síndrome metabólico que se asocian con ALT elevada (45).

La correlación encontrada entre la pérdida de peso y el cambio en el NFS en este estudio concuerda con lo descrito en párrafos previos y es esperable pues el IMC es uno de los determinantes en la puntuación. La misma correlación se encontró con el Índice de Ritis. Tanto el peso como la relación entre las transaminasas son factores que determinan el grado de inflamación hepática.

8. Conclusiones

La cirugía bariátrica es un método efectivo para la reducción de peso en pacientes obesos con NAFLD. La modificación antropométrica alcanza una pérdida promedio de 33 kilogramos a los 12 meses de seguimiento postoperatorio.

El control de la presión arterial sistémica en los pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente mediante cirugía bariátrica presenta una considerable mejoría en las cifras tensionales, lográndose un control óptimo en el 46 % de la población estudiada.

El control de la glicemia en ayunas es una de las adaptaciones metabólicas más significativas que se relacionan a una mejoría de la resistencia a la insulina de los pacientes obesos con NAFLD sometidos a cirugía bariátrica, siendo que al año de la cirugía bariátrica el 89 % de los sujetos alcanzó el estado de normoglicemia al ayuno.

La función hepática de los pacientes obesos con NAFLD sometidos a cirugía bariátrica, presenta una significativa disminución de los niveles de las transaminasas y de la gamaglutamiltransferasa, lo que sugiere una mejoría de la esteatohepatitis presente en el estado preoperatorio.

Aunque el Índice de Ritis se incrementó en forma significativa, cuando este factor es analizado en conjunto con otros predictores de lesión hepática para determinar el NFS, el efecto final observado es una disminución en el riesgo de fibrosis hepática en los pacientes postbariátricos. Por lo tanto, el Índice de Ritis, en forma aislada, no es un parámetro adecuado para evaluar la progresión de fibrosis hepática en personas postbariátricas con NAFLD.

La reducción postbariátrica en las determinaciones séricas comparativas de leucograma, deshidrogenasa láctica y plaquetas, pueden estar reflejando la mejoría en el estado proinflamatorio de los individuos obesos con NAFLD. Sin embargo; otro tipo de mediciones como la Proteína C Reactiva Ultrasensible, el índice de resistencia a la insulina HOMA, IL-6, TNF- α , haptoglobinas, podría arrojar información más específica al respecto.

Los efectos de la manga gástrica en la reducción de triglicéridos y en el aumento del HDLc evidenciado en este trabajo, se repite en otras publicaciones. Esos efectos deben ser analizados en futuros estudios para correlacionarlos con la disminución del riesgo cardiovascular descrito en pacientes postbariátricos.

La cirugía bariátrica genera una reducción en el riesgo de fibrosis hepática predicho por el NFS y a una mejoría en la mayoría de los parámetros metabólicos estudiados, por lo que debe considerarse como un posible tratamiento para el manejo de NAFLD en pacientes obesos.

La terminología: Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD), puede ser útil en futuras investigaciones donde se estudie el NAFLD como parte del Síndrome metabólico.

9. Referencias

1. Klebanoff M, Corey K, Chhatwal J, Kaplan L, Chung R, Hur C. Bariatric Surgery for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Clinical and Cost-Effectiveness Analysis. *Hepatology*. 2017; 65(4): p. 1156-1164.
2. Hai C, Med M, Ed F, Al-Kalifah N, Ser K, Lee Y, et al. Long-term effect of bariatric surgery on resolution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): An external validation and application of a clinical NASH score. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018; 14: p. 1600-1606.
3. Lassailly G, Caiazzo R, Boub D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149: p. 379-388.
4. Shouhed D, Steggerda J, Burch M, Nouredin M. The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 9: p. 797-811.
5. Mindrone G, Panunzi S, De Gaetano A. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366: p. 1577-1585.
6. Luo R, Suzuki T, Hooker J, Covarrubias Y, Schelein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surgical Endoscopy*. 2018; 32: p. 1675-1682.
7. Fakhry T, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo J, Murr M. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019; 15: p. 502-511.

8. Cazzo E, Pareja J, Adami E. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2017; 135(3): p. 277-295.
9. Klebanoff M, Corey K, Samur S, Choi J, Kaplan L, Chhatwal J, et al. Cost-effectiveness analysis of bariatric surgery for patients with nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *JAMA Network Open: Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 2(2): p. 1-12.
10. Lazaridis N, Tsochatzis E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 11(4): p. 357-369.
11. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter A, Kengnott H, et al. Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up. *Obesity Surgery*. 2018; 28: p. 1342-1350.
12. NtandjaWandji L, Baud G, Lassailly G. Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique? *La Presse Médicale*. 2019;: p. 1-5.
13. Eilenberg M, Langer M, Beer A, Trauner M, Prager G, Staufer K. Significant Liver-Related Morbidity after bariatric surgery and its reversal- a case series. *Obesity Surgery*. 2018; 28: p. 812-819.
14. Hannah W, Harrison S. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*. 2016;: p. 339-350.
15. St George A, Bauman A, Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50(1): p. 68-76.

16. Uehara D, Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Tojima H, Yamazaki Y, et al. Long-term results of bariatric surgery for non-alcoholic fatty liver disease/Non-alcoholic steatohepatitis treatment in morbidly obese Japanese patients. *Obesity Surgery*. 2019; 29: p. 1195-1201.
17. Vespasiani-Gentilucci U, Vorini F, Carotti S, De Vincentis A, Galati G, Gallo P, et al. Hepatic complications of bariatric surgery: the reverse side of the coin. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2017; 80: p. 505-513.
18. Prakash G, Drenick E, Wexler H, Delucia L, Finegold S. Intestinal microflora settlement in patients with jejunoileal Bypass for morbid Obesity. *Obesity Surgery*. 1993; 3: p. 293-245.
19. Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M, Svegliati-Baroni G. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Transplantation*. 2019; 103: p. 28-38.
20. Berzigotti A, Saran U, Dufour J. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016; 63: p. 1026-1040.
21. von Schönfels W, Beckmann J, 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). *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018; 14: p. 1607-1617.
22. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, Poitou C, Oppert J, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Hepatology*. 2017; 66: p. 1688-1696.
23. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *Journal of Clinical Investigation*. 2015; 125: p. 1790-1802.

24. Adolph T, F G, Mayr L, Grander C, Enrich B, Moschen A, et al. Weight loss induced by bariatric surgery restricts hepatic GDF15 expression. *Journal of Obesity*. 2018;; p. 1-6.
25. Johsen H, Lin S, Kuffner T. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-B superfamily cytoquin MIC-1. *Nature Medicine*. 2007; 13(11): p. 1333-1340.
26. Jirapinyo P, Thompson C. Treatment of NASH with gastric bypass. *Current Gastrointestinal Reports*. 2018; 20(49): p. 1-10.
27. Brunt M, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94(9): p. 2467-2474.
28. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings O. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6): p. 1313-1321.
29. Bedossa P, Poitou CVN, J B, Basdevant A, Paradis V. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012; 56(5): p. 1751-1759.
30. Sinclair P, Brennan D, le Roux C. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Nature*. 2018; 15: p. 606-624.
31. Brunner K, Henneberg C, Wilechansky R, Long M. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. *Current Obesity Reports*. 2019; 8: p. 220-228.
32. Cai A, Maringa L, Hauuck T, Boos A, Schmitz M, Arkudas A, et al. Body contouring surgery improves physical activity in patients after massive weight loss- a Retrospective Study. *Obesity Surgery*. 2020; 30: p. 146-153.

33. Arias P, Domeniconi E, García M, Esquivel C, Martínez F, Foscarini J. Micronutrient deficiencies after Roux-en-Y Bypass: long-term results. *Obesity Surgery*. 2020; 30: p. 169-173.
34. Zarshenas N, Tapsell L, Naele E, Batterham M, Talbot M. The relationship between bariatric surgery and diet quality: a Systematic Review. *Obesity Surgery*. 2020; 30(5): p. 1768-1792.
35. Farias G, Dal Molin B, Boritza K, Cravo S, Vilela R, Dâmaso A. Impact of weight loss on inflammation state and endothelial markers among individuals with extreme obesity after gastric Bypass surgery: a 2-year Follow-up Study. *Obesity Surgery*. 2020; 30(5): p. 1881-1890.
36. Koball A, Ames G, Goetze R, Grothe K. Bariatric surgery as a treatment for food addiction? A review of the literature. *Current Addiction Reports*. 2020; 7: p. 1-8.
37. Browning M, Pessoa B, Kloraki J, Campos G. Changes in bili acid metabolism, transport, and signaling as central drivers for metabolic improvements after bariatric surgery. *Current Obesity Reports*. 2019; 8: p. 175-184.
38. Suzuki A, Diehl A. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annual Reviews of Medicine*. 2017; 68: p. 85-98.
39. Verdelho M, Diehl A. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016; 150: p. 1769-1777.
40. Mathews S, Kumar R, Shukla A. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2018; 25: p. 315-320.

41. Kazankov K, Jorgensen S, Thomsen K, Moller H, Vilstrup H, George J, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 16(3): p. 145-159.
42. Hui S, Wong S, Ai Q, Yeung D, Ng E, Chu W. Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: Evaluation with MRI. *European Radiology*. 2019; 29: p. 849-856.
43. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)- current treatment recommendations and future developments. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2019; 57: p. 508-517.
44. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(42): p. 15539-15548.
45. Wattacheril J, Issa D, Sanyal A. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Hepatic Fibrosis: Emerging Therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2018; 58: p. 649-662.
46. Kanwar P, Kowdley K. The metabolic syndrome and its influence on Nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics of Liver Disease*. 2016; 20(2): p. 225-243.
47. Gitto S, Marra F, De Maria N, Bihl F, Villa E, Andreone P, et al. Nonalcoholic steatohepatitis before and after liver transplant: keeping up with the times. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 13(2): p. 173-178.
48. Diehl A, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 377: p. 2063-2072.

49. Manne V, Handa P, Kowdley K. Pathophysiology of Nonalcoholic fatty liver disease/ Nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018; 22: p. 23-37.
50. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H, Nishiguchi S, Koga M. Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(24): p. 7427-7435.
51. Brown G, Kleiner D. Histopathology of Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2016; 65(8): p. 1080-1086.
52. Tsai E, Lee T. Diagnosis and evaluation of Nonalcoholic fatty liver disease/ Nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography. *Clinics in Liver Disease*. 2018; 22: p. 73-92.
53. Younossi Z, Henry L, Bush H, Mishra A. Clinical and economic burden of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018;; p. 1-10.
54. Wang X, Malhi H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 169(9): p. 65-80.
55. Chen M, Cai J, Yu Y, She Z, Li H. Current and emerging approaches for nonalcoholic steatohepatitis treatment. *Gene Expression The Journal of Liver Research*. 2019; 19: p. 175-185.
56. Hernández-Pérez E, León P, López-Díazguerrero N, Rivera-Cabrera F, Benitez E. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica: patogénesis y tratamiento. *Medwave*. 2016; 16(8).
57. Ranasinghe P, Jayawardena R, Gamage N, Wickramasinghe V, Hills A. The range of non-traditional anthropometric parameters to define obesity and

- obesity-related disease in children: a systemic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; Published online: 14 august 2020: p. 1-12.
58. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of thw North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005; 40(5): p. 533-543.
59. Jensen M, Ryan D, Apovian C, Ard J, Comuzzie A, DOnato K, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. A reporter of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129: p. S102-S138.
60. Sass D, Chang P, Chopra K. Nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Science*. 2005; 50(1): p. 171-180.
61. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Clinical and Experimental*. 2016; 65: p. 1038-1048.
62. Heymsfield S, Wadden T, Longo D. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 379(3): p. 254-266.
63. Arterburn D, Teln D, Kushner R, Courcoulas A. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *Journal of Amrican Medical Association*. 2020 September 1; 324(9): p. 879-887.
64. Artenburn D, Wellman R, Emiliano A. PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss: a PCORnet cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 169(11): p. 741-750.

65. Athanasiadis D, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surgical Endoscopy*. 2021; 35: p. 4069-4084.
66. Faramia J, Ostinelli G, Drolet-Labelle V, Picard F, Tchernof A. Metabolic adaptations after bariatric surgery: adipokines, myokines and hepatokines. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020; 52: p. 67-74.
67. Ferraz-Bannitz R, Kashyap S, Patti M. Bariatric surgery: It's Not just Incretins! *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022; 107(2): p. e883-e885.
68. Montana L, Colas P, Valverde A, Carandina S. Alterations of digestive motility after bariatric surgery. *Journal of Visceral Surgery*. 2022; 159: p. S28-S34.
69. Azagury D, Mokhtari T, García L, Rosas U, Garg T, Rivas H, et al. Heterogeneity of weight loss after gastric bypass, sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding. *Surgery*. 2019; 165: p. 565-570.
70. Mellinger J, Shedden K, Winder S, Fernández A, Lee B, Waljee J, et al. Bariatric surgery and the risk of alcohol-related cirrhosis and alcohol misuse. *Liver International*. 2020; 41: p. 1012-1019.
71. Smith E, Matre K, Johnsen G, Lihaug D, Kulseng B, Hyldmo A, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on Non-Alcoholic fatty Liver Disease Fibrosis assessed by FIB-4 and NFS Scores- An 11.6-year follow-up Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 4910(11): p. 1-13.
72. Rosen C, Ingelfinger J. Bariatric surgery and restoration of insulin sensitivity- It's weight loss. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383(8): p. 777-778.

73. Elsaid M, Li Y, Bridges J, Brock G, Minacapelli C, Rustgi V. Association of bariatric surgery with cardiovascular outcomes in adults with severe obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Network Open*. 2022; 5(10): p. 1-16.
74. Zhou H, Luo P, Li P, Wang G, Yi X, Fu Z, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*. 2022; 32: p. 1872-1883.
75. Bai J, Jia Z, Chen Y, Li Y, Zheng S, Duan Z. Bariatric surgery is effective and safe for obese patients with compensated cirrhosis: a systematic review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*. 2022; 46: p. 1122-1133.
76. Wei L, Li M, Zeng N, Liu Y, Bai R, Zhang N, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic fatty liver disease in individuals with obesity (Base-NAFLD): protocol of a prospective multicenter observational follow-up study. *BMC Surgery*. 2021; 21(298): p. 1-8.
77. Mele C, Caputo M, Ferrero A, Daffara T, Cavigiolo B, Spadaccini D, et al. Bone response to weight loss following bariatric surgery. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13: p. 1-12.
78. Lee Y, Doumouras A, Yu JBK, Banfield L, Gmora S, Anvari IM, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 17: p. 1040-1060.
79. Genua I, Ramos A, Caimari F, Balagué C, Sánchez-Quesada J, Pérez A, et al. Effects of Bariatric Surgery on HDL Cholesterol. *Obesity Surgery*. 2020; 30: p. 1793-1798.

80. Xia Y, Ren M, Yang J, Cai C, Cheng W, Zhou X, et al. Gut microbiome and microbial metabolites in NAFLD and after bariatric surgery: correlation and causality. *Frontiers in Microbiology*. 2022; 10:3389: p. 1-19.
81. Phimister E. Nonalcoholic fatty liver disease, insuline resistance, and ceramides. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 381(19): p. 1866-1869.
82. Argyrakopoulou G, Konstantinidou S, Dalamaga M, Kokkinos A. Nutritional deficiencies before and after bariatric surgery: prevention and treatment. *Current Nutritional Reports*. 2022; 11: p. 95-101.
83. Menser T, Muniz J, Lopez A, Jones S, Kash B, Sherman V, et al. Post-bariatric surgery lab tests: are they excessive and redundant? *Surgical Endoscopy*. 2020; 34: p. 4626-4631.
84. Farraj M, Khoury T, Waksman I, Gedalia U, Bramnik Z, Sbeit W. The role of bariatric surgery in normalization of the coagulation profiles. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2021; 17: p. 548-554.
85. Charleen S, Marc W, Anton K, Hai C. Weight loss after bariatric surgery predicts an improvement in the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score. *Obesity Surgery*. 2019; 29: p. 1295-1300.
86. Benaiges D, Goday A, Flores-Le ROux J, Fitó M, Pozo O, Rodríguez-Morató J, et al. Bariatric surgery and LDL cholesterol (BASALTO) trial study protocol: randomised controlled study evaluationg the effect of gastric bypass versus sleeve gastrectomy on high LDL cholesterol. *British Medical Journal*. 2020; 10(e037712): p. 1-7.
87. Abellán L, Navarro M, González-Costea R, Torregrosa N, Vázquez J. Evaluación del perfil lipídico a medio-largo plazo después de cirugía

- bariárica (bypass gástrico vs gastrectomía vertical). *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2021; 68(6): p. 372-380.
88. Zaki M, Al-Jefri O, Kordi R, Aljohani A, Rizq M, Kasem G, et al. Correlation of bariatric surgery effect on lipid profile among obese patients. *Cureus*. 2021; 13(9): p. e18118.
89. Azulai S, Grinbaum R, Beglaibter N, Eldar S, Rubin M, Carmi S, et al. Bariatric surgery affects plasma levels of alanine aminotransferase independent of weight loss: a registry-based study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(2724): p. 1-12.
90. Johansson K, Svensson P, Söderling J, Peltonen M, Neovius M, Carlsson L. Long-term risk of anaemia after bariatric surgery: results from the Swedish Obese Subjects study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021; 9(8): p. 515-524.
91. deOgburn R, Murillo A, Fernández M. Guinea pigs as models for investigating non-alcoholic fatty liver disease. *Integrative Food, Nutrition and Metabolism*. 2016; 3(3): p. 309-313.
92. Botros M, Sikaris K. The De Ritis Ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013; 34: p. 117-130.
93. Cichoz-Lach H, Celinski K, Prozorow-Krol B, Swatek J, Slomka 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): p. 735-740.
94. Figueiredo C, Rocha D. Impact of Metabolic Surgery on Type-2 Diabetes Remission. *Current diabetes reviews*. 2021; 17(7): p. e121420189129.

95. Berg P, Ulaj A, Broqueville G, Vos M, Delire B, Hainaut P, et al. Liver decompensation after bariatric surgery in the abscesce of cirrhosis. *Obesity surgery*. 2022; 32(4): p. 1227-1235.
96. Entrenas A, Carvajal F, Tubío D, Navarro F, Caballero M, Adán N, et al. Vitamina D y componentes del síndrome metabólico en candidatos a cirugía bariátrica. *Nutrición hospitalaria*. 2016; 33(1): p. 43-46.

1. Anexos

Anexo 1 Aprobación del Comité Ético Científico del Hospital México- CCSS



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS)
 Subárea de Bioética en Investigación
 Teléfono: 2519-3000 ext. 3044
 Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

CECHM-0033-2022
 22 de Julio de 2022

Doctor
 Jovel Bogantes Ledezma
 Investigador Principal
 HOSPITAL MEXICO

Estimado doctor:

**ASUNTO: COMUNICACIÓN APROBACIÓN PROTOCOLO: P-0005-2022CECHM
 ADAPTACIONES METABOLICAS EN PERSONAS PORTADORAS DE
 ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO
 SOMETIDAS A CIRUGIA BARIATRICA EN COSTA RICA**

Tipo de solicitud:	Revisión por primera vez
Número(s) de sesión(es):	11
Fecha(s) sesión(es):	28 de junio 2022
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dr. Wilfredo Gómez Herrera, Dr. Luis Iván García e Ing. Johnny Alfaro
Título de la investigación:	ADAPTACIONES METABOLICAS EN PERSONAS PORTADORAS DE ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO SOMETIDAS A CIRUGIA BARIATRICA EN COSTA RICA
Número protocolo CCSS:	P-CEC-HM-0005-2022
Nombre del investigador principal:	Dr. Jovel Bogantes Ledezma
Nombre de los Sub-investigadores:	NA
Nombre del patrocinador:	N/A
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	N/A



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS)
 Subárea de Bioética en Investigación
 Teléfono: 2519-3000 ext. 3044
 Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Nombre del CRO (si aplica):	N/A
Nombre del coordinador (si aplica):	N/A
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	N/A
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	HOSPITAL MEXICO
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	
Duración de la investigación (en meses):	12 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 1.0 -
Versión del consentimiento informado revisado (si aplica):	N/A solicitó exención del Consentimiento informado
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	N/A
Versión de la Hoja de recolección de datos	NA
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	N/A
Resolución del comité	Aprobado Fecha de la resolución: 28 de junio de 2022. No. de sesión: 011-2022.

Estimado dr. Jovel Bogantes , reciba un cordial saludo El Comité Ético Científico Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social, en la Sesión Ordinaria No. 011-2022 del 28 de junio de 2022, conoció: el protocolo denominado **ADAPTACIONES METABOLICAS EN PERSONAS PORTADORAS DE ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO SOMETIDAS A CIRUGIA BARIATRICA EN COSTA RICA** ”, por lo que se le traslada la resolución tomada mediante el acuerdo que se transcribe a continuación:

ACUERDO. Los miembros del Comité acuerdan por votación unánime **APROBADO ACUERDO FIRME. ARTICULO 3**



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS)
 Subárea de Bioética en Investigación
 Teléfono: 2519-3000 ext. 3044
 Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Las cuentas del CONIS son las siguientes: **CUENTAS BANCARIAS DEL CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (CONIS) PARA EL PAGO DE CANON. PAGO DE CANOON:**

INSTITUCIÓN: Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS)
CÉDULA JURÍDICA N° 3-00-7-691611
ENTIDAD BANCARIA: Banco Nacional de Costa Rica
 Cuenta en colones N° 100012020005217 Cuenta cliente N° 15120210010005219
 Cuenta en dólares N° 100022020003783 Cuenta cliente N° 15120210020003782

Atentamente,

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO HOSPITAL MEXICO

**JOSE DAVID
 BRENES
 GUTIERREZ
 (FIRMA)**

Firmado digitalmente
 por JOSE DAVID BRENES
 GUTIERREZ (FIRMA)
 Fecha: 2022.07.28
 14:38:40 -06'00'



**DR. JOSE DAVID BRENES GUTIERREZ
 CEC-PRESIDENTE CCSS**

CEC-HM- CCSS/

Ci:

Archivo

Anexo 2 Acuerdo de exención de Canon



CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD

San José, Calle 16, avenidas 6 y 8, Edificio Norte, Primer piso

San José, 29 de junio de 2023

CONIS-139-2023

Página 1 de 1

Doctor

Jovel Bogantes Ledezma

Investigador Principal

Estimado señor:

En la sesión ordinaria N° 28 modalidad virtual, por medio de la plataforma Teams, del 28 de junio del 2023, mediante el **ACUERDO N° 6**, se aprueba la solicitud de exención de Canon del protocolo CEC-HM-P-0005-2022 "Adaptaciones Metabólicas en Personas portadoras de Enfermedad por hígado graso no alcohólico sometidas a cirugía bariátrica en Costa Rica". Investigador principal: Jovel Bogantes Ledezma. **VOTACIÓN: APROBADO POR UNANIMIDAD Y EN FIRME.**

Cordialmente,



MSc. Roxana Salazar Cambrero
Presidente suplente a.i.
Consejo Nacional de Investigación en Salud

C. Archivo

*Anexo 3 Carta de revisión filológica del documento***Isaura Murillo Rojas**Licda. Docencia con énfasis en Filología Española ♦ M.Sc. Periodismo y Comunicación Digital
Correo: estilo.correccion@gmail.com ♦ Teléfono: (506)70119907

San José, septiembre de 2023

MRC0343

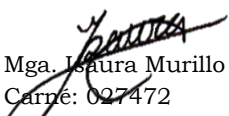
Universidad de Costa Rica
Ciencias Biomédicas
Sistema de Estudios de Posgrado

Señores evaluadores:

Hago constar que he leído y sugerido las correcciones pertinentes en la investigación titulada: “Adaptaciones metabólicas en personas portadoras de enfermedad por hígado graso no alcohólico sometidas a cirugía bariátrica en Costa Rica”, del postulante: Jovel Bogantes Ledezma.

Hechos los cambios recomendados, la propuesta de investigación cumple con los requisitos filológicos de redacción, ortografía y estilo, necesarios para que sea sometida a la consideración del tribunal correspondiente, con el fin de optar por el grado académico de: Maestría Académica en Ciencias Biomédicas con énfasis en Fisiología de Sistemas.

Atentamente,



Mga. Isaura Murillo R.
Carné: 027472
Asociación Costarricense de Filólogos
Colegio de Licenciados y Profesores (COLYPRO)