



TESIS DOCTORAL

Relación de las poblaciones de pre-adipocitos y el infiltrado inmunológico del tejido adiposo con la enfermedad del hígado graso no alcohólico en obesos mórbidos

POR JESÚS GARCÍA RUBIO

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Jesús García Rubio
ISBN: 978-84-1306-184-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/55738>

Dr. Francisco Javier Salmerón Escobar, Catedrático de Digestivo del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada.

Dr. Ángel Carazo Gallego, Investigador de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Certifican que:

La **Tesis Doctoral** que presenta al superior juicio de la Comisión, **Don Jesús García Rubio**, titulada “Relación de las poblaciones de pre-adipocitos y el infiltrado inmunológico del tejido adiposo con la enfermedad del hígado graso no alcohólico en obesos mórbidos”, ha sido realizada bajo nuestra dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado tribunal.

Dr. Francisco Javier Salmerón escobar

Dr. Ángel Carazo Gallego

En Granada a 10 de octubre de 2018

INDICE

1. LA OBESIDAD COMO ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA.....	PAG 7
1.1 CONCEPTO, CUANTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD.....	PAG 8
1.2 PREVALENCIA DE LA OBESIDAD.....	PAG 12
1.3 ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD.....	PAG 15
1.4 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD.....	PAG 21
1.5 EL TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO.....	PAG 33
1.6 LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO ASOCIADO A LA OBESIDAD.....	PAG 63
1.7 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	PAG 84
1.7.1 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.....	PAG 85
1.7.2 PILARES DEL TRATAMIENTO.....	PAG 86
1.7.3 TRATAMIENTO DIETÉTICO.....	PAG 87
1.7.4 PSICOTERAPIA Y MODIFICACIÓN CONDUCTUAL.....	PAG 89
1.7.5 EJERCICIO FÍSICO.....	PAG 92
1.7.6 FARMACOTERAPIA.....	PAG 95

1.7.7	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	PAG 98
1.7.7.1	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	PAG 99
1.7.7.2	TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	PAG 103
1.7.7.2.1	RECUERDO HISTÓRICO.....	PAG 103
1.7.7.2.2	TÉCNICAS QUIRÚRGICAS ACTUALES.....	PAG 112
1.	TÉCNICAS RESTRICTIVAS.....	PAG 116
2.	TÉCNICAS MIXTAS DE PREDOMINIO RESTRICTIVO.....	PAG 124
3.	TÉCNICAS MIXTAS DE PREDOMINIO MALABSORTIVO.....	PAG 130
4.	OTRAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	PAG 132
1.7.7.3	MEJORA DE LAS COMORBILIDADES CON LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	PAG 134
2	FUNDAMENTOS PARA LA HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	PAG 139
2.1	HIPÓTESIS.....	PAG 145
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	PAG 146
3.1	COHORTES DE PACIENTES.....	PAG 146
3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	PAG 148

3.3 MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	PAG 148
3.4 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	PAG 150
3.5 HISTOLOGÍA DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO ADIPOSO.....	PAG 150
3.6 AISLAMIENTO DE LA FRACCIÓN VASCULAR ESTROMAL A PARTIR DE MUESTRAS DE TEJIDO ADIPOSO.....	PAG 151
3.7 TINCIÓN DE ANTICUERPOS Y CITOMETRÍA DE FLUJO.....	PAG 151
3.8 HISTOLOGÍA DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO HEPÁTICO.....	PAG 153
3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	PAG 154
4 RESULTADOS.....	PAG 155
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE CITOMETRÍA DE FLUJO.....	PAG 155
4.2 VARIACIONES EN LAS POBLACIONES CELULARES DEL TEJIDO ADIPOSO EN FUNCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA EHGNA EN OBESOS MÓRBIDOS	PAG 162
4.3 VARIACIONES EN LAS POBLACIONES CELULARES DEL TEJIDO ADIPOSO EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO II EN OBESOS MÓRBIDOS.....	PAG 165
4.4 VARIACIONES EN LAS POBLACIONES CELULARES DEL TEJIDO ADIPOSO EN RELACIÓN A LA PÉRDIDA DE PESO INDUCIDA POR LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.....	PAG 168

4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE PARÁMETROS ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE PESO.....	PAG 173
4.6 COMPOSICIÓN DE LA FRACCIÓN VASCULAR ESTROMAL ENTRE TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y SUBCUTÁNEO.....	PAG 174
5 DISCUSIÓN.....	PAG 176
6 CONCLUSIONES.....	PAG 193
7 ABREVIATURAS.....	PAG 195
8 BIBLIOGRAFÍA.....	PAG 200

1. LA OBESIDAD COMO ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA

Cada vez existe un mayor consenso acerca de que la obesidad se está erigiendo en el problema de salud pública más grave del presente siglo XXI. Etimológicamente, el termino obesidad deriva del verbo latino obedece, que significa devorar, comer completamente.

Es un problema médico que está presente desde la Edad de Piedra como lo reflejan las famosas estatuas femeninas de formas excesivamente redondeadas como la Venus de Willendorf, datada de hace 25.000 años (González-González et al. 2008). Ya en la época romana existía preocupación por la obesidad y sus consecuencias sobre la salud como lo refleja el proverbio latino: “Edere ad vivendum, et non vivere ad edendum” que se traduce: “Come para vivir, y no vivas para comer”.

La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Aunque anteriormente se consideraba un problema confinado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos (OMS 2014).

Pero antes de buscar soluciones, debemos tener muy claro qué entendemos por obesidad.

1.1 CONCEPTO, CUANTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

La definición más extendida hace referencia a un exceso de peso por una acumulación excesiva de adiposidad o masa grasa consecuencia a un balance energético positivo mantenido en el tiempo. En este punto, se han ideado muchos métodos para cuantificar este exceso de tejido adiposo. La precisión y exactitud de estos métodos se correlacionan directamente con su costo e inversamente con su disponibilidad en la clínica (Bray G et al. 2017):

- 1. Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet:** Es una fórmula sencilla que divide el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla expresado en metros:

$$IMC = \frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Talla en metros})^2}$$

Existe controversia en la utilización de este parámetro al no diferenciar el grado de adiposidad de la masa magra (sobrestima el grado de adiposidad en sujetos musculosos), ni tiene en cuenta la corpulencia ósea ni la distribución regional de la grasa, además se han apreciado diferencias poblacionales, por ejemplo, en la población asiática se diagnostican diabetes tipo 2 y patología cardiovascular en sujetos que no cumplen los criterios de sobrepeso u obesidad. A pesar de lo anterior, es el parámetro antropométrico más usado mundialmente para realizar el diagnóstico de obesidad y para establecer una clasificación en distintos grados. Estos grados son:

Clasificación de la Obesidad según el IMC (kg/m²):

- IMC <18,5Bajo Peso.
- IMC ENTRE 18,5 Y 24,9.....Peso Normal.
- IMC ENTRE 25 Y 29,9.....Sobrepeso.
- **IMC ENTRE 30 Y 34,9.....Obesidad Grado I**
- **IMC ENTRE 35 Y 39,9.....Obesidad Grado II**
- **IMC >40.....Obesidad Grado III (Obesidad Mórbida)**

2. Circunferencia o Perímetro de la Cintura y de la Cadera. Índice

Cintura/Cadera: La **Circunferencia de la Cintura** es otro de los parámetros más utilizados para la valoración clínica del paciente obeso, ya que matiza la información que aporta el IMC. La presencia de un exceso de grasa en el abdomen de forma desproporcionada en relación a la distribución del resto de la grasa corporal, se acepta actualmente como factor de riesgo independiente en la aparición de las comorbilidades asociadas a la obesidad (sobre todo por patología cardiovascular) ya que, como veremos más adelante, esta grasa actúa por sí misma como órgano endocrino productor de distintas sustancias que inducen un estado de inflamación crónica responsable del Síndrome Metabólico, sobre todo cuando supera en los varones los 102 cms. y en las mujeres los 88 cms.

El **Índice cintura/cadera** se calcula dividiendo el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera. Podemos hablar de obesidad en el hombre si el índice supera 0.9 y en mujeres si es mayor de 0.85.

Su medición no está ya recomendada por la American Heart Association (AHA) ni por el American College of Cardiology (ACC) pues no ha presentado ninguna ventaja sobre el perímetro abdominal (Jensen M et al. 2013).

La medida del perímetro de la cintura se obtiene en el nivel medio entre los márgenes costales inferiores y las crestas iliacas al final de haber realizado una espiración y la medida del perímetro de la cadera es la mayor circunferencia que se obtiene a nivel de los trocánteres mayores.

Se ha establecido con estas medidas la **Clasificación Morfológica de la Obesidad:**

- a. *Obesidad abdominal, central o superior (androide):* la masa grasa se acumula en región cervical, facies, tronco y abdomen superior. Es la comúnmente denominada “obesidad tipo manzana”. Es más típica de los hombres.
- b. *Obesidad gluteofemoral o periférica (ginoide):* la acumulación de tejido adiposo se produce principalmente en la parte inferior del cuerpo: caderas, región glútea y muslos. También denominada “obesidad tipo pera”. Es más típica de las mujeres.
- c. *Obesidad de distribución homogénea:* el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo.

3. Pliegues Subcutáneos: La medición de los pliegues de grasa cutáneos evalúa la grasa subcutánea, a partir de la cual se puede estimar la masa grasa. Al ser un método barato y no agresivo para el paciente, se usa ampliamente en los estudios epidemiológicos para valorar

composición corporal, y, además, es un parámetro ampliamente utilizado en la valoración clínica del estado nutricional o en situaciones patológicas como la obesidad. Los pliegues se miden con un aparato denominado lipocalibre, que consta de una especie de pinza que aplica una presión constante al pliegue cutáneo escogido y pinzado previamente entre dos dedos del observador. Los pliegues cutáneos más utilizados son:

- a. Pliegue **tricipital**.
- b. Pliegue **bicipital**.
- c. Pliegue **subescapular**.
- d. Pliegue **suprailíaco**.

4. Estudios de Composición Corporal: Dentro de este apartado se citan las técnicas que proporcionan información acerca de la composición corporal al nivel tisular:

- Tomografía Axial Computerizada (TAC).
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN).
- Ecografía.
- Impedanciometría Bioeléctrica.
- Densitometría de doble luz.
- Dilución de ciertos isótopos.

Con estas técnicas se puede determinar la masa grasa, la masa magra, el agua corporal total, e incluso la masa ósea, de una manera bastante precisa. Son técnicas más complejas y caras, por lo que no se usan de forma rutinaria en la evaluación del paciente obeso.

1.2 PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La obesidad es la enfermedad crónica metabólica más prevalente de los países desarrollados y de los que están en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS 2014):

- Desde 1980, la obesidad se ha doblado en todo el mundo.
- En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.
- En 2014, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.
- La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal.
- En 2014, 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos.

La situación en España es un reflejo de lo anteriormente dicho. Más de la mitad de los españoles adultos están por encima de su peso ideal. Según el informe de enfermedades no transmisibles de 2014 de la OMS, en España la prevalencia de la obesidad era del 23'7% (OMS 2014). Según el Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE) la prevalencia de la obesidad en España es del 21.6%, algo similar al del informe de la OMS (Aranceta-Bartrina J et al 2016). Cuando tomamos los datos de la Encuesta Europea de Salud en España del año 2014 un 35'74 % de la población mayor de 18 años tiene sobrepeso, y un 16'91% de la misma es obesa. En total, un alarmante 52'65% de la población española mayor de edad, es decir, más de la mitad de la población de ese rango de edad, está por encima de su IMC ideal (INE 2014).

Con respecto a los niños españoles, los datos no son nada halagüeños. La cifra de niños obesos se ha triplicado en los últimos 30 años en nuestro país. Actualmente se calcula que el 26.3% de los españoles entre 2 y 24 años presentan sobrecarga ponderal, con un 13.9% de obesos.

Epidemiología de la Obesidad en Andalucía:

Los datos en la literatura sobre la prevalencia de la obesidad en Andalucía son escasos. Sin embargo, tanto los datos aportados por organismos oficiales como diversos estudios poblacionales, demuestran que nuestra comunidad autónoma lamentablemente se encuentra entre las primeras de la lista, con los mayores porcentajes tanto de sobrepeso como de obesidad de entre todas las comunidades autónomas de España.

Según la Encuesta Europea de Salud en España (ESEE) del año 2014, un 37.13% de los andaluces mayores de 18 años tienen sobrepeso, y un 20% obesidad. Lo que supone que un 57.13% de la población andaluza está por encima de su IMC ideal (INE 2014).

Al distinguir entre sexos, los hombres padecen más sobrepeso que las mujeres (44.58% vs 29.74%) y, al contrario, las mujeres padecen más obesidad que los hombres (20.42% vs 19.42%)

El estudio ENPE mostró que en Andalucía un 24,4% de su población era obesa, algo por encima de los resultados de la ESEE. Esto supone que Andalucía es la tercera comunidad autónoma con más población obesa de España (Aranceta-Bartrina J et al 2016).

Otros datos más específicos de Andalucía, pero anteriores a los de la ESEE, son los ofrecidos por la Encuesta Andaluza de Salud (EAS) publicada en el

año 2012 (Junta de Andalucía 2012):

- Un 59.7% de la población andaluza estaba por encima de su IMC ideal (sobrepeso u obesidad).
- Los hombres padecen más sobrepeso u obesidad que las mujeres (65% vs. 54.4%).
- La prevalencia del sobrepeso u obesidad aumenta con la edad, siendo del 26% en el rango de los 16 a 24 años y alcanzando el 83.9% en el rango de los 65 a 74 años.
- Por provincias, el mayor porcentaje de sobrepeso u obesidad fue el de Jaén con un 67.8% es decir dos tercios de la población de esta provincia.
- En la provincia de Granada los datos fueron alarmantes. En el año 2011, un 61.9% de la población tenía sobrepeso u obesidad. Comparando con las EAS anteriores, desde el año 1999, cuando la prevalencia era del 51'5%, no ha dejado de aumentar, al igual que el resto de provincias.
- En la provincia de Huelva, ha ocurrido lo contrario que en el resto de Andalucía con respecto a la población con sobrepeso y obesidad pues ha disminuido su porcentaje desde la EAS anterior, la del año 2011.

1.3 ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad son múltiples y muchos no se conocen aún con exactitud. Se han implicado factores genéticos, alimentarios y socioculturales entre otros (Cheung WW et al. 2012, Mugüerza Huguet JM et al 2012, Ortega Anta RM et al 2013, Ajejas Bazán MJ et al 2018, Pérez de la Cruz et al 2010).

Factores Genéticos: Se han detectado más de 400 genes asociados a la obesidad. Podemos clasificar a los pacientes según su susceptibilidad genética en dos grupos:

- **Obesidad Monogénica:** Es muy poco frecuente en humanos, habiéndose descrito unos 180 casos de obesidad mórbida por mutaciones responsables de once formas de obesidad de tipo monogénico. Las obesidades monogénicas más importantes están relacionadas con el eje leptina-proopiomelanocortina:
 - Alteración del gen de la leptina
 - Alteración del gen del receptor de la leptina
 - Alteración en el gen de la proopiomelanocortina
 - Alteración en el gen de la melanocortina 4
- **Obesidad Poligénica:** El número de genes y regiones cromosómicas implicadas en la obesidad de origen poligénico se acerca a 430, incluyendo genes relacionados con el control de la ingesta, la adipogenia y la homeostasis energética. Los polimorfismos de estos genes que han mostrado resultados más consistentes en más de un estudio en diversas poblaciones son los siguientes:
 - Alteración en los receptores β -adrenérgicos
 - Alteración en el gen de la enzima convertidora de angiotensina
 - Alteración en el gen de las proteínas desacopladoras

- Alteración en el gen del factor de necrosis tumoral α (TNF α)

En general, se acepta que el genotipo determina unos límites dentro de los cuales se va a encontrar la masa corporal de un individuo, siendo los factores no genéticos los que determinan en qué punto exacto se localizarán los parámetros de masa y composición corporal. Cuanto mayor sea el número de genes anómalos o genes de susceptibilidad que presente un paciente, su patología será más grave y precoz. Esto se apreció en el estudio poblacional de Quebec, donde se mostraba que la prevalencia de obesidad encontrada en el seno de familias de pacientes obesos era 4 veces mayor que en la población general, y en el caso de obesidad abdominal o central este riesgo era 5 veces mayor (Scriver CH 2001).

Factores Alimentarios: Muchos estudios experimentales confirman que la ingesta calórica excesiva y mantenida provoca un desequilibrio del balance energético. Los factores implicados son:

1. Aumento de la ingesta de energía: Aunque el peso corporal suele mantenerse estable en unos márgenes estrechos a pesar de que ingerimos más de un millón de calorías al año, la desviación persistente de tan solo 50 calorías extra al día acaba produciendo una ganancia ponderal de unos 2 kg por año. En los obesos parece que existe una infravaloración de su ingesta diaria. Son conocidas las alteraciones en la conducta alimentaria que afecta con frecuencia a los obesos:

- Frecuente picoteo
- Afición por los dulces
- Comer de forma acelerada y compulsiva

- Ingesta de grandes cantidades en poco tiempo (binge eating disorder)
- Levantarse por las noches a comer (night eating syndrome)

2. *Papel de los Macronutrientes:* Los tres macronutrientes son Hidratos de Carbono, Proteínas y Grasas. Nuestro organismo los utiliza metabolizándolos para la producción de energía (oxidación) o almacenándolos. Los hidratos de carbono y proteínas se metabolizan en una proporción mucho mayor que las grasas, que tienen una mayor capacidad de almacenaje.

El papel de las grasas en el desarrollo de obesidad no está claro. Parece que los pacientes obesos tienen una menor capacidad de oxidación de las grasas que los sujetos delgados. Pero más que el consumo aislado de grasas, es la combinación del consumo de hidratos de carbono con grasa lo que se asocia a la obesidad. El consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas deriva en que los primeros se oxidan y los segundos se almacenan. Es, por tanto, la relación hidratos de carbono/grasa de la dieta la responsable del aumento de peso, y esta relación ha cambiado en las últimas décadas hacia un mayor consumo de grasa por cada gramo de hidrato de carbono ingerido.

También parece influir en el desarrollo de obesidad la ingesta de hidratos de carbono ya que tienen una mayor capacidad de saciedad que las grasas. El consumo de hidratos de carbono de bajo índice glucémico (verduras, cereales integrales y frutas) ayuda a perder peso por su mayor capacidad saciante, menor aporte calórico y favorecer la oxidación de grasas.

En este punto, han cobrado un papel relevante las bebidas azucaradas. La OMS ha reconocido el importante papel que las bebidas azucaradas

(principalmente refrescos y zumos azucarados) juegan en la obesidad de inicio en la infancia. Estas bebidas son ricas en carbohidratos simples como sacarosa y fructosa, ambas, sobre todo la segunda, con escaso poder saciante. La fructosa no precisa de insulina para su metabolismo con lo que se altera la señalización de la leptina y ghrelina, ni pasa la barrera hematoencefálica (carece de señal anorexigénica) y en el hígado induce la síntesis de triglicéridos.

3. *Tamaño de las raciones:* Se ha producido un incremento del tamaño de las raciones en los productos manufacturados y de comida rápida, con la idea comercial de que comprando más cantidad sale más barato. Esto provoca que cada vez consumamos más cantidad del producto servido antes de tener la sensación de saciedad.
4. *Patrones alimentarios:* Comer viendo la televisión, comer en el trabajo, asociar ocio a ingesta de comida, hace que no sigamos unos patrones regulares de ingesta o consumamos alimentos más energéticos.

Factores que influyen en el Gasto Energético: El Gasto Energético comprende tres componentes: a) el metabolismo basal: suele suponer el 70% y supone la energía necesaria para mantener los procesos vitales y no suele ser modificable; b) la termogénesis: es el gasto por los procesos de digestión y metabolismo de los alimentos y supone el 10%; c) la actividad física: representa el 20% del gasto energético diario y es la más sensible para modificarse. En la obesidad influye:

1. *Disminución de la actividad física involuntaria:* Nos referimos a aquella actividad física no asociada al ejercicio. Corresponde a la actividad asociada a los cambios posturales (estar de pie, sentado, acostado, mientras comemos o simplemente leyendo un libro), también incluye el

que hacemos al caminar, mientras trabajamos o realizamos tareas de la vida diaria (ir a comprar, limpiar...). Este gasto se ha disminuido gracias a los avances sociales como ver la televisión en lugar de hacer otra actividad como pasear, ir al trabajo en medios de transporte en lugar de ir andando, empleo de ascensores y escaleras mecánicas, electrodomésticos que facilitan las tareas del hogar, mecanización de las labores agrícolas...

2. *Disminución de la actividad física voluntaria:* Cada vez nos volvemos más sedentarios y apenas hacemos ejercicio físico. La falta de tiempo o las dificultades urbanísticas afectan a la realización de ejercicio físico (falta de zonas verdes, carriles bicis o polideportivos). Preferimos ver la televisión o jugar con ordenadores y videoconsolas en lugar de jugar a deportes al aire libre, sobre todo en el colectivo infantil y juvenil. En las personas obesas el sedentarismo no solo es causa de su obesidad si no también consecuencia, ya que el exceso de peso provoca problemas osteoarticulares que les impiden una movilidad adecuada, agravando el problema.
3. *Disminución de la termogénesis:* Parece que la termogénesis inducida por la dieta está disminuida en las personas obesas.

Factores Psicológicos: A día de hoy la obesidad no se considera un trastorno mental. Sin embargo, desde hace unas décadas se estudia la relación entre la obesidad y posibles alteraciones concomitantes, sin que aún se haya llegado a un consenso sobre la existencia de un perfil psicológico específico, ni en el posible poder patógeno de la psicopatología en la obesidad. Se sospecha que existen trastornos que pueden provocar una cronificación de la enfermedad, de tal manera que el paciente con sobrepeso presenta un

rechazo de su imagen, lo que provoca depresión e hiperfagia y con ello ganancia de peso y finalmente obesidad, que aumenta ese inicial rechazo de la imagen corporal, creando finalmente un círculo vicioso (Luppino FS et al 2010).

Factores Socioeconómicos y Culturales: En los países desarrollados la obesidad afecta más a los grupos socioeconómicos más deprimidos. Por el contrario, en países en vías de desarrollo, la obesidad se centra en los más acomodados. Culturalmente, existe una relación inversa entre obesidad y nivel cultural. A menor nivel de instrucción la obesidad es más frecuente.

1.4 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

La Obesidad Mórbida “per se” es un factor predictivo de muerte prematura. Esto es debido a su asociación con una serie de enfermedades asociadas a la Obesidad Mórbida o Comorbilidades (Guh DP et al 2009, Suñol Sala X et al 2012). Tres factores influyen directamente en la aparición de las comorbilidades: el grado de obesidad, el tiempo de evolución de la misma y la edad de los individuos obesos, de tal manera que las enfermedades asociadas a la obesidad son más numerosas y graves en aquellos sujetos con mayor grado de obesidad, mayor tiempo mantenida y mayor edad. Las Comorbilidades de la Obesidad Mórbida disminuyen la expectativa de vida y aumentan la tasa de muerte súbita y global, con una reducción estimada de 10 años en la esperanza de vida. No solo la Obesidad Mórbida favorece la aparición de enfermedades, si no que facilita su progresión y empeora su pronóstico. De tal manera, que al corregir la Obesidad Mórbida la mayoría de estas comorbilidades mejoran e incluso desaparecen.

Vamos a desarrollar algunas de las comorbilidades más importantes asociadas a la Obesidad Mórbida:

Incremento de la mortalidad. Muerte súbita: La Obesidad y especialmente las enfermedades que se asocian a ella, disminuyen la expectativa de vida y aumentan la tasa de muerte súbita y global de los obesos frente a sujetos de la misma edad con un peso normal (Carmienke S et al 2013, Masters RK et al 2013, Mongraw-Chaffin ML et al 2015). Se ha apreciado que la esperanza de vida se reduce entre 5 y 7 años cuando el IMC está entre 30 y 40, y de 10 años cuando el IMC es superior de 40. También se ha visto, que la mortalidad es 12 veces superior en hombres de 25 a 34 años con Obesidad Mórbida respecto a hombres sanos de la misma edad (Pérez de la Cruz et al 2010). Aunque estudios

posteriores, sugieren que las estimaciones basadas en encuestas de los patrones de edad en la relación obesidad-mortalidad se ven significativamente confundidas por la mortalidad de cohortes dispares y el sesgo de selección de encuesta relacionada con la edad. Cuando se tienen en cuenta estos factores en los modelos de supervivencia de Cox, se estima que la relación obesidad-mortalidad crece con la edad (Masters RK et al 2013).

Síndrome Metabólico (SM): El SM corresponde a la agrupación en el mismo individuo de una serie de anormalidades metabólicas que determinan un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. La concomitancia de estas alteraciones metabólicas añade más riesgo cardiovascular del que aporta cada uno de los factores por separado. Los dos mecanismos subyacentes al SM son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina (Guh DP et al 2009, Gallagher EJ et al 2011, Suñol Sala X et al 2012,).

Los criterios actuales para el diagnóstico clínico del SM son (Alberti KG et al 2009):

- Obesidad Central: definida específicamente para cada grupo étnico. En caucásicos se considera como tal cuando la circunferencia de la cintura es ≥ 94 cms en hombres o ≥ 80 cms en mujeres
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l), o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
- Colesterol HDL: < 40 mg/dl (1.0 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
- Presión Arterial: sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada.
- Glucemia en ayunas > 110 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes.

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2): La Obesidad es el factor de riesgo más importante para la aparición de DM2. La DM2 constituye el 90-95% de todas las diabetes. El 80% de todos los pacientes diabéticos presentan sobrepeso u obesidad y el 60% de los obesos presentan intolerancia a los hidratos de carbono. El riesgo de desarrollar DM2 es tres veces mayor en personas con sobrepeso en comparación con sujetos con peso normal, aumentando a 20 veces más riesgo en personas con Obesidad tipo I y 40 veces más riesgo si el IMC es mayor de 35 kg/m². Además, la obesidad actúa sinérgicamente con otros factores diabetógenos, en particular con los antecedentes familiares (Pérez de la Cruz et al 2010, McKenney RL et al 2011).

Desde un punto de vista fisiopatológico, las personas con DM2 presentan tres alteraciones de forma constante: a) resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, especialmente el músculo y la grasa pero también en el hígado; b) secreción alterada de insulina, ya que las células β -pancreáticas incrementarán la producción de insulina, creándose un estado de hiperinsulinemia que mantiene la normoglucemia, pero con el tiempo se acaba provocando un fallo en las células β -pancreáticas que dejan de producir insulina; y c) una producción de glucosa aumentada por parte del hígado (Guh DP et al 2009, Suñol Sala X et al 2012, Riobó Serván P 2013).

Hipertensión Arterial (HTA): La prevalencia de HTA entre los obesos puede llegar a ser del 25-50% y el riesgo de padecerla se correlaciona bien con el exceso de peso (Guh DP et al 2009, Suñol Sala X et al 2012), siendo un trastorno reversible a medida que se produce una pérdida ponderal. La presencia de HTA es más probable en sujetos con obesidad central, debido probablemente a su mayor resistencia insulínica.

Los mecanismos patogénicos implicados son (Pérez de la Cruz et al 2010, Mendizábal Y et al 2013, DeMarco VG et al 2014):

- Mayor sensibilidad a la sal, probablemente por la situación de hiperinsulinemia.
- Resistencia a la insulina: la hiperinsulinemia puede contribuir a la elevación de la presión arterial, ya que la insulina tiene efecto natriurético a través de su acción sobre los túbulos renales. Además, la insulina es un potente mitógeno y factor de crecimiento tanto en forma directa como a través de receptores de otros factores de crecimiento (como el IGF-1), por lo que estimula la proliferación del endotelio vascular y de la musculatura lisa. Finalmente, la insulina estimula la actividad del transportador de membrana Na^+/H^+ , produciéndose alcalinización y aumento del Na^+ intracelular. La alcalinización promueve el crecimiento celular y puede provocar un aumento de la capa de músculo liso de los vasos y el aumento del Na^+ intracelular disminuye la salida de Ca^{++} mediante el transportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. El aumento del Ca^{++} citosólico en las células del músculo liso vascular produce hiperreactividad vascular e HTA.
- Papel del Óxido Nítrico (NO) en la vasodilatación capilar provocada por la insulina.
- La producción de citocinas por parte del tejido adiposo.
- Hiperreactividad del Sistema Nervioso Simpático. El exceso de alimentación provoca un aumento del nivel de noradrenalina y del tono simpático.

La repercusión clínica de la asociación Obesidad-HTA se traduce en un aumento de la poscarga y de la presión interventricular, y en una

miocardiopatía hipertrófica por engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo.

Hiperlipemia: Un elevado porcentaje de obesos tienen hiperlipemia. El perfil lipídico más frecuentemente encontrado en la obesidad se caracteriza por un aumento de los triglicéridos y colesterol-LDL y por una disminución del colesterol-HDL. Los altos niveles de ácidos grasos libres son captados por el hígado, donde existe una elevada actividad de la triglicérido-lipasa-hepática, favoreciéndose un aumento en la síntesis de apoproteína B, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, secundariamente, hipertrigliceridemia. El aumento de las moléculas LDL es por que derivan del metabolismo de la VLDL (Pérez de la Cruz et al 2010).

Entre las causas propuestas para su desarrollo están: a) la dieta de estos pacientes, con aumento de la ingesta calórica especialmente por incremento de grasas saturadas; b) la producción por la grasa visceral de colesterol endógeno y de triglicéridos de cadena larga. Probablemente la causa de aparición de hiperlipemias en la Obesidad Mórbida sea mixta y debida a múltiples factores (Suñol Sala X et al 2012).

El poder aterogénico de estas partículas está incrementado, debido a la frecuente alteración en su composición. Las partículas VLDL se encuentran enriquecidas de apoproteína B y las LDL de triglicéridos, lo que las hace más pequeñas y densas (Pérez de la Cruz et al 2010).

Enfermedad Cardiovascular (ECV): En la Obesidad existe un riesgo incrementado de arteriosclerosis, enfermedad coronaria y muerte prematura por eventos cardiovasculares. Las causas de este hecho son múltiples, como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia crónica, la

Diabetes Mellitus tipo 2, el síndrome de hipercoagulabilidad de la sangre, la Hipertensión Arterial y la miocardiopatía. Estos pacientes sufren una alteración de los pequeños vasos que les hace propensos a obstrucciones coronarias que se manifiestan por ángor pectoris, infarto de miocardio o muerte súbita (Suñol Sala X et al 2012, Mongraw-Chaffin ML et al 2015). Por frecuencia, es la segunda causa de muerte precoz de los pacientes con Obesidad Mórbida. En varios estudios se ha apreciado que es el exceso de peso un factor de riesgo independiente para sufrir ECV. En el estudio Framingham, se demostró que el riesgo de sufrir ECV era proporcional a la ganancia de peso (Mahmood SS et al 2014). Además, según algunos autores, los obesos que sufren grandes y continuas fluctuaciones de su peso tienen un riesgo mayor de sufrir eventos cardiovasculares, mortalidad por ECV y mortalidad total (Pérez de la Cruz et al 2010).

El tratamiento de la cardiopatía isquémica en los pacientes con Obesidad Mórbida es difícil, ya que una vez instaurado, el daño vascular raramente regresa.

Insuficiencia Venosa. Tromboembolia Pulmonar: Los Obesos Mórbidos tienen un riesgo mayor de sufrir trombosis venosas, tromboflebitis y accidentes tromboembólicos. El Tromboembolismo Pulmonar es la primera causa de muerte precoz entre los pacientes obesos.

Las causas del mayor riesgo de accidentes tromboembólicos son debidas a que los obesos mórbidos presentan de forma precoz unos niveles elevados de fibrinógeno, una circulación venosa enlentecida en el territorio infradiafragmático, especialmente en las extremidades inferiores, y alteraciones en los factores de la coagulación (Suñol Sala X et al 2012).

Hipoventilación Alveolar: Los pacientes Obesos Mórbidos, especialmente los que tienen obesidad de predominio central o abdominal, suelen presentar hipoventilación pulmonar secundaria a la hiperpresión abdominal que se ejerce sobre el diafragma y que impide su descenso completo limitando la capacidad pulmonar. Estos pacientes son más propensos a infecciones respiratorias por acúmulo de secreciones basales.

Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS): Este síndrome se caracteriza por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior por acúmulo de grasa parafaríngea, lo que provoca episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxígeno y despertares transitorios que impiden un sueño reparador. La expresión fundamental de este síndrome es la “apnea del sueño” (falta de señal respiratoria mayor del 90% de una duración mayor de 10 segundos), aunque hay grados menores (hipopnea, esfuerzos respiratorios relacionados con despertar). La suma de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño es el índice apnea-hipopnea, que sirve para catalogar el grado de alteración, de tal modo que un índice mayor de 5 asociado a síntomas y signos relevantes puede considerarse SAHS.

El SAHS es frecuente entre los Obesos Mórbidos, hasta un 40% de ellos lo presentan en algún grado y se sospecha en sujetos con obesidad cervico-torácica, fumadores y roncadores. La obesidad predispone al SAHS, y la prevalencia del SAHS está aumentando en todo el mundo debido a la epidemia de obesidad en curso. La evidencia reciente ha demostrado que los marcadores sustitutos de riesgo cardiovascular, incluida la activación

simpática, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, aumentan significativamente en pacientes obesos con SAHS frente a aquellos sin SAHS, lo que sugiere que la SAHS no es simplemente un epifenómeno de la obesidad. En pacientes con síndrome metabólico, la prevalencia de SAHS moderada a grave es muy alta (casi el 60%). El SAHS se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular, independientemente de la obesidad (Drager LF et al 2013).

Se cree que juegan un papel importante los factores hormonales, la resistencia insulínica, la edad y la genética (Bonsignore MR et al 2013).

Los obesos que sufren este síndrome se quejan de cefalea, cambio de carácter, irritabilidad, fatiga o depresión, lo cual empeora la calidad de vida, dificulta el rendimiento en el trabajo y aumenta el riesgo de accidentes laborales y de tráfico. Ante la sospecha, se les debe realizar un estudio polisomnográfico para registrar simultáneamente la actividad neurológica, cardiorrespiratoria, muscular, el flujo aéreo y el recambio gaseoso. Debe tratarse mediante un aparato de presión aérea positiva continua (CPAP) que evitará las apneas y permitirá el descanso continuo y reparador del paciente (Suñol Sala X et al 2012).

Reflujo Gastro-Esofágico (RGE): El RGE es frecuente entre los pacientes afectados de Obesidad Mórbida, especialmente en mujeres y suele asociarse a una hernia de hiato por deslizamiento.

Enfermedad del Hígado Graso asociado a la Obesidad: Desarrollaremos este apartado en un capítulo aparte.

Litiasis Biliar: La litiasis biliar es frecuente en obesos, especialmente en mujeres (21%) debido probablemente a un aumento en la excreción biliar de colesterol, a la disminución de la contractilidad vesicular, en vesículas

además de mayor tamaño, y al aumento de microcristales y de sales biliares. Se ha visto que, en algunos casos, cuando los pacientes pierden peso tras cirugía bariátrica, aumenta la incidencia de litiasis biliar. Cuando un obeso, y si además es diabético, padece de litiasis biliar, las complicaciones de la litiasis biliar, como la colecistitis aguda, coledocolitiasis o colangitis, pueden ser más grave y de diagnóstico más difícil y sus tratamientos presentan más complicaciones que en pacientes no obesos (Suñol Sala X et al 2012).

Patología Osteoarticular: La artrosis de columna, cadera y rodilla es una complicación frecuente de los obesos. En concreto, la artrosis de rodilla tiene una relación directa con el IMC, y no tanto con el grado de adiposidad u otros parámetros metabólicos, lo cual hace pensar que es dependiente de factores biomecánicos. Por el contrario, los tobillos no sufren tanto de artrosis, y articulaciones que no soportan carga, como las de las manos, sí se afectan con frecuencia de artrosis, por lo que se piensa que deben existir factores relacionados con el metabolismo articular y del hueso en la etiopatogenia de la artrosis en los obesos (López de la Torre M 2007, Bliddal H et al 2014).

Patología Ginecológica: Las mujeres obesas suelen tener la menarquía antes y la menopausia después. Esto es debido a que muestran un aumento de la producción de andrógenos en general y de origen ovárico en particular, con clínica dermatológica (hirsutismo, alopecia androgénica, acné) y/o ginecológica (oligomenorrea, alteraciones de la fertilidad). Estas alteraciones son más evidentes en mujeres con mayor grado de obesidad y con distribución abdominal de la misma, implicándose a la resistencia insulínica en su etiopatogenia. El **Síndrome de Ovarios Poliquísticos (OPQ)** es una entidad que se caracteriza por: a) oligo o anovulación; b) signos

clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo; y c) ovarios poliquísticos. No todas las pacientes afectas de OPQ son obesas, pero la obesidad está presente en muchas de ellas, existiendo una relación con la resistencia insulínica, por lo que también suelen padecer de DM2, hiperlipemias y más riesgo de patología cardiovascular (López de la Torre M 2007).

Incontinencia Urinaria: Por hiperpresión abdominal e hipotonía del suelo pélvico.

Neoplasias: La incidencia de cáncer en los obesos aumenta en torno a un 16%. El estudio de la American Cancer Society calculaba que los obesos tienen un riesgo relativo de morir por cáncer de 1.33 en varones y 1.55 en mujeres (Pérez de la Cruz et al 2010). Un IMC elevado conlleva un riesgo mayor de sufrir distintos tipos de cáncer (Yang P et al 2009). En los varones obesos existe un mayor riesgo de sufrir cánceres de esófago, tiroides, colon, riñón, próstata, melanoma y recto. En las mujeres obesas existe un mayor riesgo de cáncer de endometrio, vesícula biliar, esófago, riñón, mama, páncreas, tiroides y colon (Gallagher EJ et al 2013, Dobbins M et 2013). El aumento de incidencia de los tumores hormono-dependientes se relaciona con el incremento del cociente estrógenos/andrógenos en la obesidad. La aparición de cáncer colorrectal muestra una correlación positiva con el IMC, probablemente porque la dieta rica en grasas y pobre en fibra es muy habitual en los obesos (Pérez de la Cruz et al 2010).

Alteraciones Psicológicas: Hoy en día la obesidad no se considera un trastorno mental. Sin embargo, desde hace unas décadas se estudia la relación entre la obesidad y posibles alteraciones psicopatológicas asociadas. Cada vez existe mayor evidencia de la posible existencia de cierta comorbilidad psicopatológica en la obesidad. En algunos estudios se ha

apreciado que las personas obesas, en comparación con las que no lo eran, mostraban mayores niveles de prevalencia de trastornos del ánimo, ansiedad o consumo de alcohol. En otro estudio se halló que el sobrepeso y la obesidad estaban relacionados con ciertos problemas psicológicos como los episodios depresivos, el trastorno de pánico, las fobias, la personalidad antisocial y el trastorno por evitación. En varios estudios sobre jóvenes y adolescentes se apreció que los obesos, en comparación con jóvenes con peso bajo o normal, tenían mayor insatisfacción corporal y mayor sintomatología depresiva, con niveles más altos de autoestima negativa y depresión general (Luppino FS et al 2010, Baile JI et al 2011, Preiss K et al 2013).

Alteraciones Dermatológicas: El intertrigo o erupción en las zonas de roce de los pliegues cutáneos es más frecuente en los obesos. Las estrías cutáneas por distensión también son más frecuentes en los obesos. La acantosis nigricans es una hiperpigmentación cutánea con hiperqueratosis que aparece en zonas de roce como cuello y axila y que se relaciona con la resistencia insulínica (López de la Torre M 2007).

Enfermedades Autoinmunes: En las últimas décadas, las enfermedades autoinmunes han experimentado un aumento dramático en los países occidentales. Se sospecha fuertemente de la participación de factores ambientales para explicar este aumento. Particularmente, durante el mismo período, la obesidad ha seguido el mismo proceso. Desde el descubrimiento de las propiedades secretoras del tejido adiposo, la relación entre la obesidad y la autoinmunidad y la comprensión de los mecanismos subyacentes se han vuelto de gran interés. De hecho, se ha descubierto que el tejido graso produce una amplia variedad de adipocinas, implicadas en la regulación de numerosas funciones fisiológicas, incluida la respuesta

inmune. Los niveles de evidencia más sólidos respaldan un mayor riesgo de artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica en sujetos obesos. También se sugiere un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes tipo 1 y patología tiroidea autoinmune. Además, la obesidad empeora el curso de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las enfermedades inflamatorias intestinales, la psoriasis y la artritis psoriásica, y deteriora la respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias intestinales, la psoriasis y la artritis psoriásica. Los datos clínicos extensos y los modelos experimentales demuestran la implicación de las adipocinas en la patogénesis de estas enfermedades autoinmunes. La obesidad parece ser un importante factor ambiental que contribuye al inicio y la progresión de las enfermedades autoinmunes (Versini M et al 2014).

Otras alteraciones (López de la Torre M 2007):

- **Alteraciones Nefrológicas:** La proteinuria relacionada con la obesidad suele ser leve, y se justifica histológicamente por lesiones de glomeruloesclerosis focal, proliferación mesangial y cambios mínimos glomerulares, junto a hipertrofia glomerular
- **Alteraciones Hipofisarias:** Se ha relacionado la Obesidad con el Síndrome de Silla Turca Vacía.
- **Alteraciones Tiroideas:** Suele apreciarse un hipotiroidismo clínico o subclínico en el 20% de los obesos. Siempre hay que valorar si la obesidad es causa o acompaña a ese hipotiroidismo.

1.5 EL TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO

Durante mucho tiempo se consideró al tejido adiposo como un depósito inerte de triglicéridos, es decir, con la única misión de participar en la regulación de la utilización de estas reservas energéticas por el organismo, vía lipogénesis (formación de moléculas de triglicéridos a partir de los quilomicrones y las proteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes mediante la acción de la enzima lipoproteína lipasa) y lipólisis (rotura de estas moléculas de triglicéridos donde la enzima que controla este proceso es la lipasa sensible a hormonas).

Es desde los años 90, con la identificación de la leptina, un factor proteico producido por el tejido adiposo, pero con acción en el sistema nervioso central, que se empieza a descubrir una serie de factores secretados por este tejido, las adipocinas, y se considera al tejido adiposo como un tejido endocrino.

Desde el punto de vista celular, existen dos tipos de tejido adiposo: el **tejido adiposo blanco (TAB)** y el **tejido adiposo pardo (TAP)**. El **TAB** tiene la función de ser el principal tejido de almacén de energía del organismo, y también de aislamiento y protección mecánica. El **TAB** sintetiza triacilgliceroles en situaciones de exceso de aporte de energía y, por el contrario, en situaciones de escasez de ingesta energética y/o incremento del gasto energético, el **TAB** moviliza los depósitos de lípidos liberando ácidos grasos y glicerol, que a través de la sangre son transportados a los tejidos, donde serán oxidados para obtener energía (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014, Badimón L et al 2015). El **TAP** tiene la función fisiológica de metabolizar los ácidos grasos produciendo calor a través una proteína presente en sus mitocondrias, la **UnCoupling Protein-1 (UCP-1)**, proteína que cortocircuita el acoplamiento de la cadena respiratoria a la **ATP sintetasa** (Gesta S et al 2007,

Ràfols ME et al 2014). La diferencia de potencial de la membrana interna (producida a nivel de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria) se disipa a través de la UCP-1 generando calor.

El TAB en humanos se encuentra disperso en el organismo. A nivel intraabdominal se encuentra principalmente en el epiplón mayor, en el mesenterio y en las áreas perirrenales (retroperitoneal). A nivel subcutáneo se localiza principalmente a nivel abdominal, muslos y nalgas. Otras localizaciones son a nivel pericardial, perivascular o periarterial, periarticular, retroorbital, intramuscular, médula ósea y cara. Esta distribución varía con la edad, de forma que al avanzar la edad se observa una tendencia a incrementar la grasa intraabdominal y a disminuir la subcutánea. Además, esta distribución también está influenciada por factores genéticos. Por otra parte, el sexo también afecta a su localización corporal, de tal manera que en el varón hay una mayor acumulación en la parte superior del organismo, distribución androide o tipo manzana, mientras que en la mujer predomina en la parte inferior del cuerpo, distribución ginoide o tipo pera (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014).

El **TAP** solo se encuentra en mamíferos. En humanos lo encontramos en el feto y en el recién nacido localizado a nivel axilar, cervical, perirrenal y periadrenal. Tras el nacimiento del niño va disminuyendo y se pensaba que era insignificante en adultos, aunque estudios recientes con Tomografía con Emisión de Positrones (PET) han mostrado que puede estar presente en adultos en regiones paracervical, supraclavicular y paravertebral. Esta grasa se encuentra inervada por el sistema nervioso simpático. Suele haber más en las mujeres, y su cantidad disminuye con la edad y se correlaciona inversamente con el IMC, de tal manera que se encuentre TAP en menor

cantidad en individuos con obesidad podría apuntar a una posible diana en el tratamiento de la obesidad (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014).

La principal célula del tejido adiposo, dentro de los varios **componentes celulares del tejido adiposo**, es el **adipocito**, que son células grandes especializadas en la acumulación de lípidos. Los adipocitos del TAB suelen ser esféricos, con un tamaño que oscila entre 25 y 200 μm , poseen un núcleo periférico y plano y un citoplasma delgado que contiene una sola vacuola de grasa que ocupa el 90% del citoplasma y un pequeño retículo endoplásmico liso y rugoso (Gómez-Hernández A et al 2013). Los adipocitos del TAP, por el contrario, tienen múltiples vacuolas de grasa y una gran abundancia de mitocondrias. Los lípidos de las membranas mitocondriales son responsables del color del tejido. El TAB mantiene unido sus adipocitos por un tejido conectivo laxo que está adecuadamente vascularizado e innervado. Además de los adipocitos, en el TAB hay otros tipos de células, a menudo en grandes cantidades (Caspar-Bauguil S et al 2005, Berry et al 2014). Las células inmunológicas de ambos sistemas, sistema inmune innato y sistema adaptativo, y diferentes poblaciones de células precursoras de adipocitos (CPAds) son los principales componentes de la fracción vascular estromal (FVE) del tejido adiposo.

Los adipocitos termogénicos del tejido adiposo blanco. Desde hace varias décadas es conocido que el TAB posee también adipocitos termogénicos (Loncar D et al 1988). Inicialmente se consideraron como adipocitos pardos integrados en el tejido adiposo blanco. Sin embargo, en la actualidad se clasifican como un tercer tipo de adipocito. El adipocito termogénico de la grasa blanca ha recibido diferentes denominaciones en función del autor. La más frecuente es *adipocito beis*, aunque también se le ha denominado *brite (brown in white)* o *brown-like adipocyte*.

Morfológicamente, los adipocitos beis son similares a los adipocitos pardos, aunque con vacuolas lipídicas más grandes (en menor cantidad por célula) y con una red mitocondrial menos desarrollada. Generan calor mediante el mismo mecanismo que los adipocitos pardos, disipando la diferencia de potencial de la membrana interna mitocondrial a través de la UCP-1.

Los adipocitos beis son exclusivos del tejido adiposo blanco. En condiciones termoneutras se encuentran en cantidades minoritarias, aunque su número puede incrementarse tras exposición al frío. Se originan a partir de la diferenciación de poblaciones de células progenitoras, comunes a los adipocitos blancos y diferentes a las de los adipocitos pardos. También pueden originarse mediante transdiferenciación desde adipocitos blancos maduros, aunque es un mecanismo reconocido sólo por ciertos autores (Lee YK et al 2013).

En respuesta a una exposición prolongada al frío, el TAB puede transformarse en un órgano termogénico relevante, incrementando considerablemente la cantidad de adipocitos beis. Este fenómeno, conocido en la literatura científica como *browning*, puede llegar a oscurecer el color del tejido adiposo blanco (Bartelt A et al 2014). En individuos obesos, la cantidad de adipocitos beis es muy reducida y la capacidad para generarlos, tras exposición al frío, se encuentra muy mermada. En consecuencia, existe una importante línea de investigación cuyo objetivo es favorecer la generación de adipocitos beis en individuos obesos con la intención de incrementar el gasto energético asociado a la termogénesis (Ishibashi J et al 2010, Perceve V et al 2014).

Los adipocitos maduros son células postmitóticas (sin capacidad de división celular). En consecuencia, los adipocitos son producidos a partir de la

diferenciación de diferentes poblaciones de **células progenitoras de adipocito (CPAds)**. Aunque muchos autores se refieren a estas poblaciones de progenitores con el término de *preadipocito*, en el presente trabajo las denominaremos CPAds.

La composición de las CPAds es heterogénea, comprenden diferentes poblaciones fenotípicas con variaciones en la respuesta a estímulos de adipogénesis, en la capacidad de proliferación y en el grado de compromiso con el linaje adipocitario (es decir, algunas poblaciones conservan potencialidad de diferenciar a otros tipos celulares). La composición fenotípica de las CPAds varía entre los diferentes depósitos corporales de grasa y se encuentra afectada por estrógenos y andrógenos (Rodeheffer MS et al 2008, Berry, R et al 2013, Oñate et al 2013, Estève D et al 2016).

Una célula progenitora toma la “decisión” de iniciar el proceso de diferenciación a adipocito en respuesta a una estimulación adecuada. Dicha estimulación es consecuencia de la integración de una elevada cantidad de señales químicas (“hormonas clásicas”, citocinas del sistema inmunitario y moléculas producidas localmente con efecto autocrino y paracrino) y de señales de contacto entre células. La consecuencia es un control preciso de la diferenciación adipocitaria con diferencias relevantes entre los diferentes depósitos de grasa e, incluso, entre sexos (Rodeheffer MS et al 2008).

El programa de diferenciación adipocitaria ha sido estudiado en modelos de cultivo celular (con líneas celulares de células progenitoras inmortalizadas o con cultivos primarios de estroma de tejido adiposo). Debemos destacar que, en estos modelos, se induce una diferenciación adipocitaria masiva mediante el uso de un “cocktail de adipogénesis” no fisiológico. Existen diferentes versiones del “cocktail de adipogénesis”, aunque la mayoría

incluye concentraciones no fisiológicas de insulina, glucocorticoides sintéticos, fármacos agonistas de PPAR γ e inhibidores del AMPK (Rodeheffer MS et al 2008, Church CD et al 2014).

A pesar de las limitaciones de los modelos celulares, se han podido determinar las cascadas de activación de genes en las diferentes fases del programa de adipogénesis, así como varios nodos de control relevantes. Este proceso consta de 4 estadios (Virtue S et al 2010, Ràfols ME et al 2014). En primer lugar, se da una “parada de la proliferación” inducida mediante una inhibición por contacto indicando que se ha llegado a la confluencia, y a partir de este momento el preadipocito está comprometido a diferenciarse en adipocito. A continuación, se pasa a la fase de “expansión clonal”, a la que sigue la fase de “diferenciación temprana” donde dejan de dividirse y ya empiezan a expresar genes característicos de los adipocitos y empiezan a acumular lípidos. La última fase es la de “diferenciación terminal”, induciéndose la transcripción de genes típicos de adipocitos maduros. Este proceso se encuentra bajo la regulación de una compleja cascada transcripcional de factores reguladores en la que juegan un papel fundamental el receptor nuclear PPAR γ y diversos miembros de la familia de factores de transcripción C/EBP. Existen 2 isoformas de PPAR γ , PPAR γ 1 y PPAR γ 2, siendo la segunda la que se expresa preferentemente en el tejido adiposo. La familia de factores de transcripción C/EBP incluye 5 miembros: C/EBP α , C/EBP β , C/EBP δ , C/EBP γ y CHOP, requiriéndose la expresión temprana de C/EBP β y C/EBP δ , los cuales van a promover la expresión de C/EBP α y C/EBP γ , esenciales para la diferenciación total de los adipocitos. Es decir, C/EBP β es fundamental en los primeros estadios de la diferenciación, y C/EBP α para la adipogénesis junto con PPAR γ , aunque este último parece ser dominante en el proceso (Gesta S et al 2007).

Aunque la inmensa mayoría de las células progenitoras del tejido adiposo están comprometidas con el linaje adipocitario (CPAds, monopotentes o bipotentes), dicho tejido es fuente de **células madres** (Badimón L et al 2015). Estas células madres parecen proceder de células de linaje mesenquimal de la médula ósea. La médula ósea es el órgano central productor de células madres mesenquimales que abastece a las poblaciones de células madres mesenquimales que se encuentran en los demás órganos periféricos. Estas células se mantienen en estado quiescente e indiferenciado hasta que son llamadas a proliferar y moverse a los tejidos requeridos. El tejido adiposo del sujeto obeso, al ser una fuente importante de factores quimiotácticos, actuaría como nicho donde las células madres mesenquimales circulantes podrían anidar. Estas células madres tienen la capacidad de diferenciarse a diferentes tipos celulares como adipocitos, células óseas, de cartílago, de músculo esquelético y cardíaco, células nerviosas y células endoteliales (Cawthorn WP et al 2012).

Los **macrófagos** del tejido adiposo es otra población con relevante importancia dentro de la fracción vascular estromal. Podemos encontrar dos tipos de macrófagos, macrófagos con perfil proinflamatorio y macrófagos con perfil antiinflamatorio. Los macrófagos que se activan por los linfocitos T helper mediante el Interferón γ (IFN γ) se denominan de tipo 1 (M1) y son proinflamatorios. De forma alternativa, existen los macrófagos de tipo 2 (M2), que se activan en respuesta a interleucinas 4 (IL-4) y/o 13 (IL-13), que son secretadas entre otros tipos celulares por los adipocitos. Los M2 son macrófagos antiinflamatorios (Lumeng CN et al 2007, Guzmán-Flores JM et al 2012, Ràfols ME et al 2014).

Otras células del tejido adiposo son: **neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y células NK.**

Los **linfocitos T y B** también están presentes en el tejido adiposo. Inicialmente se interpretó que los linfocitos de tejido adiposo de individuos obesos se habían infiltrado como consecuencia de la existencia de un foco de inflamación crónica (Sell H et al 2012). Sin embargo, diversos estudios están redefiniendo la visión de los linfocitos del tejido adiposo. Por una parte, se han descrito infiltraciones relevantes de linfocitos en tejido adiposo de animales normopeso (Caspar-Bauguil S et al 2005) y, por otra parte, trabajos recientes han demostrado que los linfocitos de tejido adiposo son, en su gran mayoría, células de memoria asociada a tejido con capacidad de armar una respuesta inmunológica autónoma (Han SJ et al 2017). Se ha descrito la existencia de estructuras linfoides en el tejido graso, con abundancia de linfocitos T y B (FALC, Fat-Associated Lymphoid Clusters) (Moro K et al 2010, Bénézec et al 2015). No obstante, pueden encontrarse cantidades relevantes de linfocitos T dispersos en el tejido (es decir, no asociados a estructuras linfoides) y un número reducido de linfocitos B.

En resumen, la diversidad de células inmunológicas infiltradas en el tejido graso y el papel de reservorio de células de memoria están cambiando nuevamente el paradigma del tejido adiposo, que ha comenzado a considerarse como un órgano inmunológico (Caspar-Bauguil S et al 2005, Han SJ et al 2017). Queda aún mucho por descubrir sobre la función inmunológica del tejido adiposo, sobre las alteraciones asociadas a la obesidad y sobre la impronta que esta puede dejar en la memoria inmunológica.

Dentro del tejido adiposo blanco encontramos dos depósitos diferenciados: el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y el tejido adiposo visceral (TAV). Estos compartimentos poseen características biológicas muy diferenciadas, y tiene distintos papeles en la fisiopatología de las

complicaciones asociadas a la obesidad (Medina-Gómez G et al 2009). Los adipocitos de TAS tienen en términos absolutos mayor actividad lipoproteinlipasa y superior efecto lipolítico tras estimulación farmacológica, aunque la capacidad de respuesta lipolítica relativa respecto al nivel basal es superior en los adipocitos de TAV, lo que significa que existe mayor sensibilidad del TAV a estímulos lipolíticos. También se ha apreciado que el TAV produce más citocinas proinflamatorias y generadoras de resistencia insulínica como la IL-6 y el TNF α , así como PAI-1, y por el contrario el TAS secreta más leptina y adiponectina. Los adipocitos del TAV tienen mayor capacidad de captar glucosa por una mayor expresión de GLUT-4, lo que les permite un mayor almacenaje de triglicéridos. La mayor capacidad lipolítica del TAV se traduce en un flujo aumentado de ácidos grasos libres al hígado por vía portal, lo que contribuye a la esteatosis hepática y al síndrome metabólico (Medina-Gómez G et al 2009).

Otras diferencias entre el TAS y el TAV es una mayor densidad de receptores de andrógenos y glucocorticoides en el TAV. Esto significa que la mujer, con un mayor tono estrogénico, favorece la acumulación del TAS a nivel gluteofemoral, aunque se reduce en la menopausia con un mayor acúmulo en el TAV. Es decir, los estrógenos ejercen un efecto protector contra el síndrome metabólico que se pierde tras la menopausia (Medina-Gómez G et al 2009).

Las CPAds del TAS poseen mayor capacidad que los del TAV para diferenciarse en adipocitos, tienen alta insulinosensibilidad y acumulan triglicéridos y ácidos grasos libres, evitando su depósito en otros tejidos, previniendo la esteatosis orgánica y la lipotoxicidad. Cuando los adipocitos del TAS ven superada su capacidad de almacenamiento (teoría de la capacidad de expansión del tejido adiposo) se vuelven insulinoresistentes,

aumentan su capacidad lipolítica, liberan ácidos grasos libres y favorecen el aumento del TAV y, por ende, favorecen las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. En resumen, el TAS parece jugar un papel protector frente al síndrome metabólico. Por otra parte, el TAS también puede jugar un papel negativo en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad a través de otros mecanismos como son el estrés oxidativo y la inflamación.

Los estudios de tejido adiposo de pacientes obesos muestran que tanto el TAS como el TAV muestran sobreexpresión de genes relacionados con la inflamación.

El tejido adiposo, como se ha dicho antes, es un tejido altamente dinámico, que sintetiza y secreta numerosos factores, tanto lipídicos como proteicos, para regular un amplio rango de procesos fisiológicos y metabólicos (Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013, Fuster JJ et al 2016).

Entre las sustancias de naturaleza lipídica que secreta el tejido adiposo tenemos ácidos grasos, prostanoïdes, colesterol, retinol y hormonas esteroideas (esteroides sexuales y glucocorticoides).

Las sustancias de naturaleza proteica que secreta el tejido adiposo se denominan **adipocinas**. Este término abarca a todas las proteínas sintetizadas y secretadas por cualquiera de los componentes celulares del tejido adiposo, aunque algunas son productos específicos de un solo tipo celular. Estas sustancias pueden tener efectos locales (actividad autocrina), influir en la fisiología de órganos adyacentes (efecto paracrino) o en órganos muy distantes (efecto endocrino). A través de estas señales se coordina información sobre reservas energéticas, apetito, gasto energético, sensibilidad a hormonas claves del metabolismo como la insulina. De esta manera, se integran funciones del tejido adiposo con otros órganos como

páncreas, tubo digestivo, hígado y cerebro (Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013, Fuster JJ et al 2016). Las más importantes son:

Leptina: Es secretada principalmente por los adipocitos del tejido adiposo visceral. Modula la relación entre apetito y gasto energético. A medida que disminuye la masa adiposa, también lo hacen los niveles circulantes de esta hormona, de esta manera se compensa el déficit nutricional, aumentando la ingesta y disminuyendo el gasto energético. La producción de leptina aumenta conforme lo hace el tamaño del adipocito, con lo que se reduce la ingesta, aumenta la actividad simpática y favorece la oxidación de ácidos grasos en los músculos. Otros efectos son: la estimulación de la lipólisis del tejido adiposo, la inhibición de la secreción de insulina por las células β pancreáticas y la inhibición de la génesis de esteroides inducida por insulina en el ovario. También tiene un efecto inmunomodulador. Finalmente, esta adipocina también tiene efectos nocivos directos para la salud cardiovascular, por su acción protrombótica y prooxidante y por su relación con algunas neoplasias (Gómez-Ambrosi et al 2008, Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, De Paoli AM 2014).

Resistina: No solo es producida por los adipocitos, también por los macrófagos, monocitos, células β pancreáticas, miocitos y otras células, (incluso más en macrófagos y monocitos que en adipocitos, a diferencia de lo que ocurre en ratones). Es una proteína proinflamatoria que estimula la síntesis de otros mediadores clásicos de la inflamación como interleucinas y $\text{TNF}\alpha$. También tiene efecto nocivo a nivel endotelial, aumentando la expresión de factores de adhesión. Sus niveles se encuentran elevados en la obesidad. Aún existe cierta controversia sobre su papel en la resistencia insulínica, si está demostrada en ratones, pero no está tan claro en

humanos (Gómez-Ambrosi et al 2008, Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Poulos SP et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013).

Adiponectina: Es producida exclusivamente por los adipocitos tanto del TAB como del TAM. Tiene efecto positivo en la salud metabólica y cardiovascular. Tiene efecto antiinflamatorio mediante la síntesis de diferentes interleucinas. Aparte de los efectos anteriores, también tiene un efecto a nivel hipotalámico sobre el apetito, ya que es un factor anorexigénico. También tiene efecto insulinosensibilizador mediante la activación de la cinasa AMPK, que además favorece el catabolismo de los ácidos grasos libres y el gasto energético, a nivel hepático y muscular, al aumentar la captación y utilización de glucosa por el músculo esquelético y favorece la reducción del contenido en triglicéridos en hígado y músculo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos y suprime la lipogénesis, a través de la activación de receptores PPAR α . A nivel cerebral, la adiponectina funciona como una “señal de ayuno” en el control central a corto plazo de la homeostasis energética ya que, al potenciar la utilización de ácidos grasos en tejidos periféricos, favorece la canalización de glucosa hacia el cerebro. Su defecto, o de sus receptores, se asocia a resistencia a la insulina. En la obesidad se ha visto que sus niveles están disminuidos a nivel periférico, pero no cerebral, con lo que disminuye su efecto en la combustión de ácidos grasos en hígado y músculo, pero se mantendrían sus efectos centrales de estimulación de la ingesta y reducción del gasto, lo que agravaría la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (Gómez-Ambrosi et al 2008, Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010).

Angiotensina: El tejido adiposo puede sintetizar y secretar angiotensinógeno y los diversos factores que permiten su conversión a angiotensina II. Se cree que tiene un efecto más local que sistémico, es decir

que no tendría efecto sobre la tensión arterial. Su efecto en el tejido adiposo parece que es disminuir la adipogénesis y estimular la hipertrofia adipocitaria. También tiene efecto proinflamatorio y de alteración del metabolismo lipídico y glucídico (Maury E et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013).

Angiotensinógeno: Es el péptido precursor de la angiotensina. Aunque su principal productor es el hígado, el tejido adiposo es el órgano extrahepático que más lo secreta. Su producción está aumentada en la obesidad, con efecto negativo sobre la función vascular, favoreciendo la hipertensión asociada a la obesidad (Maury E et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013).

Enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Neuropéptido Y: Su principal función es orexigénica y estimulante de la ganancia de peso, de tal manera que sus niveles aumentan de manera fisiológica durante el ayuno y disminuyen en la realimentación. También actúa sobre el gasto energético disminuyéndolo, mediante un efecto inhibidor de la acción del sistema simpático (Poulos SP et al 2010).

Vifastina: Tiene efecto insulinosensibilizador, pero también estimula la producción de IL-1, IL-6 y TNF α , por lo que se la considera una citocina proinflamatoria (Gómez-Ambrosi et al 2008, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010).

Omentina: Acción estimuladora sobre la captación de los hidratos de carbono. Su papel en la obesidad y la resistencia a la insulina no está claro, aunque parece tener efecto insulino-sensibilizante (Gómez-Ambrosi et al 2008, Poulos SP et al 2010).

Chemerina: Modula la adipogénesis. No se conoce aún su papel en la obesidad y la resistencia insulínica, aunque al estar aumentada en la obesidad podría atribuírsele un efecto proinflamatorio, otros le asignan un efecto antiinflamatorio (Gómez-Ambrosi et al 2008, Poulos SP et al 2010)

Vasplina: Sus niveles son mayores en las mujeres que en los hombres. Aunque parece favorecer la sensibilidad de la insulina y se relaciona negativamente con los niveles de Proteína C-reactiva, aún no está claro su papel (Gómez-Ambrosi et al 2008, Poulos SP et al 2010).

Apelina: Estimula la oxidación de ácidos grasos y la termogénesis. También regula la ingesta y la liberación de hormonas hipofisarias. Sus niveles se elevan en la obesidad. Otros efectos son la disminución de la presión sanguínea y estimular la angiogénesis. Puede ser una diana terapéutica para tratar la resistencia insulínica (Gómez-Ambrosi et al 2008, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010).

Adipsina: No se conoce claramente su papel. En animales de experimentación sus niveles se correlacionan con la adiposidad. La insulina y el factor de crecimiento análogo de la insulina tipo1 (IGF-1) estimulan sus niveles en la diferenciación de los adipocitos, inhibiéndola en adipocitos diferenciados. También la suprimen los glucocorticoides y el TNF α (Gómez-Ambrosi et al 2008, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010).

Proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).

Lipoproteína lipasa (LPL).

Lipasa sensible a las hormonas (HSL).

Apolipoproteína E (ApoE): Juega un papel metabólico en el transporte de lípidos, incluyendo el flujo de colesterol desde las células. También se la relaciona con la sensibilidad a la insulina (Poulos SP et al 2010).

Proteína ligadora de retinol-4 (RBP-4): Es la proteína que transporta el retinol a los tejidos. Se la relaciona con la resistencia a la insulina, ya que se encuentra aumentada en la obesidad y la Diabetes tipo 2, y correlación positiva con marcadores de la inflamación como MCP-1, Proteína C-reactiva

y negativa con la adiponectina (Gómez-Ambrosi et al 2008, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010).

Osteopontina: Aunque se expresa abundantemente en el hueso, también en las células del tejido adiposo. Se le asocia al estado proinflamatorio asociado a la obesidad y con la insulino-resistencia (Gómez-Ambrosi et al 2008).

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1): Efecto proinflamatorio. Sus concentraciones se han correlacionado estrechamente con el síndrome de resistencia a la insulina, ya que su producción por el tejido adiposo está posiblemente inducida por la insulina, aumentando más su producción por la grasa visceral que la subcutánea. Este aumento de producción en la obesidad central se relaciona con las alteraciones vasculares asociada a ella, como la aterotrombosis (Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013).

Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α): Efecto proinflamatorio. En el tejido adiposo es producido tanto por los adipocitos como por los macrófagos, ejerciendo tanto efecto autocrino como paracrino, aunque a diferencia que en modelos murinos, en el hombre parece ejercer más un efecto local. Su inducción por estímulos patógenos induce una cascada de citocinas proinflamatorias, quimioquinas, factores de crecimiento y adhesinas endoteliales, que reclutan y activan un amplio espectro de células en el lugar de la infección o el tejido dañado. Sus niveles en el adipocito están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos adiposos. El TNF α tiene los siguientes efectos diabetógenos (Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013):

- Reduce la expresión de genes involucrados en la acción de la insulina.

- Atenúa la señalización de la insulina, al inhibir la autofosforilación y actividad del receptor de insulina, así como la actividad del sustrato 1 del receptor de insulina.
- Inhibe factores de transcripción en la diferenciación adipocitaria y lipogénesis y la sensibilidad a la insulina en los adipocitos.
- Estimula la lipólisis en adipocitos, que provoca un aumento de los niveles de ácidos grasos en sangre, que tiene efecto negativo en la sensibilidad a la insulina
- Estos efectos antidiabetógenos son suprimidos por los fármacos antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas.

Interleucina 1 (IL-1): Efecto proinflamatorio. Es producida por linfocitos, macrófagos, células NK, neutrófilos, células dendríticas, queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso. Favorece la activación de los linfocitos T colaboradores (Th) por parte de las células presentadoras de antígenos (APC, del inglés antigen presenting cells). Favorece la expansión clonal de los linfocitos. La IL 1, actuando de forma sinérgica con otras interleucinas, como IL 6 y TNF α , influyen sobre la respuesta inmunitaria mediada tanto por células como por anticuerpos. A nivel adipocitario inhibe la adipogénesis y suprime la actividad de la lipoproteinlipasa (Bonet ML et al 2009).

Interleucina 2 (IL-2): Efecto proinflamatorio. Es una citocina segregada por los linfocitos T activados que actúa en forma autocrina y paracrina, contribuyendo a la proliferación clonal de las células T. También desempeña un papel fundamental en las propiedades funcionales de los macrófagos, las células B y las células NK. La interacción de la IL 2 con su receptor provoca la producción por las células T de otras citocinas, como

INF γ , TGF β , factores de crecimiento de las células B, como IL 4 e IL 6, y factores de crecimiento hematopoyético, como IL 3, IL 5 y GM-CSF.

Interleucina 4 (IL-4): Producida principalmente por eosinófilos. Efecto antiinflamatorio a través de una respuesta tipo Th2 y de macrófagos M2.

Interleucina 6 (IL-6): Efecto proinflamatorio. Se produce por los linfocitos T y B activados, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. Induce la síntesis de proteínas de respuesta de fase aguda en el hígado y el centro hipotalámico regulador de la fiebre, la estimulación de la proliferación, la diferenciación y producción de anticuerpos por las células B y la estimulación de la hematopoyesis y la trombopoyesis. La función inmunitaria principal de la IL 6 es potenciar los efectos de otras citocinas, especialmente IL 1 y TNF. Sus concentraciones son predictivas del desarrollo de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular (Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010).

Interleucina 7 (IL-7): Efecto proinflamatorio al aumentar la función de los linfocitos maduros activados, particularmente la actividad citotóxica.

Interleucina 8 (IL-8): Efecto proinflamatorio.

Interleucina 10 (IL-10): Efecto antiinflamatorio. Es producida por las células Th2, que inhibe la producción de otras citocinas, como IL 2 e INF γ . También inhibe la producción de citocinas por las células NK y los macrófagos.

Interleucina 12 (IL-12): Efecto proinflamatorio. Es producida principalmente por células B y macrófagos, promueve la proliferación de los linfocitos T y las células NK activadas, aumenta la actividad citolítica de las células NK y LAK y es el inductor más potente de la producción de INF γ por las células T y NK.

Interleucina 13 (IL-13): Efecto antiinflamatorio. Su efecto es similar a la IL 4.

Interleucina 15 (IL-15): Tiene funciones similares a la IL-2 (Poulos SP et al 2010)

Interleucina 17 (IL-17): Efecto proinflamatorio. Sirve de interfase entre la inmunidad innata y la adquirida.

Interleucina 18 (IL-18): Parece ejercer un control central del comportamiento alimentario, en el sentido de suprimir el apetito y la ingesta (Bonet ML et al 2009).

Proteína C reactiva (PCR): Efecto proinflamatorio.

Molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1).

Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1): Es una quimioquina ya que favorece la interacción entre los leucocitos circulantes con el endotelio de los vasos sanguíneos del tejido adiposo, induciendo la migración al interior del tejido adiposo, sobre todo los macrófagos. Sus niveles se elevan en la obesidad. Es producida más por el resto de células de la fracción vascular estromal que, por los adipocitos, y más en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo. Tiene un efecto proinflamatorio e induce resistencia a la insulina (Gómez-Ambrosi et al 2008, Maury E et al 2010).

CCL5: Otra quimioquina que atrae principalmente linfocitos.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Factor de crecimiento transformante beta (TGF β): Tiene una función crítica en el sistema inmunitario, especialmente como antiinflamatorio, suprimiendo la proliferación y la producción de citocinas por los linfocitos y macrófagos. Por otro lado, potencia la inflamación y es quimiotáctico para los neutrófilos y monocitos. Además, el TGF β desempeña un papel esencial en el desarrollo de la tolerancia oral a los antígenos.

Factor de crecimiento análogo a la insulina de tipo 1(IGF-1): Tiene acción similar a la de la insulina, favoreciendo la entrada de glucosa en el tejido adiposo y en el músculo, aunque sus efectos hipoglucemiantes no son

significativos en condiciones fisiológicas. También estimula la proliferación y la diferenciación de adipocitos.

Factor de crecimiento nervioso (NGF).

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF): Implicado en el desarrollo y la homeostasis tisular. Interviene en la angiogénesis, la migración celular y la curación de las heridas. También se relaciona con la proliferación de las CPAAs. Existen más de 20 péptidos, aunque son 3 los implicados en el metabolismo, FGF19, FGF 21 y FGF23 (Bonnet ML et al 2009, Poulos SP et al 2010).

Prostaglandina E2.

Prostaglandina I2.

Mecanismos de expansión del tejido adiposo. Como hemos dicho antes, la **obesidad** se caracteriza por un exceso de tejido adiposo. Durante la última década, ha surgido el concepto de que las comorbilidades relacionadas con la obesidad se originan, en gran parte, en el propio tejido adiposo (Després JP et al 2006, Hajer GR et al 2008).

En condiciones de exceso nutricional, la alternativa más inocua es que los ácidos grasos se depositen a nivel del tejido adiposo subcutáneo. Este acúmulo se producirá mediante crecimiento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y por incorporación de nuevos adipocitos (hiperplasia). En este punto hablamos de la hipótesis del **“límite de expansión del tejido adiposo”**, que parte de la idea de que el tejido adiposo tiene una capacidad limitada de expansión. Dicho límite es variable entre individuos y entre los diferentes depósitos corporales de grasa. Según la hipótesis, cuando un individuo obeso se acerca a su límite de expansión, su tejido adiposo pierde la capacidad de asimilar la totalidad de las calorías ingeridas diariamente

(en un contexto de dieta hipercalórica) y se favorece el acúmulo ectópico de lípidos en otros órganos (Virtue S et al 2008, Virtue S et al 2010).

El límite de expansión es producido por una reducción en la capacidad de hiperplasia del tejido, lo que lleva a un incremento del grado de hipertrofia de los adipocitos. Esta capacidad de hipertrofiarse del adipocito es limitada (puede llegar a aumentar 20 veces su diámetro), por lo que, si se mantiene este exceso nutricional, los ácidos grasos se empiezan a depositar de forma ectópica, ya sea en el tejido adiposo visceral o en el citoplasma de células hepáticas, musculares, betas pancreáticas, provocando lipotoxicidad y dando lugar a resistencia insulínica. Es decir, mientras que un individuo pueda mantener la expansión del tejido adiposo sin acumulación ectópica de lípidos se podrá mantener dentro de la normalidad metabólica sin desarrollo de resistencia insulínica, lo que se define por algunos como “obeso sano” (Griera Borrás JL et al 2014). Este límite puede variar de un individuo a otro y, evidentemente, a mayor adiposidad la probabilidad de alcanzar el límite es mayor.

El volumen de los adipocitos refleja el balance entre lipogénesis y lipólisis, mientras que su número es reflejo del equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de los CPAds. El adipocito del TAB es una célula posmitótica terminalmente diferenciada. En consecuencia, la única forma de generar nuevos adipocitos es a través de la activación de CPAds. Los estudios iniciales han sugerido que el número de adipocitos se fija al comienzo de la edad adulta (Spalding KL. et al 2008). De acuerdo con este concepto, en sujetos adultos, el tejido adiposo se expandiría preferiblemente debido a la hipertrofia de los adipocitos, mientras que la activación de las CPAds se restringiría a la reposición de los adipocitos muertos (Spalding KL. et al 2008). Aunque el problema no está completamente

resuelto (Kim SM et al 2014), otros trabajos informaron que la hiperplasia celular agranda el tejido adiposo durante la edad adulta (Jo J et al 2009, Jeffery E et al 2015). De hecho, el depósito de CPAds contenidos en los depósitos de grasa es excepcionalmente alto (Berry et al 2014), lo que sugiere que la ampliación del tejido adiposo requiere una gran capacidad de respuesta por parte de la hiperplasia de los adipocitos para reaccionar adecuadamente ante un estímulo sostenido de la adipogénesis.

Además del efecto de la lipotoxicidad, también la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo asociado a la obesidad provoca hipoxia que activa distintas respuestas celulares como el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico y la inflamación. Todos estos procesos están interrelacionados y provocan la resistencia insulínica y las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

Actualmente se considera la obesidad un estado inflamatorio crónico. Esta inflamación se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los mediadores inflamatorios plasmáticos como la PCR, el $TNF\alpha$, ciertas adipocinas y los leucocitos circulantes (DePaoli AM 2014, Fuster JJ et al 2016). A nivel celular, los adipocitos aumentan en número y volumen (Jo J et al 2009, Jeffery E et al 2015). También se produce un aumento del infiltrado inflamatorio en algunos órganos, como el tejido adiposo. Esta inflamación del tejido adiposo se caracteriza por un aumento del grado de infiltración de los **macrófagos**, y además se provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio (Lumeng CN et al 2007, Gálico S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). El mecanismo por el cual se incrementan los macrófagos M1 no se ha descrito completamente, proponiéndose dos opciones, un cambio fenotípico de M2

a M1 o bien un reclutamiento de nuevos macrófagos provenientes del torrente sanguíneo al tejido adiposo. Estos macrófagos son los principales responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias, como el $\text{TNF}\alpha$, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, estableciéndose un círculo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias y favorecería la resistencia insulínica. En este cambio de los macrófagos a un perfil inflamatorio parece que juega un papel importante la MCP-1 producida por los macrófagos y los adipocitos, que está aumentada en el tejido adiposo de los obesos (Lumeng CN et al 2007, Galic S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

También se ha estudiado en la obesidad el papel de los **neutrófilos** del tejido adiposo. Secretan mayor cantidad de citocinas proinflamatorias y muestran una mayor expresión de CD11b (marcador de activación de neutrófilos). También se ha visto, que en sujetos con DM2, los neutrófilos muestran una mayor capacidad de inducción de estrés oxidativo y producción de radicales libres de oxígeno. Por otra parte, algunos autores han apreciado que los neutrófilos disminuyen su actividad por la hiperglucemia lo que explicaría la alta prevalencia de infecciones en pacientes con diabetes (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

Los **eosinófilos** parecen estar disminuidos en los sujetos obesos. Esta disminución en su número se asocia a una menor producción de IL-4 y con ello de respuesta antiinflamatoria (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

Los **mastocitos** también tienen un efecto proinflamatorio. Están incrementados en el tejido adiposo de sujetos obesos. Este efecto proinflamatorio es mediado por IL-6, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, MCP-1 y catepsina S (Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

Las **células NK** están disminuidas en sujetos obesos tanto en el tejido adiposo como en sangre, lo que también podría ser la explicación de la alta incidencia de infecciones asociadas a la obesidad (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

Las **células NKT** también pueden contribuir de manera importante en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo y la resistencia insulínica, aunque aún su papel no está del todo claro (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

También la obesidad provoca una alteración en los **linfocitos T**. En el tejido adiposo de pacientes obesos parece existir una mayor expresión de marcadores de linfocitos T (CD3) en comparación con el de individuos delgados. La abundancia de linfocitos T (CD3) se correlaciona directamente con el diámetro de la cintura. Se ha visto que los linfocitos T CD8+ del tejido adiposo de pacientes obesos poseen un fenotipo activado y producen grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, que activan y reclutan macrófagos M1, lo que conduce finalmente a resistencia insulínica y diabetes tipo 2. Por otro lado, también se ha informado de un aumento de células T CD4+ en el tejido adiposo de pacientes obesos, con un fenotipo mayoritariamente de memoria. Además, en estudios en ratones obesos, se ha apreciado una expansión oligoclonal de células T antigénico específico. También se ha visto, que las células con fenotipo Th1 están aumentadas en el tejido adiposo visceral de ratones obesos. Consistentemente con estos hallazgos, el tejido adiposo de sujetos obesos expresa niveles elevados de IFN γ , el cual es crítico en la patogénesis de la resistencia insulínica. Este aumento de IFN γ puede incrementar la acumulación de macrófagos M1 en el tejido adiposo. El tejido adiposo inflamado puede además propagar la polarización hacia un fenotipo Th1 a través de la producción de leptina, la

cual puede actuar directa o indirectamente en las células T promoviendo la producción de las citocinas IL-2 e INF γ . En otros estudios se reporta que los niveles de linfocitos Th2 están disminuidos en obesos. Las células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13, que inducen la diferenciación a macrófagos M2. También se ha apreciado en pacientes obesos una disminución de los linfocitos Tregs (CD4+, CD25+, FoxP3+). Estas células Tregs producen IL-10, que es antiinflamatoria. Se ha relacionado el aumento de los niveles de leptina con esta disminución de las células Tregs. Otra población de células T son las células Th17 que producen IL-17, que es proinflamatoria. Los ratones deficientes de Th17 no muestran defectos en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

Cuando se han analizado los **linfocitos B** y su relación con la obesidad y las enfermedades asociadas a esta, se ha encontrado en modelos experimentales de ratones que maduran a células plasmáticas productoras de grandes cantidades de IgG en el tejido adiposo visceral, induciendo una respuesta inmune humoral sistémica induciendo un fenotipo M1. También los linfocitos B pueden ejercer su efecto proinflamatorio al disminuir la secreción de IL-10 y aumentar la de IL-8 (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017).

La relación entre el sistema inmune, el tejido adiposo y la resistencia insulínica se explica a través de varios mecanismos.

La obesidad lleva a la hipoxia del tejido adiposo y estrés oxidativo, conduciendo a la disfunción de los adipocitos y a la inflamación. Los adipocitos localizados en zona alejadas de los vasos sanguíneos sufren hipoxia y posterior necrosis, tras lo cual son rodeados por células fagocíticas que inician un proceso inflamatorio orientado a la eliminación de estas células muertas. Por otro

lado, la gran cantidad de ácidos grasos almacenados en los adipocitos es capaz de exacerbar procesos oxidativos como la lipoperoxidación, consistente en la oxidación de moléculas lipídicas en el interior de los adipocitos. Esta lipoperoxidación ocurre durante la hiperplasia/hipertrofia adipocitaria y traslada al adipocito a un escenario de estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento considerable en los niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno, como son el ion superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico (NO) respectivamente (León-Pedroza JI et al 2015). El estrés oxidativo puede disparar múltiples vías de señalización, incluyendo NF- κ B y JNK-AP1, las cuales pueden influir en la regulación o disfunción del metabolismo y la inflamación. Los restos de los adipocitos al morir son reconocidos por células presentadoras de antígeno, especialmente macrófagos y células B. Los macrófagos son activados por la interacción de los ácidos grasos y restos apoptóticos a través de las vías de señalización de los TLR y opsoninas. Los macrófagos rodean a los adipocitos muertos formando estructuras parecidas a coronas (CLS, del inglés crown-like structures), que son características de la inflamación de bajo grado del tejido adiposo.

Los macrófagos, entre otras células inmunológicas, expresan un conjunto de receptores de membrana que forman parte de la respuesta innata ante estímulos externos e internos conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PPR, del inglés Pattern Recognition Receptor). Los PPR son capaces de detectar dos tipos de moléculas, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, del inglés Pathogen-Associated Molecular Patterns) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMP, del inglés Damage-Associated Molecular Patterns). Los PAMP son moléculas derivadas de microorganismos patógenos, mientras que los

DAMP son liberadas por tejidos que han sufrido algún tipo de daño. La interacción de los PRR con los PAMP o DAMP permite iniciar una respuesta frente a procesos infecciosos o de daño tisular respectivamente. Dentro de los diferentes grupos de PRR están el grupo integrado por los receptores tipo toll (TLR, del inglés Toll-Like Receptor). En los seres humanos, se han descrito 10 tipos funcionales de TLR, unos localizados en la membrana celular y otros en el citoplasma. Al unirse a sus ligandos, los TLR desencadenan una cascada de señalización intracelular que culmina con la activación de la respuesta inflamatoria a través de la secreción de mediadores inflamatorios y quimiotácticos que reclutan células inmunológicas a los tejidos infectados o dañados. Parece que la respuesta asociada a moléculas DAMP derivadas de un estado metabólico alterado o “DAMP metabólicas” conduce a una inflamación de menor intensidad, mayor duración y sistémica, que la respuesta inducida por PAMP (León-Pedroza JI et al 2015).

Distintos metabolitos han sido vinculados como generadores de inflamación sistémica de bajo grado a través de su unión a TLR. Los ácidos grasos libres, sobre todo los saturados como el ácido palmítico, generan una respuesta inflamatoria sistémica. Además de la dislipemia, la hiperglucemia también actúa como polarizante de los macrófagos hacia un fenotipo proinflamatorio y el inicio concomitante de la inflamación sistémica de bajo grado por medio de la activación de los TLR. Los ácidos grasos libres son capaces de unirse a TLR-1, 2 y 6 localizados en la superficie del macrófago induciendo la liberación de citocinas inflamatorias. El TLR4 se une a proteínas séricas glucosiladas de manera no enzimática durante estados hiperglucémicos como la hemoglobina, la albúmina y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos TLR4 están sobreexpresados en

los macrófagos y mediante la cascada de señalización intracelular mediada por el factor nuclear kappa B (NF- κ B) activa la liberación de citocinas, promoviendo así el inicio de una respuesta inflamatoria en respuesta a la hiperglucemia (León-Pedroza JI et al 2015).

La vía de señalización a través del TLR4 promueve la diferenciación hacia macrófagos M1, que producen citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-6, IL-12 y leptina, y algunas moléculas quimioatrayentes como MCP-1, el factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF-1) y RANTES (Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). Consecuentemente, se atraen monocitos al tejido adiposo, que se diferencian a macrófagos M1, y de esta manera incrementan en el tejido adiposo aún más su número y la producción de más citocinas proinflamatorias. Asociado a lo anterior, los linfocitos T CD8+ son activados, posiblemente por la interacción con macrófagos o células dendríticas, produciendo y secretando citocinas proinflamatorias e incrementando la estimulación, reclutamiento y diferenciación de macrófagos M1, así como la diferenciación de células Th0 a Th1, junto con el aumento de la expresión de IFN γ , lo que también induce la diferenciación hacia macrófagos M1 y posterior inhibición de la respuesta tipo Th2, células Tregs y macrófagos M2, junto con sus citocinas IL-4, IL-10 e IL-13. Por otra parte, los mastocitos también secretan citocinas proinflamatorias, y éstas son capaces de inducir la diferenciación hacia Th17, donde la IL-17 promueve el reclutamiento de otras células proinflamatorias como los neutrófilos. Además de lo dicho, los eosinófilos están reducidos y con ello la producción de IL-4, lo que provoca también la inhibición de la diferenciación de las células Th2 y de los macrófagos M2. Las células B dejan de secretar IL-10 y cambian su fenotipo de IgM a IgG para activar a los macrófagos a través de los receptores FC γ R y de esta

manera potenciar el estado inflamatorio. El papel de los linfocitos NK y NKT no está claro, aunque parece que los NKT pueden incrementar la infiltración de los macrófagos y los NK parecen estar inhibidos en la obesidad.

Además de lo anterior, los efectos a nivel del tejido adiposo no solo tienen un efecto autocrino y paracrino, si no también endocrino al aumentar las citocinas, quimiocinas y monocitos-macrófagos en la circulación, provocando un estado inflamatorio en otros tejidos como el hepático, pancreático y muscular que perpetúa el estado inflamatorio a nivel adipocitario.

En este punto es donde se relaciona la inflamación sistémica y la diabetes tipo 2. Por un lado, existe un proceso inflamatorio a nivel pancreático que afecta a la célula β -pancreática, denominado insulitis. Esta insulitis es mediada por dos vías: 1) la activación de los TLR-2 y TLR-4 por los DAMP metabólicos, principalmente los derivados de los estados hiperglucémicos, y 2) el ensamblaje del inflamosoma NLRP3. Esta insulitis se caracteriza por una liberación continua de IL-6, IL-8, $\text{TNF}\alpha$ y MCP-1, activación de macrófagos insulares y reclutamiento de nuevos monocitos-macrófagos periféricos. Otras moléculas como la IL-12, IL-17 y la NADPH oxidasa-1 tienen también un papel importante en la inflamación de los islotes. En la insulitis, la célula β -pancreática es la más susceptible a los efectos de la IL- 1β , ya que expresa mayores niveles del receptor de esta citocina inflamatoria (IL-1R1). Por otro lado, el proceso inflamatorio sistémico afecta a otros tejidos como el hepático y muscular que sufren, al igual que el pancreático y el adiposos, una infiltración de macrófagos inflamatorios productores de $\text{TNF}\alpha$ (León-Pedroza JI et al 2015).

El $\text{TNF}\alpha$ es una citocina que interfiere directamente con la capacidad de los tejidos hepáticos, adiposo y muscular de responder a la insulina. En

condiciones normales, la insulina se une a su receptor localizado en la superficie del adipocito, hepatocito y miocito, iniciándose una cascada de señalización intracelular mediada por el sustrato del receptor de la insulina (IRS, del inglés Insulin Receptor Substrate) que induce la movilización de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-2 y 4) para la incorporación de este azúcar al interior de la célula. En presencia de $TNF\alpha$, la activación de la vía de señalización IRS-GLUT es inhibida (Bonet ML et al 2009).

En resumen, la hiperglucemia provocada por la falta de entrada de la glucosa en las células se compensa por el aumento en la producción de insulina, hiperinsulinemia, que se sigue por la claudicación y apoptosis de la célula β -pancreática, insulitis, disminución de los niveles de insulina y el establecimiento de la diabetes mellitus tipo 2. La hiperglucemia perpetúa el estado de inflamación sistémica con más llegada de macrófagos proinflamatorios a los tejidos y, de manera concomitante, elevación de citocinas inflamatorias, creándose un círculo vicioso.

La leptina, que en situaciones normales esta disminuida en relación con el aumento del tamaño del adipocito, en los sujetos obesos se ha apreciado que sus concentraciones están elevadas y, además, están los niveles aumentados con relación al grado de adiposidad y de hiperinsulinemia lo que ha llevado al concepto de leptinorresistencia. Esta hiperleptinemia ha sido involucrada en la insulinoresistencia del obeso a través de alteraciones en la fosforilación del receptor de la insulina.

Además, también se asocia un descenso de la adiponectina, que como hemos dicho antes tiene un efecto antiinflamatorio, insulinosensibilizante y antiaterogénico. La hipoadiponectinemia tiene una fuerte relación con el síndrome metabólico. La concentración de adiponectina se correlaciona negativamente con el IMC y la grasa visceral. El mecanismo implicado en el

efecto reductor de la adiponectina que sucede en la obesidad no se conoce bien, pero parece que la hiperproducción de $TNF\alpha$ por el tejido adiposo visceral tiene efecto inhibitor de la síntesis de adiponectina por los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo. Además, la IL-6 y los glucocorticoides también inhiben la secreción de adiponectina. La hipoadiponectinemia se asocia a resistencia insulínica y, por el contrario, su elevación ejerce efecto protector contra el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

1.6 ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO ASOCIADO A LA OBESIDAD:

También denominada Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólica (EHGNA). Compone un espectro de enfermedades que abarca desde la Esteatosis Hepática (EH) como forma inicial, pasando por la Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA) y la fibrosis, que puede evolucionar a una cirrosis hepática y, en casos extremos, a un carcinoma hepático (Day CP et al 1998, Pérez Aguilar et al 2004, Arun J et al. 2007, Farrell GC et al 2006, Gaggini M et al 2013). La EHGNA está íntimamente con la obesidad y la resistencia insulínica, y actualmente se acepta que representa la manifestación hepática del síndrome metabólico (Marra F et al 2009, Buechler C et al 2011, Carazo A et al 2014). La EHGNA es la hepatopatía más frecuente en pacientes obesos, cuya incidencia ha crecido en paralelo a la de la obesidad y el sobrepeso. En la actualidad, es considerada como la principal causa de cirrosis en ausencia de hepatitis virales y alcoholismo (de Alwis NM et al 2008). La prevalencia de la EHGNA se incrementa con el grado de obesidad, pudiendo superar el 80 % en obesidad mórbida (Yilmaz Y 2012), aunque la prevalencia de la esteatohepatitis no se conoce con exactitud y puede cambiar dependiendo de los criterios histológicos empleados en el diagnóstico. La “hipótesis del doble impacto” se propuso a finales del siglo XX como un modelo para explicar el origen del hígado graso y su posterior evolución hacia esteatohepatitis (Gesta S et al. 2007). La acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos (primer impacto) desencadenaría una serie de eventos citotóxicos (segundo impacto) que culminarían en esteatohepatitis. Actualmente, el desarrollo de la EHGNA se considera un proceso multifactorial, con cambios de un paciente a otro que reflejan diferencias genéticas y ambientales.

La EHNA es similar histológicamente a la hepatitis alcohólica y se caracteriza por esteatosis macrovesicular, necroinflamación, degeneración balonzante de los hepatocitos y fibrosis (Pérez Aguilar et al 2004). Aunque la mayoría de los pacientes son obesos con resistencia insulínica, también se presenta en pacientes delgados sin patologías asociadas o con una amplia miscelánea de situaciones como cirugía gastrointestinal derivativa, toma de fármacos, etc. (Pérez Aguilar et al 2004). La definición de EHNA incluye por tanto la existencia de hallazgos histológicos característicos, con elevación persistente de transaminasas, sin antecedentes de ingesta significativa de alcohol (<30 g a la semana confirmando por el paciente y la familia) y ausencia de otros tipos de hepatopatías (Pérez Aguilar et al 2004).

Epidemiología de la EHGNA: La incidencia de la EHGNA está infraestimada y varía ampliamente según distintos estudios y los métodos diagnósticos utilizados. La biopsia hepática es el método “gold standard” para el diagnóstico de la EHGNA, pero dado su carácter invasivo no se utiliza para estudios poblacionales (Vernon G et al 2011). Igualmente se puede decir de su prevalencia. En dicho artículo se revisan los trabajos publicados sobre prevalencia de la EHGNA (Vernon G et al 2011):

- En un estudio coreano con 589 biopsias hepáticas en potenciales donantes de hígado, se encontró una prevalencia del 51%.
- En otro estudio de EE.UU. con biopsias hepáticas también para trasplantes, reveló que el 20% de los posibles donantes presentaban un grado de esteatosis superior al 30%.
- En varios estudios con biopsia hepática los resultados no fueron concluyentes ya que incluía sujetos con conocido consumo de alcohol.

- En un estudio griego donde los sujetos fallecían por causa cardiovascular o accidente de tráfico y se les realizó biopsia hepática, una vez descartada enfermedad hepática vírica u otra enfermedad hepática conocida, se apreció que la presencia de esteatosis era del 31% y esteatohepatitis del 40%.
- Mediante métodos no invasivos se ha intentado determinar la prevalencia de la EHGNA. En España se realizó un estudio multicéntrico en 2010 mediante el uso de ecografía abdominal. Como resultado de este estudio, se determinó que la prevalencia de EHGNA era del 33% en los hombres y del 20% en las mujeres.
- La ecografía abdominal ha sido usada por otros estudios dando una prevalencia de: 25% en Italia, 17% en India, 46% en EE.UU.
- La Resonancia Magnética Nuclear también se ha utilizado como método diagnóstico, como el estudio de Dallas (Texas, EEUU) que identificó EHGNA en el 31% de una población multiétnica.
- Otros estudios se han basado en parámetros bioquímicos como los niveles de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), en otros parámetros como IMC, circunferencia de la cintura, triglicéridos y otros marcadores que más adelante detallaremos.
- En resumen, se ha calculado que la prevalencia en EE.UU. de la EHGNA oscila entre el 10-35% de la población, siendo mayor entre la población obesa mórbida (hasta el 90%). En el resto de mundo, esta prevalencia oscila entre el 6-35% con una media del 20%. Con respecto a la EHNA se calcula que su prevalencia es del 2-3%, siendo del 37% en los obesos mórbidos. Aunque la EHGNA afecta a todos los grupos étnicos, parece

más frecuente en hispanos y europeos americanos que en afroamericanos. Otro dato importante, es que como hemos dicho la EHGNA se asocia a la obesidad y al síndrome metabólico, en Asia se diagnostican casos de EHGNA en sujetos no obesos.

Etiopatogenia de la EHGNA (Esteatosis Hepática (EH) y Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA)): La mayoría de los pacientes afectados de EHGNA son obesos o con sobrepeso y sufren de resistencia insulínica, y probablemente también de resistencia a la leptina, por lo que sufren una alteración en la regulación de su metabolismo.

La **resistencia insulínica** se considera el factor fisiopatológico individual más importante en el desarrollo de la Esteatosis Hepática.

Conviene recordar el metabolismo normal de los ácidos grasos (Pérez Aguilar et al 2004): Durante la digestión, los triglicéridos de los alimentos ingeridos son convertidos por los enterocitos en quilomicrones que serán transportados por la linfa y posteriormente hidrolizados en ácidos grasos por la lipoproteín-lipasa localizada en el endotelio capilar de los tejidos adiposo y hepático. Los ácidos grasos libres se dirigen de inmediato a los adipocitos donde son convertidos en triglicéridos reesterificados o al músculo como aporte energético o bien penetran en el hígado. En situaciones de ayuno, los ácidos grasos que se suministran al hígado provendrán de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo. Así, esta hidrólisis será en condiciones normales estimulada por las catecolaminas, el glucagón y la hormona del crecimiento e inhibida por la insulina. En el hígado, los ácidos grasos son sometidos a beta-oxidación mitocondrial, usados en la síntesis de triglicéridos o para formar fosfolípidos y ésteres de colesterol.

Sin embargo, en situaciones de **resistencia a la insulina**, el aumento de la misma en la sangre afecta al adipocito y al hepatocito de forma distinta. En el adipocito favorece la lipólisis con la consiguiente mayor liberación de ácidos grasos al hígado; en el hepatocito estimula la síntesis de ácidos grasos e inhibe la beta-oxidación mitocondrial de los mismos. Además, los niveles altos de insulina pueden inhibir la síntesis de la apolipoproteína B100, componente de las VLDL, dificultando que los triglicéridos sean transportados fuera del hígado. En resumen, el mayor aflujo de ácidos grasos al hígado combinado con alteraciones potenciales de su metabolización hepática ocasiona esteatosis hepática (Pérez Aguilar et al 2004, Solís Herruzo JA et al 2006).

Una vez producida la EH algunos pacientes evolucionan a formas de EHGNA más evolucionada como la ENHA (43%), mientras que el resto permanecen con una histología estable. Se habla de la teoría del “doble impacto” (Gesta S et al. 2007) para explicar la individualidad en la respuesta y como, según avanza la enfermedad, se potencia la predisposición del individuo a una progresión de la EHGNA. Esta teoría postula que un primer impacto provoca la acumulación de grasa en el hígado y esta situación hace al hepatocito más sensible a que un segundo impacto desarrolle una respuesta inflamatoria conducente a EHNA (Pérez Aguilar et al 2004, Gesta S et al. 2007, Buqué X et al 2008).

Fisiopatología de la EHNA: Entraría aquí el “segundo impacto” sobre un hepatocito vulnerable al tener un acúmulo excesivo de grasa. Se implican factores genéticos que se interrelacionan con un medio ambiente favorable y un sujeto susceptible (Gesta S et al. 2007, Buqué X et al 2008). El medio ambiente favorable es la ingesta excesiva de calorías, en forma de grasas y carbohidratos simples, y una reducida actividad física. El sujeto susceptible

hace referencia a factores autocrinos, paracrinos y endocrinos capaces de desencadenar estrés oxidativo, peroxidación lipídica, producción anormal de citocinas, o de inducir disfunción mitocondrial y desórdenes en el metabolismo de los ácidos grasos. Estos factores son:

- Factores Genéticos: Al igual que existen diferencias étnicas en el desarrollo de complicaciones étnicas debido a la sobrealimentación, también se implican diferencias étnicas a la hora de explicar el desarrollo de la EHGNA (Vernon G et al 2011, Buechler C et al 2011). En estudios poblacionales de EE.UU. se ha apreciado que la mayor prevalencia de EHGNA se encuentra entre los Hispanos, seguidos de los Blancos-no hispanos y, a continuación, los Afroamericanos. La prevalencia de EHGNA entre los Nativos Americanos y de Alaska se sitúa entre el 0,4 y 2%. No están claras las razones de estas diferencias étnicas. Se han descrito varias mutaciones genéticas asociadas a la EHGNA (Vernon G et al 2011, Buechler C et al 2011). El más importante es el alelo I148M del gen PNPLA3, que codifica la adiponutrina. En sujetos homocigotos para este alelo, la cantidad de grasa hepática es el doble que la población que no lo es. Este alelo es frecuente entre los Hispanos y menos frecuente entre los Caucásicos y Afroamericanos. También es más frecuente el EHGNA entre los homocigotos para este alelo. Otra variante del mismo gen, PNPLA3-S453I, que es común entre los Afroamericanos y raro en Caucásicos e Hispanos, se asocia con una significativa menor acumulación grasa hepática. En estudios posteriores de EHGNA mediante TAC y biopsia se ha confirmado la importancia de este gen en el grado de acumulación grasa en el hígado. Otro gen implicado, que se asocia a la EHGNA entre la población china, es el gen GCKR. Otros genes también se han asociado a la EHGNA, aunque con menor evidencia.

- Estrés Oxidativo: En un hepatocito la β -oxidación mitocondrial es la principal ruta de oxidación de los ácidos grasos. Las mitocondrias son la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS). En la β -oxidación de los ácidos grasos se producen los ROS. Estos ROS son neutralizados por sistemas enzimáticos y por defensas celulares vitamínicas, como la vitamina E y C (Buqué X et al 2008).

En un hepatocito alterado por la infiltración grasa y con mitocondrias disfuncionales, una parte sustancial de los ácidos grasos se procesarán por los sistemas oxidativos peroxisomal y microsomal produciendo ROS. La oxidación microsomal está controlada por el sistema de citocromos P450, más concretamente por CYP2E1 y miembros de la familia de los CYP4A. CYP2E1 parece ser la principal fuente microsomal de H_2O_2 y de peroxidación lipídica y, además, presenta mayor expresión y/o actividad en individuos con síndrome metabólico (obesidad, grasa visceral, DM2, dislipemia) y en pacientes con EHNA. También en la diabetes se producen más ROS por la oxidación masiva de glucosa (Buqué X et al 2008, Buechler C et al 2011).

Los ROS son sustancias de vida corta, que ejercen un efecto local, pero que pueden provocar una situación de estrés oxidativo en la célula si los sistemas defensivos celulares no los contrarrestan adecuadamente. Los ROS pueden provocar una multitud de efectos, como son el aumento de la síntesis de $TNF-\alpha$ (que a su vez causa resistencia insulínica, necrosis y apoptosis), el agotamiento de sustancias antioxidantes naturales y de ATP y NAD^+ , daño al ADN, alteración de la estabilidad de las proteínas, distorsión de membranas y secreción de citocinas proinflamatorias (Pérez Aguilar et al 2004, Solís Herruzo JA et al 2006, Buqué X et al 2008).

Un efecto importante de los ROS es la peroxidación lipídica. Se genera como producto final aldehídos reactivos (el melandialdehído y el 4-hidroxinonenal), compuestos de vida media superior a los ROS que tienen facilidad para difundir a través de las membranas celulares, pudiendo alcanzar dianas extracelulares y extender los efectos del daño oxidativo. Además, son potentes quimioatrayentes de células inflamatorias y activadores de células estrelladas, pudiendo perpetuar la respuesta inflamatoria al activar la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas y de moléculas de adhesión como ICAM-1, E-selectina y P-selectina. Todos estos fenómenos pueden producir muerte celular por apoptosis y necrosis, inflamación y fibrosis (daños presentes en la EHNA) (Pérez Aguilar et al 2004, Buqué X et al 2008, Farrell GC et al 2012). El mecanismo por el cual el estrés oxidativo genera daño celular parece ser la activación crónica de NF- κ B (Pérez Aguilar et al 2004, Buqué X et al 2008, Farrell GC et al 2012).

- *Papel del TNF- α* : Parece que juega un papel importante en la disfunción mitocondrial de los hepatocitos de pacientes afectados de EHNA. En los pacientes afectados de EHNA se ha comprobado que existe tasas elevadas de TNF- α en sangre y sus niveles se correlacionan con la severidad de la inflamación y la fibrosis (Obika M et al 2012, Marra F et al 2009). El origen de este TNF- α hepático probablemente no es único, ya que tanto el tejido adiposo, como los hepatocitos y las células de Kupffer pueden producir TNF- α (Solís Herruzo JA et al 2006, Farrell GC et al 2012). Los estímulos potenciales para la liberación del TNF- α son variados (citocinas de los adipocitos, fagocitosis de lipoperóxidos, endotoxinas). Además, los mismos ácidos grasos libres liberados durante la lipólisis de la grasa abdominal pueden inducir la expresión del TNF- α tanto en el tejido adiposo como en los

hepatocitos. Este efecto lo produciría a través de la activación de NF- κ B. Este factor de transcripción, además de aumentar la expresión del TNF- α , también lo hace del TGF β , la IL-8, la IL-6 y la IL-1 β . Estos factores se asocian a los cambios histológicos de la EHNA, por ejemplo, IL-8 induce quimiotaxis de neutrófilos, TNF- α induce necrosis/apoptosis de hepatocitos, TGF β activación de células estrelladas, fibrosis hepática y formación de cuerpos de Mallory (Solís Herruzo JA et al 2006).

- Lipotoxicidad: Dentro de los hepatocitos en la EHNA existen triglicéridos y otros lípidos, y estos últimos parecen cada vez más claro que están implicados en el desarrollo de EHNA por medio de un mecanismo de lipotoxicidad. Por el contrario, parece demostrado que los triglicéridos protegen al hígado de la lesión hepática (Farrell GC et al 2012). Este daño hepático puede ser, directa o indirectamente, mediante la activación de la vía JNK y la vía de muerte celular mitocondrial-lisosómica, y también mediante la vía de señalización proinflamatoria NF- κ B y proteína 1 JNK/activador (AP-1).
- Papel del tejido adiposo en la inflamación hepática: Un sitio cada vez más implicado es el tejido adiposo, particularmente el tejido adiposo visceral. Ya hemos hablado anteriormente del papel del tejido adiposo como órgano inflamatorio y su papel en la atracción de macrófagos y producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). El MCP-1 estimula la lipogénesis hepática y este puede ser el camino que conecta la inflamación del tejido adiposo con la esteatosis hepática y con la inflamación intrahepática (Farrell GC et al 2012). Ya hemos hablado antes polarización de los macrófagos que pasarían de ser tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor

proinflamatorio (Lumeng CN et al 2007, Gálico S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). Este aumento de los macrófagos M1 en el tejido adiposo se ha relacionado también con la evolución de la enfermedad hepática, ya que esto también ocurriría con los macrófagos hepáticos (las células de Kupffer) que al pasar a un fenotipo inflamatorio provocarían un aumento del daño tisular mediante la producción de citocinas inflamatorias que inducirían fibrosis hepática (Alisi A et al 2017).

- La Flora Gastrointestinal: Otro órgano que puede contribuir a la inflamación presente en la EHNA es el aparato gastrointestinal, más específicamente la flora gastrointestinal. Existe cada vez más evidencia que esta flora está alterada en los obesos y produce endotoxinas que provocan inflamación y daño hepático (Farrell GC et al 2012).
- Sobrecarga Hepática de Hierro: La mayoría de los pacientes con sobrecarga primaria de hierro no debida a hemocromatosis presentan resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina provoca una mayor expresión de los receptores de la transferrina en la superficie celular. El acumulo de hierro ferroso en el hígado es un poderoso generador de radicales hidróxilos, que pueden contribuir a la génesis de ROS, daño y muerte celular y, al activar las células estrelladas, estimular la fibrogénesis (Pérez Aguilar et al 2004).
- Déficit de Adiponectina: Esta hormona evita la acumulación de grasa en el hígado. También ejerce un efecto antiinflamatorio mediante la reducción de la producción de TNF- α por macrófagos, la inhibición de la vía de la NF- κ B y la disminución de la activación de los macrófagos. En pacientes con EHGNA los niveles de adiponectina están disminuidos (Buechler C et al 2011).

- **Leptina:** Los niveles altos de leptina se correlacionan con la gravedad de la esteatosis hepática. Se piensa que es la resistencia a la leptina la que provoca la pérdida de la función antiesteatósica de la misma. Los niveles altos de leptina, además, estimulan a las células estrelladas y favorecen la fibrosis hepática, y posterior progresión a cirrosis (Pérez Aguilar et al 2004, Marra F et al 2009).

Diagnóstico de la EHGNA: El diagnóstico de la EHGNA necesita de la confirmación de esteatosis hepática basado en estudios de imagen o biopsia hepática, además de la exclusión de la ingesta de más de 20 g de alcohol al día (Obika M et al 2012). Dentro de los marcadores no invasivos de la EHGNA se dispone de un conjunto de síntomas, signos, parámetros analíticos y pruebas de imagen, pero que no tienen especificidad y sensibilidad para distinguir la EH de la EHNA (Obika M et al 2012). Es importante, una vez hecho el diagnóstico de EHGNA, determinar la severidad de la misma, ya que tiene connotaciones pronósticas, y para ello, la biopsia aun es necesaria (Obika M et al 2012).

- **Datos clínicos:** La mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos, y cuando existen síntomas y signos suelen ser inespecíficos y no sirven para el diagnóstico ni para indicar su severidad (Obika M et al 2012). El síntoma más frecuente es el dolor en el hipocondrio derecho y la fatiga (Dowman JK et al 2011), sobre todo en niños (Pérez Aguilar et al 2004).

En la exploración el signo más frecuente es la hepatomegalia (Dowman JK et al 2011), sin signos de enfermedad hepática crónica salvo que el cuadro haya evolucionado ya a cirrosis, en cuyo caso podemos encontrar ascitis, esplenomegalia, angiomas en forma de araña, eritema palmar, imagen en cabeza de medusa e ictericia (Obika M et al 2012). La presencia de

lipohipertrofia dorsocervical es el parámetro antropométrico más fuertemente asociado a la severidad de la EHNA (Dowman JK et al 2011).

Patologías y antecedentes que con más frecuencia acompaña a la EHGNA son obesidad, diabetes e hipertensión (Obika M et al 2012).

- **Parámetros analíticos:** No existe un marcador bioquímico que por sí solo confirme el diagnóstico de EHGNA, ni sea capaz de distinguir entre EH, EHNA y cirrosis (Obika M et al 2012).
 - **GOT/GPT:** La anomalía más precoz en pacientes con EHGNA es la alteración en las pruebas de función hepática con elevación entre 2 y 5 veces de las transaminasas (GOT y GPT), y ocasionalmente hasta 10-15 veces (Pérez Aguilar et al 2004). Pero en más de los dos tercios de los pacientes se encuentran niveles normales de las transaminasas en diferentes momentos evolutivos (Dowman JK et al 2011). La elevación de la GOT es mayor que la elevación de la GPT, y cuando la relación GOT/GPT es mayor de 1 se asocia con una enfermedad hepática más avanzada (Pérez Aguilar et al 2004, Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012).
 - **Fosfatasa Alcalina:** También se puede elevar, hasta el doble o el triple, pero no como parámetro aislado (Pérez Aguilar et al 2004, Dowman JK et al 2011).
 - **GGT:** Está también frecuentemente elevada y se asocia con una mayor mortalidad por enfermedad hepática y con una mayor fibrosis (Obika M et al 2012).
 - **Hierro y EHNA:** En la mitad de los pacientes con EHNA se encuentran niveles elevados de ferritina y, en el 10%, una saturación de la transferrina elevada, aunque no parecen correlacionarse estas elevaciones con una concentración elevada

de hierro hepático (Dowman JK et al 2011). Parece que existe una relación entre los niveles altos de ferritina sérica y la severidad de la EHGNA (Kowdley KV et al 2012), lo que puede representar una diana terapéutica (Valenti L et al 2012).

- **TNF- α :** Ya hemos comentado antes que se encuentra elevado y parece correlacionarse con la severidad de la inflamación y la fibrosis (Obika M et al 2012, Marra F et al 2009).
- **Adiponectina:** Se ha determinado que los niveles de adiponectina son significativamente menores en pacientes en fases tempranas de la EHNA frente a sujetos con simple EH y, también, se ha apreciado un descenso de los receptores AdipoR2 de adiponectina en la EHNA (Marra F et al 2009, Buechler C et al 2011), aunque aún no está clara si hay relación entre los niveles de adiponectina y la severidad de la fibrosis hepática (Obika M et al 2012, Marra F et al 2009).
- **Proteína C Reactiva (PCR):** Los estudios para relacionar la PCR y la EHNA han mostrado resultados dispares. Mientras algunos estudios han mostrado una elevación de la PCR en la EHNA, otros indican que no hay tal elevación en comparación con los sujetos controles (Obika M et al 2012, Marra F et al 2009).
- **Interleucina 6 (IL6):** Se encuentra elevada en los pacientes con EHNA (Obika M et al 2012).
- **Otros marcadores relacionados con la EHGNA son** (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012):
 - Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)
 - Leptina.
 - Colágeno IV dominio 7S
 - Ácido Hialurónico

- Plaquetas
 - Laminina Sérica
 - Tiorredoxina
 - Caspasa-Troceados Citoqueratina 18
 - Homocisteína
 - Enzima Activa Prolidasa Sérica (Serum Prolidase Enzyme Activity “SPEA”)
- **Paneles de Índices:** Se han ideado varios índices diagnósticos no invasivos, mediante la combinación de los parámetros analíticos arriba descritos, que ayudan a diagnosticar EHGNA en sus distintos grados y evitar la realización de biopsias hepáticas (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012):
 - **NAFLD Liver Fat Score:** Incluye la presencia de síndrome metabólico y DM tipo 2, insulina sérica en ayunas, nivel sérico de GOT y relación GOT/GPT.
 - **Fatty Liver Index (FLI):** Usa el IMC, circunferencia de la cintura, nivel de triglicéridos y GGT para el estudio del hígado mediante ecografía.
 - **Lipid Accumulation Product (LAP):** Utiliza la circunferencia de la cintura y el nivel de triglicéridos.
 - **Visceral Adiposity Index (VAI):** Hace uso del IMC, circunferencia de la cintura y niveles de triglicéridos y de HDL-colesterol para predecir EH.
 - **Hypertension, ALT and Insulin Resistance Score (HAIR):** Incluye la presencia de HTA, elevación de la GPT y la existencia de resistencia a la insulina. La presencia de al menos 2 de estos

parámetros predice la EHNA con una alta sensibilidad y especificidad.

- **SteatoTest:** Combina 10 parámetros bioquímicos con la edad, sexo e IMC.
- **Marcador de Palekar y col.:** Mediante la combinación de 6 variables (edad, sexo, GOT, IMC, relación GOT/GPT y nivel sérico de ácido hialurónico) es capaz de distinguir la EH de la EHNA.
- **NASH Test:** Combina 13 variables bioquímicas y clínicas para predecir EHNA.
- **FibroTest:** Se utiliza para determinar la presencia de fibrosis avanzada. Se compone de la α 2-macroglobulina, la apolipoproteína A-I, la haptoglobina, la bilirrubina total, la GGT y la GPT.
- **NAFLD Fibrosis Score (NFS):** Utiliza 6 variables: edad, hiperglucemia, IMC, número de plaquetas, albúmina y relación GOT/GPT.
- **European Liver Fibrosis (ELF):** El original usaba 3 parámetros (el ácido hialurónico, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP1) y el péptido aminoterminal del procolágeno III (P3NP)) en combinación con la edad. Posteriormente se excluyó la edad. Cuando se le añaden 5 parámetros más (IMC, presencia de diabetes o intolerancia a la glucosa, relación GOT/GPT, número de plaquetas y nivel de albúmina) mejora su capacidad diagnóstica
- **BARD Score:** Combina 3 variables: IMC, relación GOT/GPT y presencia de diabetes.
- **AST-to-Platelet Ratio Index (APRI).**

- **AST/ALT ratio (AAR):** Utiliza la relación GOT/GPT. Se utiliza solo o forma parte de otros índices para el diagnóstico de la EHGNA y de la fibrosis asociada a la EHNA (como el NFS y el BARD score).
 - **FIB-4 Test:** Incluye: número de plaquetas, GOT y GPT.
 - **FibroMeter:** Combina 6 variables: edad, peso, glucosa en ayunas, GOT, GPT, ferritina y número de plaquetas.
 - **FibroMax Panel:** Es la unificación del FibroTest, SteatoTest y NASHTest. Se está utilizando cada vez más como alternativa no invasiva a la biopsia hepática.
- **Pruebas de Imagen:**
 - **Ecografía Hepática:** Es el método de screening más utilizado para valorar a pacientes donde la elevación de las enzimas hepáticas hace sospechar la presencia de EHGNA (Obika M et al 2012). Tiene alta sensibilidad y especificidad (Pérez Aguilar et al 2004), Los hallazgos ecográficos son: hepatomegalia, incremento difuso de la ecogeneidad del parénquima hepático y engrosamiento vascular. El parénquima hepático infiltrado por la grasa deja de parecerse al renal y adquiere un más brillo. Este cambio en el contraste hepato-renal ayuda al diagnóstico de EH (Obika M et al 2012). Aunque es un método diagnóstico barato y fácil, tiene algunas **limitaciones** (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012):
 - i) Es una prueba operador-dependiente por lo que el resultado depende de la experiencia del observador, existiendo mucha variabilidad entre diferentes profesionales.
 - ii) La sensibilidad para detectar la esteatosis hepática desciende cuando el grado de infiltración grasa es menor del 30%.

- iii) En pacientes obesos pierde sensibilidad para detectar esteatosis hepática en hasta un 40%.
- iv) No es un buen método diagnóstico para detectar inflamación y fibrosis hepática. En cambio, sí parece útil en caso de cirrosis hepática.
- **Ecografía Hepática con Levovist:** Son microburbujas que se acumulan en el parénquima hepático debido a que se componen de galactosa y ácido palmítico. La captación de esta sustancia desciende en la EHNA, pero no en la EH y hepatitis crónica viral, y puede ayudar a la ecografía a diferenciar la EH de la EHNA (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012).
- **Elastografía Transitoria (Fibroscan):** Es un método no invasivo que utiliza los ultrasonidos para medir la rigidez del parénquima hepático, es decir, para medir la fibrosis hepática (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012).
- **Tomografía Axial Computerizada (TAC):** Permite de una forma más cuantitativa la medición de la atenuación del parénquima hepático en comparación con la ecografía hepática. Parece que el TAC sin contraste es más útil que el TAC con contraste para detectar esteatosis hepática. Entre las mediciones que se realizan está la atenuación hepática absoluta y la normalización de la atenuación hepática en relación con la atenuación esplénica (diferencia entre atenuación hepática y esplénica y razón atenuación hepática/esplénica) (Obika M et al 2012). La atenuación esplénica es 8-10 Unidades Hounsfield (UH) menos que el hígado sano. En el TAC sin contraste, una atenuación hepática menor de 40 UH, una diferencia entre atenuación hepática y esplénica menor de 10UH o una razón

atenuación hepática/esplénica menor de 1 es altamente predictivo de esteatosis hepática. La sensibilidad de la TAC es del 100-73% y la especificidad del 100-95%. La capacidad diagnóstica de la TAC disminuye a medida que disminuye la infiltración grasa del hígado (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012). Si existe hemosiderosis hepática se alteran los valores de la atenuación hepática y puede dar lugar a errores diagnósticos (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012). Otro problema de la TAC es la radiación que provoca al paciente y es más cara que la ecografía (Pérez Aguilar et al 2004).

- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** Tiene la capacidad de detectar EHGNA con grados de infiltración grasa tan baja como un 3%. Pero no tiene la suficiente sensibilidad ni especificidad para el estadiaje de la EHGNA, es decir diferenciar la EH de la EHNA con o sin fibrosis, y además es una técnica muy cara y poco accesible (Obika M et al 2012).
- **Biopsia Hepática:** El espectro histológico de la EHGNA va desde la simple esteatosis, pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis y, terminando, en la cirrosis. No existen diferencias histológicas que diferencien la EHGNA de la enfermedad hepática alcohólica (Dowman JK et al 2011), por lo que es imprescindible para distinguir la primera de la segunda una historia clínica que demuestre una ingesta de alcohol inferior a 30 g/día (Pérez Aguilar et al 2004).

Dado que existe una pobre correlación entre la clínica, los parámetros analíticos y la anatomía patológica en la EHGNA, es muy difícil realizar el estadiaje sin biopsia hepática, siendo definida la misma como el “gold standard” para el diagnóstico y estadiaje de la EHGNA. La Asociación Europea para el Estudio de la Enfermedad Hepática recomendó la

biopsia hepática en todos los sujetos sometidos a cirugía bariátrica, y como punto final en todos los ensayos clínicos (Nalbantoglu I et al 2014). Además, permite determinar el grado de concentración de hierro hepática, que parece influir en la evolución a fibrosis de la EHNA, y excluir otras enfermedades como la enfermedad hepática inducida por otros tóxicos diferentes al alcohol, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune (Obika M et al 2012).

- La biopsia hepática, por otro lado, no está exenta de limitaciones

(Obika M et al 2012, Nalbantoglu I et al 2014):

- Es un método invasivo con riesgo de complicaciones como sangrado, dolor y, aunque de forma excepcional, muerte.
 - Existe un error de muestreo, ya que solo se obtiene 1/50.000 de la masa total del hígado. Se considera adecuada una biopsia de al menos 1,6 cm de longitud con un diámetro de 1,2-1,8 mm que contenga aproximadamente 10 tractos portaes. Esto es importante al evaluar la fibrosis, ya que no se distribuye de una forma homogénea.
 - Es importante la experiencia y destreza del patólogo, existiendo una importante variabilidad entre distintos profesionales.
- **Los distintos estadios de la EHGNA son desde el punto de vista histológico** (Dowman JK et al 2011, Obika M et al 2012, Nalbantoglu I et al 2014):
 - **Esteatosis Hepática (EH):** Es usualmente macrovesicular por acúmulo de triglicéridos dentro de los hepatocitos. Son raras las alteraciones mitocondriales.
 - **Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA):** Las lesiones más habituales se localizan en las zonas perivenulares, aunque pueden existir lesiones portaes y periportaes, y se caracterizan por daño

en los hepatocitos caracterizados por balonización, necrosis, daño mitocondrial y presencia de la hialina de Mallory, inflamación lobular con infiltración de mononucleares y neutrófilos.

- **Cirrosis No Alcohólica:** En fases avanzadas, desaparición de las lesiones descritas en la EHNA cuando evoluciona a cirrosis, por lo que a veces se diagnostican estas cirrosis como criptogenéticas.
- **Carcinoma Hepatocelular:** Sus características son fácilmente reconocible y suele ser una complicación de la cirrosis, e incluso, de la pre-cirrosis.
- **Sistema de Clasificación Histológica en la EHNA:** El más aceptado actualmente es el propuesto por Kleiner y col (Kleiner DE et al 2005):

Table 1. NASH Clinical Research Network Scoring System Definitions and Scores in Study Set

Item	Definition	Score/Code	% Responses in Category for Study Set Cases	
			Adult (n = 576)	Pediatric (n = 162)
Steatosis	Low- to medium-power evaluation of parenchymal involvement			
Grade	by steatosis			
	<5%	0	10%	3%
	5%-33%	1	34%	29%
	>33%-66%	2	31%	31%
	>66%	3	26%	36%
Location	Predominant distribution pattern			
	Zone 3	0	31%	14%
	Zone 1	1	1%	12%
	Normal	2	37%	22%
	Periacinar	3	31%	52%
Microvesicular steatosis*	Contiguous patches			
	Not present	0	90%	96%
	Present	1	10%	4%
Fibrosis				
Stage	None	0	40%	29%
	Perisinusoidal or periportal	1	15%	4%
	Mild, zone 3, perisinusoidal	1A	6%	5%
	Moderate, zone 3, perisinusoidal	1B	6%	5%
	Portal/periportal	1C	6%	27%
	Perisinusoidal and portal/periportal	2	12%	10%
	Bridging fibrosis	3	15%	17%
	Cirrhosis	4	6%	9%
Inflammation				
Lobular inflammation	Overall assessment of all inflammatory foci			
	No foci	0	14%	15%
	<2 foci per 200x field	1	53%	60%
	2-4 foci per 200x field	2	27%	22%
	>4 foci per 200x field	3	6%	3%
Microgranulomas	Small aggregates of macrophages			
	Absent	0	57%	53%
	Present	1	43%	47%
Large lipogranulomas	Usually in portal areas or adjacent to central veins			
	Absent	0	86%	99%
	Present	1	14%	1%
Portal inflammation	Assessed from low magnification			
	None to minimal	0	67%	67%
	Greater than minimal	1	33%	33%
Liver cell injury				
Ballooning*	None	0	33%	49%
	Few balloon cells	1	38%	36%
	Many cells/prominent ballooning	2	29%	15%
Acidophil bodies				
	None to rare†	0	89%	90%
	Many	1	11%	10%
Pigmented macrophages				
	None to rare†	0	87%	82%
	Many	1	13%	18%
Megamitochondria*				
	None to rare†	0	86%	95%
	Many	1	14%	5%
Other findings				
Mallory's hyaline	Visible on routine stains			
	None to rare†	0	80%	94%
	Many	1	20%	6%
Glycogenated nuclei	Contiguous patches			
	None to rare†	0	57%	71%
	Many	1	43%	29%
Diagnostic classification‡				
	Not steatohepatitis	0	31%	32%
	Possible/borderline	1	26%	33%
	Definite steatohepatitis	2	43%	35%

*Ballooning classification: few indicates rare but definite ballooned hepatocytes as well as case that are diagnostically borderline; examples are shown in Fig. 1. Examples of patches of microvesicular steatosis and megamitochondria are shown in Fig. 2.

†The "None to rare" category is meant to alleviate the need for time-consuming searches for rare examples or deliberation over diagnostically borderline changes. If the feature is identified after a reasonable search, it should be coded as "many."

‡Diagnostic classification was not available on 2 sets of adult biopsy observations, reducing the total of such observations to 512.

El sistema Kleiner proporciona una puntuación que combina el grado de esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-3) y el nivel de balonización hepatocelular (0-2), con una puntuación adicional para la fibrosis. Una puntuación superior a 5 sugiere probable EHNA o EHNA definitiva, e inferior a 3 indica que la EHNA es poco probable.

1.7 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Aparte del aspecto estético, el tratamiento de la obesidad es de especial importancia, por cuanto supone la prevención o la mejoría de sus comorbilidades y la disminución en el riesgo de mortalidad prematura.

El tratamiento debe ser integral y multidisciplinario para prevenir el alto número de fracasos terapéuticos a largo plazo que presentan estos pacientes ante los tratamientos convencionales, especialmente la dieta (Pérez de la Cruz et al 2010, Jensen MD et al 2014). Esto hace que con frecuencia acudan a todo tipo de remedios, a menudo siguiendo los consejos de personas inexpertas y que, aparte del posible riesgo para su salud, terminan sembrando desesperanza y hastío (Pérez de la Cruz et al 2010).

El mejor tratamiento de la obesidad es su prevención, mediante la puesta en marcha de programas de salud específicos, instaurados ya desde la infancia, empezando en las familias y las escuelas.

Cualquier tratamiento dirigido a la obesidad debe ser entendido como tratamiento para una enfermedad crónica que, hoy por hoy, no tiene cura, por lo que dicho tratamiento debe prolongarse en el tiempo.

Hay que individualizar el tratamiento, teniendo en cuenta los factores desencadenantes o mantenedores de la obesidad (sedentarismo, alcoholismo, menopausia, estrés emocional, social o laboral, fármacos, embarazo, etc.), así como los intentos previos de perder peso y su resultado y establecer metas asumibles, realistas y pactadas con el paciente (Jensen MD et al 2014, Pérez de la Cruz et al 2010).

1.7.1 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:

Son cinco los objetivos (López Sanz EM et 2012, Jensen MD et al 2014):

1. Tratar la causa desencadenante, si existe.
2. Reducción razonable del peso corporal.
3. Mantenimiento del peso conseguido.
4. Prevención de las comorbilidades.
5. Mejora de las comorbilidades existentes.

1.7.2 PILARES DEL TRATAMIENTO:

Los pilares del tratamiento de la obesidad son (Jensen MD et al 2014):

- a.** Tratamiento dietético
- b.** Psicoterapia y modificación conductual.
- c.** Ejercicio físico.
- d.** Farmacoterapia
- e.** Cirugía.

1.7.3 TRATAMIENTO DIETETICO:

Es el pilar básico y obligatorio del tratamiento de la obesidad. Los objetivos principales del manejo nutricional del paciente obeso son permitir una reducción del peso en base al compartimento graso y mantener este peso a largo plazo. Esto se consigue mediante la inducción de un balance energético negativo, es decir, que el gasto energético supere a la ingesta de energía. Este balance energético negativo deberá ser de 500-1000 kcal diarias. Esto se consigue gracias a la dieta hipocalórica (nivel de evidencia A). Si se realiza la dieta de forma correcta se reducirá el peso corporal en un 8% aproximadamente tras 4-6 meses de tratamiento dietético. La mayor pérdida de peso se producirá en las 2 primeras semanas de dieta ya que el paciente pierde agua debido a la disminución del consumo de sodio y a la movilización del glucógeno para la glucopenia durante la disminución del aporte calórico. Es importante motivar al paciente para conseguir la mayor adherencia a las indicaciones nutricionales. En este esfuerzo es importante el papel del nutricionista y el apoyo familiar, para lo cual es necesario desarrollar un programa educativo sistemático (Pérez de la Cruz et al 2010, López Sanz EM et al 2012, Jensen MD et al 2014).

Como hemos dicho, las dietas recomendadas son las hipocalóricas. Para disminuir la energía en estas dietas hipocalóricas se debe disminuir la cantidad de grasa alimentaria, pero la disminución exclusiva de la grasa sin disminuir la ingestión total de energía no es suficiente para producir adelgazamiento, por ello debe hacerse una reducción concomitante de los hidratos de carbono (Pérez de la Cruz et al 2010, Jensen MD et al 2014).

Las pautas a seguir son (López Sanz EM et al 2012, Jensen MD et al 2014):

- Eliminar alimentos muy calóricos, reducir grasas y añadir alimentos ricos en fibra.

- Cambiar la forma de preparación de algunos platos. -
- Ingerir agua y bebidas no calóricas en abundancia, sobre todo fuera de las comidas, con el fin de tener sensación de plenitud gástrica.
- Fraccionar la alimentación en 5-6 veces al día porque mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye la necesidad de picotear.
- Comer en platos pequeños y masticar despacio.
- Hacer la compra con el estómago lleno y llevar una lista predeterminada de la compra.
- No picotear entre horas.
- Evitar el alcohol y los refrescos con azúcar.
- Establecer un horario fijo de comidas e intentar comer en el mismo sitio.
- Leer la etiqueta de los alimentos para conocer el contenido y composición nutricional.

1.7.4 PSICOTERAPIA Y MODIFICACIÓN CONDUCTUAL:

El tratamiento integral de la Obesidad requiere implementar medidas que conduzcan a un cambio en el estilo de vida, es decir, que faciliten en el largo plazo las condiciones para poder mantener un peso saludable. Para esto es importante incluir en el tratamiento intervenciones psicológicas orientadas a ampliar y profundizar la imagen de la obesidad y de la vida saludable (Pérez de la Cruz et al 2010). Esto es aún más importante en pacientes con acumulación de fracasos previos, en donde el apoyo psicológico debe convencerlo de que la dieta no es una esclavitud sino una liberación de la independencia de la comida.

Esta intervención puede ser de tipo individual o grupal y, aunque puede realizarlo el mismo terapeuta que indica la dieta, es más útil recurrir a profesionales especializados en psiquiatría y psicología.

Las técnicas recomendadas son de tipo cognitivo-conductual, con énfasis en la modulación emocional, e intervenciones centradas en soluciones. La temática deberá incluir aspectos como: motivación por el tratamiento, conexión entre estado emocional y tipo de alimentación, manejo y expresión de emociones como estrés y ansiedad y técnicas de autorregulación y prevención de recaídas.

Hay que convencer al paciente de que los cambios dietéticos “son para siempre” y que, al igual que la persona que deja de fumar no fija excepciones para volver a hacerlo, la actitud ante la comida debe tener la misma mentalidad.

El objetivo final es convertir al paciente en un agente activo de su propio cambio, de tal manera que vea que será su propio esfuerzo el que modifique los factores que controlan su conducta (modelo de autocontrol).

Se han utilizado estrategias para manejar las conductas y modificar hábitos con resultados positivos (López Sanz EM et al 2012, Jensen MD et al 2014):

- *Autorregistro*: El paciente registra periódicamente la ingesta de comidas (cantidades, tipo, horarios, circunstancias en las que come) y el ejercicio físico, siendo útil para corregir determinados comportamientos e incentivar otros, marcando los hábitos que hay que modificar.
- *Control de los estímulos*: Fomentar los estímulos asociados a comportamientos favorables y evitar aquellos desfavorables que se han identificado con anterioridad (ir a la compra después de comer y con una lista cerrada, tener a la vista la ropa de deporte, separar la ingesta de otras actividades, etc.).
- *Reestructuración cognitiva*: Informar y educar para corregir pensamientos y creencias erróneas con respecto al peso o al tratamiento.
- *Consecución de objetivos*: Proponer cambios pequeños y progresivos en el estilo de vida, que sean realistas y alcanzables a corto plazo, reforzando positivamente al paciente cuando los consiga alcanzar.
- *Reconocimiento y resolución de problemas*: En tratamientos a largo plazo pueden aparecer intentos fallidos de aumentar el ejercicio o cambiar algún hábito alimenticio que el paciente debe solucionar para tener éxito en el siguiente intento.
- *Apoyo social*: Involucrar a la familia en la mejora de los hábitos de alimentación y realizar reuniones de grupo con otros obesos que estén siguiendo el tratamiento.

En las Guidelines for managing overweight and obesity in adults de 2013 se establecen las siguientes conclusiones (Jensen MD et al 2014):

- El tratamiento conductual puede ayudar al tratamiento para perder peso y mantenerlo.
- Conseguir la motivación del paciente es importante para perder peso.
- La combinación de terapia conductual, dieta hipocalórica y ejercicio es útil en el paciente obeso y con sobrepeso.

1.7.5 EJERCICIO FISICO:

Ya hemos comentado con anterioridad el papel que el sedentarismo juega en la génesis de la obesidad.

La promoción de la actividad física constituye un elemento fundamental tanto en la prevención de la obesidad y sus enfermedades asociadas, como en su tratamiento.

Entre los efectos beneficiosos del ejercicio en el paciente obesos nos encontramos (Pérez de la Cruz et al 2010):

- Aumento del colesterol-HDL y disminución de los triglicéridos.
- Mejoría de la tolerancia a la glucosa debido al aumento de la sensibilidad a la insulina y el descenso de la insulinemia.
- Mejoría de las enzimas hepáticas y una disminución de la esteatosis hepática determinada en biopsias repetidas.
- Mejoría cardiocirculatoria, por descenso de la presión arterial y la frecuencia cardiaca.
- Aumento del gasto energético basal y total.
- Cambios en la composición corporal, con menor pérdida de masa magra.
- Modulación del apetito y de los hábitos alimenticios.
- Mejoría del estado físico y psicológico.

Antes de iniciar un plan de ejercicio, debe evaluarse la capacidad física del paciente y detectar eventuales limitaciones para efectuar actividad física, como enfermedades cardiovasculares y del aparato locomotor, que pudieran provocar efectos negativos de la terapia. Se recomienda realizar al paciente un test de esfuerzo para detectar la presencia de cardiopatía isquémica, evolución de la respuesta cronotrópa y presora al ejercicio, presencia de arritmias y la capacidad física.

El ejercicio debe adaptarse a las características de cada sujeto. Los sujetos obesos tienen una menor capacidad motriz, mayor fatiga al ejercicio y por ello mayor dificultad a la hora de practicar ejercicio. Para un mismo ejercicio, a mayor peso mayor gasto calórico.

Se recomienda realizar un mínimo de 30 minutos diarios (a ser posible una hora al día) de actividad física de intensidad moderada todos o casi todos los días de la semana. No existe consenso acerca del tipo de ejercicio a realizar, siendo recomendable efectuar tanto actividades aeróbicas como de resistencia muscular. La intensidad del ejercicio debe ser suficiente para producir un gasto calórico mínimo de 300-350 kcal/día con un promedio semanal de 1500-2000 kcal., teniendo en cuenta los riesgos cardiovasculares y evitando lesiones osteomusculares (López Sanz EM et al 2012).

Es importante durante la realización el ejercicio, controlar la frecuencia cardiaca. Si es un ejercicio aeróbico no debemos pasar del 50-80% de la frecuencia cardiaca máxima (se calcula como: 220-edad) y si es de resistencia no se debe superar el 50-60% de la misma.

Los tipos de ejercicio más adecuados son (López Sanz EM et al 2012):

- *Caminar*: es la actividad más conveniente, da seguridad, mejora el equilibrio y disminuye la sensación de fatiga. Supone un mínimo estrés para el corazón y el aparato locomotor. Es el ejercicio que da mejores resultados a largo plazo en pacientes con obesidad mórbida.
- *Nadar*: en el agua, el peso corporal se reduce más de una sexta parte y el apoyo nunca es traumático. La natación mejora la amplitud de los movimientos y es un buen relajante para todos los músculos, sobre todo de la espalda. Debido a la flotabilidad, la natación y ejercicios en el agua (acuagym) suponen poca o nula carga en las

articulaciones, permitiendo un progreso más rápido en cuanto a cantidad de ejercicio (frecuencia, duración e intensidad) con menor riesgo de lesiones osteomusculares.

- *Pedaleo en bicicleta estática*: muy útil para las personas obesas. Es una actividad que requiere poco esfuerzo. El pedaleo tiene beneficios circulatorios y mantiene el tono de los brazos, columna y piernas.

En las Guidelines for managing overweight and obesity in adults de 2013 se establecen las siguientes conclusiones (Jensen MD et al 2014):

- El ejercicio físico contribuye de forma modesta a la pérdida de peso en el adulto obeso.
- El ejercicio físico puede disminuir la grasa abdominal en el adulto obeso.
- El ejercicio físico aumenta el rendimiento cardiocirculatorio en el adulto obeso.
- El ejercicio físico puede ayudar al mantenimiento de peso perdido.
- El ejercicio físico combinado con dieta es más eficaz para perder peso, disminuir la grasa abdominal y mejorar el rendimiento cardiocirculatorio.

1.7.6 FARMACOTERAPIA:

El tratamiento farmacológico es con frecuencia demandado por el paciente obeso como primera y a veces única opción, con la intención de que se convierta en la solución mágica a su problema.

En las Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults se establecen las siguientes conclusiones sobre el uso de la terapia farmacológica para perder peso (Jensen MD et al 2014):

- IMC \geq de 30 kg/m².
- IMC \geq de 27 kg/m² y factores de riesgo asociado como DM2, HTA, dislipemia, artropatía, etc.
- Como parte de un programa de mantenimiento del peso integrado por dieta, actividad física y terapia conductual.

Al indicar un tratamiento farmacológico en obesos se deben considerar los factores etiológicos, la respuesta terapéutica (efectos farmacológicos y colaterales), dosis apropiadas, interacciones farmacológicas y contraindicaciones médicas y/o psiquiátricas. Por ahora solo se utilizan en adultos y excepcionalmente en adolescentes. Su administración debe realizarse siempre bajo supervisión médica continuada.

Según la OMS las características ideales de un fármaco para el tratamiento de la obesidad son (WHO 1997, Carrasco F et al 2009):

- Reducción demostrada del peso y de las enfermedades asociadas a la misma. Esta pérdida de peso debe ser conservando la masa magra.
- Efectos secundarios tolerables o transitorios.
- Sin reacciones adversas mayores después de años de uso.
- Eficacia mantenida a largo plazo. Debe prevenir la reganancia ponderal.
- Sin propiedades adictivas.

- Mecanismo de acción conocido.
- Costo razonable.

Los fármacos antiobesidad se agrupan según su acción sobre alguno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad (Carrasco F et al 2009,

Pereira Cunill JL et al 2012):

- *Control de apetito (anorexígenos) y la saciedad (sacietógenos):*
 - Fluoxetina
 - Sertralina
 - Sibutramina
 - Rimonabant
 - Bupropion
 - Efedrina
- *Disminución de la digestión y absorción de macronutrientes (inhibidores de enzimas digestivas):*
 - Orlistat
- *Aumento del gasto energético y la oxidación de lípidos (termogénicos):*
 - Efedrina/Cafeína
 - Hormonas Tiroideas
- *Otros Fármacos:*
 - Metformina
 - Análogos del GLP-1 (Liraglutide)
 - Leptina
 - Pramlintida
 - Locarserina
 - Anfetaminas
 - Diuréticos y laxantes

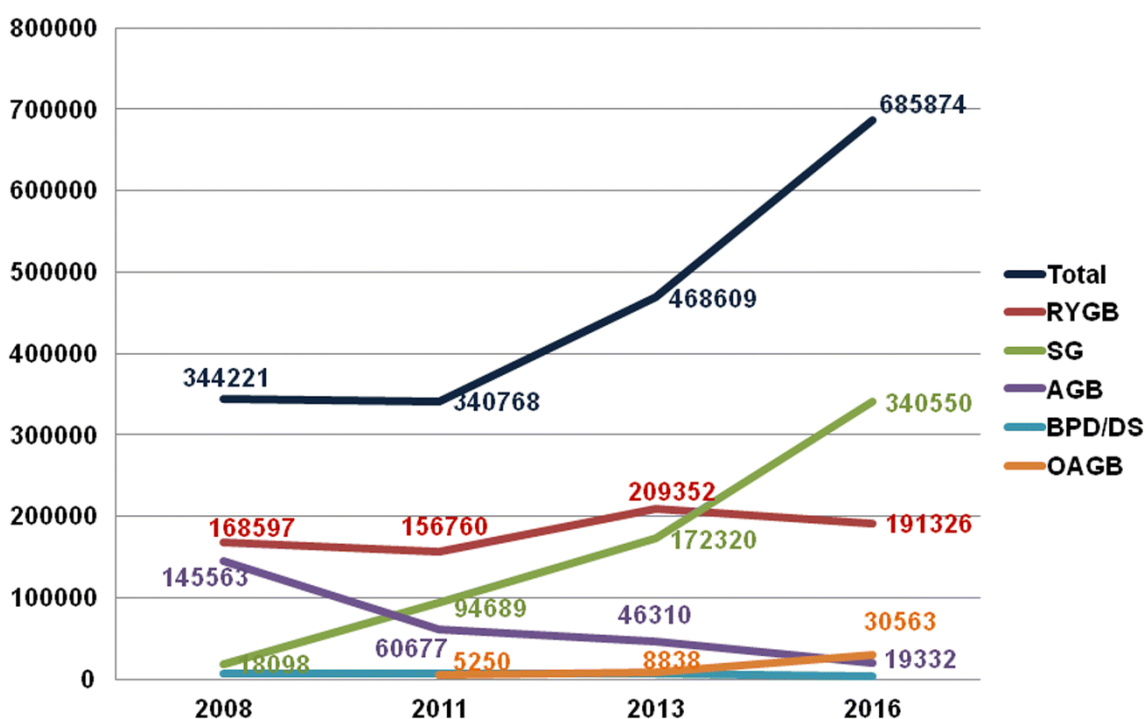
- Fibra Alimentaria

A la hora de usar estos fármacos, hay que tener en cuenta (Pereira Cunill JL et al 2012):

- Se deben utilizar conjuntamente con el tratamiento dietético y los cambios en estilo de vida.
- Los fármacos actuales no curan la obesidad y son eficaces únicamente durante su uso, de manera que cuando el fármaco u otro tratamiento se suspende, se recupera el peso.
- La administración debe realizarse siempre bajo supervisión médica continuada.
- La elección del fármaco debe ser individualizada y solo debe prescribirse el fármaco cuando se considere seguro y eficaz, de forma personal e individual.
- Se podría utilizar antes de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida.

1.7.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. LA CIRUGÍA BARIÁTRICA:

En pacientes con Obesidad Mórbida se ha visto que el abordaje médico obtiene resultados modestos, con una pérdida significativa de peso y mantenida a largo plazo en alrededor de solo el 5% de los pacientes, en comparación con los resultados obtenidos con el abordaje quirúrgico de la obesidad mórbida, donde se publican resultados con una mejoría clara y mantenida (Herman KM et al 2014), por lo que se considera a la Cirugía Bariátrica como el método más efectivo para lograr este objetivo (Masdevall Noguera C et al 2012). Esto ha hecho que cada vez sean más los pacientes que se someten a este tipo de intervención, pudiendo afirmarse que su número se ha duplicado en la última década (Angrisani et al 2018).



(Tomado de Angrisani et al. Obes Surg 2018)

SG: Gastrectomía Tubular

RYGB: Bypass Gástrico en Y de Roux

OAGB: Bypass Gástrico de Una Sola Anastomosis

AGB: Banda Gástrica Ajustada

BPD/DS: Derivación Biliopancreática / Cruce Duodenal

Son múltiples los estudios que han comparado la pérdida ponderal de las distintas técnicas de cirugía bariátrica frente al tratamiento médico, y en general, las pérdidas ponderales con la cirugía son muy superiores y mantenidas en el tiempo. En sujetos obesos, la reducción de peso mediante restricción calórica voluntaria es seguido habitualmente por un nuevo ciclo de recuperación de la masa corporal (Mehta T et al 2014). Además, también se ha apreciado que la cirugía mejora e incluso llega a curar las comorbilidades asociadas a la obesidad (Masdevall Noguera C et al 2012, Mingrone G et al 2015, Courcoulas AP et al 2015), resultados corroborados por nuestro grupo donde hemos tenido una remisión de la diabetes tipo 2 en el 80% de nuestros pacientes (Fernández-Soto ML et al 2017). Finalmente, otro aspecto positivo de la cirugía bariátrica es el impacto económico que tiene con reducción de los costes sanitarios de las comorbilidades que acompañan a la obesidad mórbida, reducción de los costes laborales asociados a los obesos y aumento de los años de vida ganados ajustados por calidad de vida respecto al tratamiento médico, por lo que se puede afirmar que la cirugía bariátrica es una inversión rentable que conlleva una recuperación de los costes y una reducción del gasto en 4-5 años (Richards NG et al 2011, Vilallonga Puy R et al 2012).

1.7.7.1 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA (Ruiz de Adana JC et al 2012, Dorman RB et al 2016, Rubino F et al 2016, Martín García-Almenta E et al 2017):

Está aceptado internacionalmente que el **“Paciente Candidato a Cirugía Bariátrica”** es aquel:

- IMC igual o mayor de 40 kg/m².

- IMC igual o mayor de 35 kg/m² con una o más comorbilidades graves relacionadas con la obesidad incluyendo: Diabetes Mellitus tipo 2, cardiopatía, Hipertensión Arterial, Síndrome de Apnea/Hipopnea del Sueño, artropatía severa, síndrome de hipoventilación de la obesidad, Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica o Esteatohepatitis no Alcohólica, Síndrome de Pickwick, Pseudotumor Cerebri, enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, enfermedad de estasis venosa, incontinencia urinaria grave, calidad de vida severamente deteriorada a causa de la obesidad.
- IMC mayor o igual a 30 kg/m² con Diabetes Tipo 2 con un inadecuado control de la hiperglucemia a pesar de un tratamiento correctamente llevado. Es lo que se llama Cirugía Metabólica.

Estas indicaciones se complementan con una serie de **contraindicaciones**:

- Edad: Actualmente los menores de 18 años y los mayores de 65 años pueden ser contraindicaciones relativas a la cirugía bariátrica. Los primeros por no haber terminado su desarrollo puberal y, además, parece que pueden tener niveles bajos de cumplimiento de las instrucciones dietéticas, de la toma de suplementos dietéticos (vitaminas, etc.) y de las recomendaciones de ejercicio, con lo que el éxito a largo plazo puede no alcanzarse. Cuando el adolescente cumple con las recomendaciones postoperatorias, la pérdida de sobrepeso se sitúa entre el 30-90%, con complicaciones similares, e incluso menores, que en los adultos y con mejoría importante en la calidad de vida. Por otro lado, los mayores de 65 años pueden presentar más complicaciones respiratorias postoperatorias y pueden existir más interacciones entre los medicamentos que toman

y los empleados en la anestesia y el periodo postoperatorio, por lo que habitualmente no se operan pacientes mayores de 65 años, salvo que se haga una cuidadosa selección y preparación del paciente.

- Riesgo quirúrgico y anestésico inaceptable.
- Presencia de enfermedades endocrinas no tratadas adecuadamente con medicación que justifiquen la obesidad: Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, Síndrome de Ovario Poliquístico, insulinoma, lesiones hipotalámicas e hipogonadismo.
- Incapacidad de cumplimiento, motivación y comprensión de la trascendencia de la técnica quirúrgica. No aceptación de los riesgos de la cirugía ni de las medidas higiénico-dietéticas recomendadas.
- Entorno familiar y social desfavorable a la intervención quirúrgica.
- Cociente intelectual bajo.
- Trastorno psicopatológico grave y no tratado: Esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos delirantes, bulimia y anorexia
- Dependencia grave y actual de drogas: alcohol, cocaína, heroína, drogas de síntesis, etc.
- Enfermedades graves (salvo las relacionadas con la obesidad): cardiopatía severa, patología respiratoria severa, elevado riesgo trombótico, insuficiencia renal severa (salvo que sea puente para trasplante renal o enfermedad renal crónica que requieran diálisis), enfermedad neoplásica activa, enfermedad hepática avanzada.
- Déficits nutricionales.
- Embarazo y periodo de lactancia: Se desaconseja el embarazo tras la cirugía durante el periodo de pérdida de peso.

- Expectativas poco realistas ante la cirugía o poca probabilidad de cambio de los hábitos de vida.
- Imposibilidad de seguimiento postoperatorio.
- Tratamiento crónico con esteroides.

1.7.7.2 TECNICAS QUIRURGICAS:

1.7.7.2.1. Recuerdo Histórico: La primera actuación quirúrgica que se conoce dirigida a tratar la obesidad tuvo lugar en nuestro país. Sancho I, rey de León (935-966 d.C.), era muy obeso, lo que le impedía montar a caballo, luchar e incluso caminar, por lo que perdió su reino y tuvo que huir a Navarra donde buscó protección bajo su abuela la reina Toda. Para poder recuperar el trono para su nieto, la reina Toda viajó con Sancho a Córdoba para que Hasdai ibn Shaprut, médico judío famoso de la corte de Abderramán III, lo sometiera a tratamiento. El tratamiento duró 6 meses, y consistió en suturarle los labios y alimentarlo mediante una paja a base de una medicina llamada teriaca, compuesta por varios ingredientes, a veces hasta más de setenta, entre los que destacaba el opio, conocido por sus efectos colaterales para perder peso. Sancho adelgazó y volvió a León cabalgando y, con la ayuda del Reino de Navarra y del ejército de Abderramán III, reconquistó el trono (González-González et al. 2008).

No es hasta finales del siglo XIX y primera mitad del XX cuando se empiezan a colocar los pilares sobre los que se basa la cirugía bariátrica actual, gracias a las observaciones de los efectos secundarios tanto de las resecciones gástricas por enfermedad ulcerosa como de las resecciones intestinales. En ambos casos, los médicos comprobaban que los pacientes no volvían a alcanzar el peso previo a la intervención y que el peso final dependía de cuál era el peso inicial y de la magnitud de la resección gástrica o intestinal (González-González et al. 2008).

En la década de los años 50 del siglo XX se empiezan a diseñar las primeras intervenciones quirúrgicas destinadas a tratar la obesidad con la intención de mejorar sus comorbilidades, siendo el doctor Viktor Herikson, de Suecia,

el primer cirujano que realiza, en 1952, la primera intervención para inducir una pérdida de peso y mejorar las comorbilidades. Según se describe en su artículo, decidió reseca 105 cms de intestino delgado a una mujer de 32 años de edad que padecía de obesidad, estreñimiento, tránsito intestinal enlentecido y era incapaz de completar un programa de pérdida de peso. No menciona en su artículo el motivo de reseca 105 cms ni cuál fue el segmento reseca. Aunque el resultado final no fue satisfactorio, ya que a los 14 meses de la intervención no solo no había adelgazado, sino que incluso había ganado 2 kg, la paciente estaba contenta y se sentía subjetivamente más sana y con más energía (Baker MT 2011).

Unos pocos años más tarde, en 1954, Kremen y colegas de la Universidad de Minnesota en EE.UU. describen **el Bypass Yeyuno-Ileal**. En este caso, se anastomosa el intestino delgado proximal al íleon, puenteando un amplio segmento del intestino delgado sin resecarlo (Baker MT 2011). En las dos décadas siguientes se describieron variaciones de la técnica, como **el Bypass Yeyuno-Cólico** (se anastomosaba el yeyuno proximal en una longitud entre 38 y 51 cms con el colon transversal, pero debido a las graves secuelas postquirúrgicas como diarrea, deshidratación y alteraciones electrolíticas, se abandonó rápidamente) o la **variante de Payne y colegas**, el cual anastomosaba el yeyuno proximal de unos 36 cms con el íleon terminal de 10 cms en una anastomosis termino-lateral, que posteriormente se modificó (debido a que los pacientes no perdían peso, e incluso ganaban, por paso de alimentos al intestino delgado desfuncionalizado) a una anastomosis termino-terminal y dejando el resto del intestino delgado desfuncionalizado anastomosado al ciego, colon transversal o colon sigmoideo (González-González et al. 2008, Baker MT 2011).

Aunque el Bypass Yeyuno-Ileal tuvo cierta popularidad como método para perder peso entre las décadas de los años 1960 y 1970, ésta fue decayendo debido a la aparición de serias complicaciones, como el llamado “síndrome de asa ciega” debido a sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado desfuncionalizado. Este síndrome producía hinchazón abdominal, artralgias migratorias y, a veces, problemas hepáticos. Estos problemas hepáticos llegaban a ser en el 5% desarrollo de cirrosis y en el 1-2% de fallo hepático, siendo la principal causa de muerte de los pacientes intervenidos. Los pacientes operados sufrían, además, de frecuentes ingresos hospitalarios por problemas anales debido a las continuas diarreas, alteraciones hidroelectrolíticas y deshidratación, que afectaban seriamente a su calidad de vida. Otras secuelas malabsortivas incluían hipoproteïnemia, déficits de calcio y vitamina D, nefrolitiasis, colelitiasis y déficit de vitamina B12. A largo plazo, solo un tercio de los pacientes seguían un curso postoperatorio correcto. A mediados de la década de 1970, coincidiendo con la aparición de nuevas técnicas bariátricas, dejó de usarse (González-González et al. 2008, Baker MT 2011).

Una de esas nuevas técnicas desarrolladas en la mitad de la década de 1970 fue **la Derivación Biliopancreática (DBP)** por parte de Scopinaro y colegas en Génova (Italia). Esta técnica se compone de una gastrectomía parcial distal con cierre del muñón duodenal, dejando un reservorio gástrico de unos 200 ml, una sección del intestino delgado a 250 cms de la válvula ileocecal, anastomosando el segmento distal o yeyuno-ileal al estómago (asa alimentaria) y el segmento intestinal proximal o duodeno-yeyunal (asa biliopancreática) al íleon, a 50 cms de la válvula ileocecal, en una anastomosis termino-lateral (Scopinaro N et al 1979). El resultado es la creación de una Y de Roux, donde el asa biliopancreática no tiene función de

absorción de alimentos y solo de tránsito de bilis y jugos pancreáticos, con lo que se previene el sobrecrecimiento bacteriano y el riesgo de síndrome de asa ciega. Los alimentos sufren un rápido paso por los 250 cms de asa alimentaria y asa común, siendo en estos últimos 50 cms (se les denomina asa común y corresponde al final del intestino delgado desde la anastomosis asa biliopancreática-asa alimentaria hasta la válvula ileocecal), donde se produce el contacto de los mismos con las enzimas digestivas, dando como resultados una absorción reducida de nutrientes y calorías. La gastrectomía parcial induce un efecto restrictivo que mejora la rápida pérdida de peso inicial, aunque el mantenimiento a largo plazo de la pérdida ponderal es debido al bypass yeyuno-ileal.

En España, **Larrad y colegas** han propuesto otra modificación consistente en realizar una gastrectomía muy amplia de 4/5 subcardial, secciona el asa biliopancreática muy cerca del ángulo de Treitz, a unos 50-60 cms, mantiene el asa común de 50 cms y, por tanto, casi todo el intestino delgado será asa alimentaria (Larrad A et al 1999).

A finales de la década de 1980, Hess y Marceau desarrollaron una versión nueva de la DBP, consistente en realizar una gastrectomía vertical con preservación del píloro y duodeno proximal y anastomosando el asa alimentaria a este duodeno proximal. Denominaron a esta técnica **Cruce Duodenal (CD) (Duodenal Swicth)** con la idea de que al preservar el píloro y mantener el control del vaciado gástrico se eliminaba el riesgo de Síndrome de Dumping y la aparición de úlceras frecuentes en las anastomosis gastro-entéricas. La gastrectomía vertical consiste en extirpar la mayor parte del estómago (70-80%) extirpando la curvatura mayor gástrica y dejando solo un estómago tubulizado a costa de la curvatura menor gástrica (Sleeve Gastrectomy). El intestino delgado se mide en su

totalidad, seccionándose el mismo para crear un asa distal que corresponde con el 40% de la longitud (habitualmente entre 250 y 300 cms), que incluye el asa alimentaria y el asa común, que se anastomosa al duodeno proximal, y un asa proximal o biliopancreática, que se anastomosa en Y de Roux, como en la DBP de Scopinaro, a 75-100 cms de la válvula ileocecal (González-González et al. 2008, Baker MT 2011, Sudan R et al 2011).

En la búsqueda de técnicas que evitaran los efectos secundarios del Bypass Yeyuno-Ileal, en 1966 Mason y colegas de la Universidad de Iowa desarrollaron el **Bypass Gástrico**. Siguiendo las observaciones de pacientes sometidos a cirugía por úlcera gástrica, con resección parcial gástrica y reconstrucción con gastro-yeyunostomía a lo Billroth II, los cuales perdían peso tras la cirugía y no lo recuperaban, Mason realizó el primer Bypass Gástrico en 1966 a una mujer de 50 años con un IMC de 43 kg/m². Esta paciente presentaba una gran eventración de la línea media abdominal con varios intentos previos de reparación sin éxito, por lo que Mason le realizó un bypass gástrico, en un intento de que perdiera peso para poder repararle la eventración. El procedimiento consistió en seccionar horizontalmente el estómago y conectó a la bolsa gástrica proximal un asa yeyunal en una anastomosis latero-lateral a lo Billroth II. A los 9 meses, la mujer pesaba 27 kilos menos y se le pudo reparar la eventración con éxito. Posteriormente al Bypass Gástrico se le han ideado distintas modificaciones para mejorar la pérdida de peso, evitar la reganancia ponderal y disminuir al máximo las secuelas de la cirugía (déficits nutricionales, síndrome de dumping, úlceras marginales). El propio Mason propone que el reservorio gástrico no sea mayor de 50 ml y la anastomosis gastro-yeyunal alrededor de 12 mm para que el grado de restricción sea lo mayor posible y reducir la producción de ácido que evite úlceras marginales. En 1977 Griffen y colaboradores

proponen la reconstrucción en Y de Roux por 3 motivos: la tensión entre el asa intestinal y el estómago es menor con lo que hay menos riesgo de dehiscencia de la sutura gastro-intestinal (que si ocurre es de saliva y menos peligrosa que cuando es de bilis), elimina el riesgo de reflujo biliar al reservorio y además se añade un componente malabsortivo al proceso. En 1979 Torres y colaboradores introducen la creación de un reservorio gástrico vertical de 25-35 ml a nivel de la curvatura menor gástrica, con la idea de que está mejor vascularizada y con pared más muscular que el fundus gástrico, por lo que hay menos riesgo de isquemia y de dilatación del reservorio gástrico. En la década de 1980 se proponen métodos para evitar la dilatación del reservorio y su vaciado al intestino, como la colocación de una banda gástrica propuesta por Salmon o un anillo de silastic por Fobi y Capella. Más recientemente, como Brolin y colaboradores en 1992, han modificado las longitudes de las asas alimentaria y biliopancreática, al demostrar que asas de más de 150 cms, frente a las hasta entonces de 100 cms, consiguen pérdidas de peso mayor, por lo que se han propuesto estas mayores longitudes en pacientes con IMC mayor de 50 kg/m². Finalmente, en 1994 Wittgrove y colaboradores realizan el primer Bypass Gástrico por laparoscopia (Chevalier JM. 2010, Baker MT. 2011, Powell MS et al. 2011).

En la búsqueda de una operación bariátrica sin la morbilidad de las técnicas que realizan un bypass intestinal o gástrico, muchos cirujanos idearon técnicas gastroplásticas en las décadas de 1970 y 1980. La **Gastroplastia** consiste en alterar la anatomía gástrica para restringir la ingesta de alimentos e inducir una saciedad precoz, pero evitando el bypass al intestino y sus efectos a largo plazo. El primer cirujano que se relaciona con la cirugía restrictiva fue Mason, considerado el padre de la cirugía bariátrica,

que con Printen realizó en 1971 la primera Gastroplastia por división horizontal parcial del estómago desde la curvatura menor, quedando conectado el reservorio gástrico superior con el resto del estómago a través de un pequeño canal a nivel de la curvatura mayor gástrica. Después de resolver distintos problemas con la línea de grapado y tras modificaciones realizadas por otros cirujanos, Mason en 1980 describió la **Gastroplastia Vertical Anillada**. El procedimiento consistía en crear un reservorio gástrico vertical a nivel de la zona más proximal de la curvatura menor separado del fundus gástrico mediante un grapado. Mediante un sistema hidrostático se calibró el tamaño del reservorio a menos de 50 ml. La salida de este reservorio se reforzaba mediante una banda de polipropileno pasada a través de una ventana gástrica circular realizada con una sutura mecánica circular. El calibre de esta salida debía de estar entre 10 y 12 mm. Aunque los resultados iniciales fueron buenos, posteriormente se vieron pérdidas menores a 5 años (50% del exceso de peso) y 10 años (40% del exceso de peso), debida en parte a dehiscencia del grapado gástrico con comunicación del reservorio gástrico con el fundus gástrico y por cambios en los hábitos alimentarios hacia dietas líquidas hipercalóricas. Otra causa de reintervención ha sido la estenosis del canal por desplazamiento de la banda. Todo ello ha hecho que cada vez sea una técnica en desuso (Baker MT. 2011).

Para evitar las suturas gástricas, algunos cirujanos bariátricos dirigieron sus esfuerzos hacia la colocación en el estómago de una **Banda Gástrica**, que divide al estómago en dos partes, una proximal que al llenarse induce la saciedad precoz buscada con los métodos de restricción gástrica. La primera banda, que no era ajustable, sino una malla de Marlex de 2 cms de ancho que estaba situada en la parte superior del estómago, la colocaron

Wilkinson y Peloso en 1978. Posteriormente, Kolle en 1982, Molina y Oria en 1983 y otros, realizaron similares operaciones con bandas no ajustables de otros materiales como dacron y silicona, pero estas bandas no tuvieron éxito debido a la dificultad técnica de colocarlas dejando un diámetro del estoma adecuado, a herniaciones del estómago inferior a través de las bandas y a erosiones y estenosis provocadas por las mismas (Baker MT. 2011).

En 1985, Kuzmak coloca la primera **Banda Gástrica Ajustable**, con un anillo de silicona dotado de una cámara interior expandible conectada a un reservorio subcutáneo que permite, inyectando más o menos líquido, ajustar el calibre de la banda y, por tanto, el orificio gástrico. A la vez que Kuzmak, los cirujanos suecos Forsell y Hallberg desarrollan otra banda gástrica inflable (Baker MT. 2011, McBride CL et al. 2011).

Con la llegada de la laparoscopia, se diseñaron varias bandas que eran modificaciones de las diseñadas por Forsell (conocida también como Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB)) y por Kuzmak (conocida como Lap-Band (LB)), y se extendió su uso, primero en Europa y Australia, y más tarde en EE.UU. (McBride CL et al. 2011).

Esta técnica, al igual que las anteriormente descritas, tuvieron inicialmente complicaciones que disminuyeron a medida que se ganaba en experiencia y mejoraba el diseño de las bandas. Una de estas complicaciones era el deslizamiento de la banda y el prolapso en dirección craneal del estómago. Esta complicación disminuyó cuando se modificó la forma de colocación de la banda. Inicialmente se colocaba perigástricamente (técnica perigástrica), pero tras comprobar que si se colocaban a través de la parte avascular del ligamento gastrohepático (técnica pars flácida), incluyendo parte del tejido adiposo perigástrico entre la anilla y el estómago, disminuía la tasa de

deslizamientos, la mayoría de los cirujanos optaron por abandonar la técnica perigástrica a favor de la técnica de abordaje vía pars flácida (McBride CL et al. 2011).

Otro procedimiento restrictivo es la **Tubulización Gástrica o Sleeve Gastrectomy**. Consiste en una gastrectomía vertical que extirpa la parte del estómago más distensible, el fundus gástrico y el 80% del cuerpo gástrico, dejando un estómago en forma de tubo con preservación del antro y del píloro. Este procedimiento fue originalmente descrito por Hess y Marceau en los años finales de la década de 1980 como elemento restrictivo del Cruce Duodenal, aunque parece que su verdadero origen es una variante de la Gastroplastia Vertical Anillada desarrollada por Johnston y col. a principios de la década de 1980 consistente en hacer un reservorio gástrico más largo, hasta la incisura angularis, donde se colocaba la ventana gástrica circular sin banda, llamada procedimiento Magenstrasse and Mill. Con el tiempo, y para poder ser aplicado por vía laparoscópica y evitar las fístulas gastro-gástricas, se eliminó la realización de la ventana gástrica circular a nivel de la incisura angularis, y se seccionaba el estómago desde 5-6 cms antes de píloro hasta el ángulo de His (tutorizando el tamaño del reservorio gástrico mediante una sonda de entre 40 y 32 french) y extirpando el resto del estómago (Baker MT. 2011).

Con la llegada de la laparoscopia a la cirugía bariátrica, en pacientes con superobesidad mórbida la técnica del Cruce Duodenal se planteó como una técnica en dos tiempos, realizando primero la parte gástrica (la tubulización) y al año o dos, tras una adecuada pérdida de peso, realizar el resto del procedimiento con un menor riesgo. Muchos de estos pacientes perdían suficiente peso solo con el primer paso, y no se sometían a la segunda intervención. Tras estos hechos, la Tubulización Gástrica se ha ido

haciendo cada vez más popular ya que es técnicamente más fácil que el Bypass Gástrico o la Derivación Biliopancreática, no deja cuerpos extraños como en la Banda Gástrica o la Gastroplastia Vertical Anillada y no se acompaña de efectos secundarios como el Síndrome de Dumping, úlceras marginales, hernias internas y deficiencias nutricionales. En la última década se está convirtiendo en la técnica con mayor proyección por los motivos anteriormente mencionados (Brethauer SA. 2011).

Finalmente, la laparoscopia ha supuesto una revolución en la cirugía bariátrica. Desde los primeros procedimientos laparoscópicos en los años 1990, se ha extendido su uso a todas técnicas bariátricas ya que se acompañan de una menor estancia hospitalaria, recuperación más precoz, menos dolor, menos problemas relacionados con las heridas y resultados a largo plazo similares, hasta el punto que actualmente se realizan más procedimientos por laparoscopia que por cirugía abierta.

1.7.7.2.2 Técnicas Quirúrgicas Actuales:

Tras revisar la historia de las técnicas quirúrgicas bariátricas, nos damos cuenta que los cirujanos se han enfrentado a lo largo de estos años a múltiples complicaciones y variantes en la búsqueda de la técnica ideal.

Esta técnica bariátrica ideal debe cumplir los siguientes requisitos (Masdevall

Noguera C et al 2012):

- Beneficiar a más del 75% de los pacientes a largo plazo, es decir:
 - % SPP (porcentaje de sobrepeso perdido) > 50%
 - IMC final < 35 kg/m² (puede admitirse hasta 40 en superobesos)

- Morbilidad mayor < 10% y mortalidad menor del 1-2%.
- Con un número de revisiones o reintervenciones por debajo del 2% anua.
- Reproducible.
- Proporcionar una buena calidad de vida.
- Conllevar pocos efectos secundarios.
- Prevenir la morbimortalidad ligada a la obesidad

Recientemente, la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad publicó sus recomendaciones sobre los Criterios de Calidad en Cirugía Bariátrica (Sabench

Pereferrer F et al 2017):

- Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) = $(\text{peso inicial} - \text{peso final}) / (\text{peso inicial} - \text{peso ideal}) \rightarrow >50\%$ al primer año de la cirugía.
- Porcentaje del exceso del IMC perdido (%EIMCP) = $(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual} / \text{IMC inicial} - 25) \times 100 \rightarrow >50\%$ al primer año de la cirugía.
- Remisión de la Diabetes tipo 2: >60% de pacientes deben presentar remisión completa entre 1 y 5 años de la cirugía.
- Hipertensión arterial: Resolución de la hipertensión arterial, con reducción del tratamiento coadyuvante o sin él, en todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de un 70%.
- Dislipemia: Resolución de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, con reducción del tratamiento coadyuvante o sin él, en todos los procedimientos quirúrgicos a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de un 70%.

- Síndrome de Apnea/Hipopnea del Sueño: Polisomnografía normal (<5 eventos/h) al menos en un 25% de los pacientes con SAOS a partir del año de la cirugía.
- Metas mínimas de buen grado de control metabólico (con/sin tratamiento activo coadyuvante):
 - HbA1c < 7%.
 - Colesterol LDL < 100 mg/dL.
 - Triglicéridos < 150 mg/dL.
 - Colesterol HDL: > 40 mg/dL en hombres; >50 mg/dL en mujeres.
 - Tensión Arterial < 140/80mmHg.
- Mortalidad: <0,5%.
- Morbilidad:
 - General < 10%.
 - Límite recomendable para TEP: < 1,5%.
 - Límite recomendable para fístulas < 4%.
 - Límite recomendable para hernias internas < 3%.
 - Para la Banda Gástrica:
 - Dilataciones del reservorio 6,4%
 - Problemas con los orificios de los trócares 5,9%
 - Erosión 0,8%
 - Retirada de la banda 2,2%

- Reintervenciones (cualquier causa) 2,6% si IMC inicial 35-39 kg/m²
 - Reintervenciones (cualquier causa) 11% si IMC inicial > 40 kg/m²
 -
- Para la Gastrectomía Vertical:
 - Estenosis: 0,1-3,9% (incisura angularis)
 - Fugas (ángulo de His): 0-3,9%
 - Hemorragia línea de grapas: 0-9%
 - Reflujo gastroesofágico: 4,7-39%
- Para el Bypass Gástrico en Y de Roux:
 - Dehiscencia de sutura: 0,22-1% en sutura manual, 0-6,8% en sutura mecánica lineal, 0-6,6% en sutura circular.
 - Hemorragia de la anastomosis: 0,4-0,6% en sutura manual, 1-9,7% en sutura mecánica lineal, 1,6-6,6% en sutura circular.
 - Úlceras marginales: 0,82-1,4% en sutura manual, 0-7,9% en sutura mecánica lineal, 2,5-7,6% en sutura circular.
 - Estenosis: 1,17-4,9% en sutura manual, 0-10% en sutura mecánica lineal, 2,6-8,7% en sutura circular.
- Calidad de vida según Test de Baros: Puntuación > 6 (1-5 años de la cirugía).

- Porcentaje de reintervenciones diferidas debidas a una falta de pérdida de sobrepeso o de calidad de vida: < 2% anual.

Las técnicas bariátricas más usadas actualmente se dividen según su mecanismo de acción en 3 tipos diferentes:

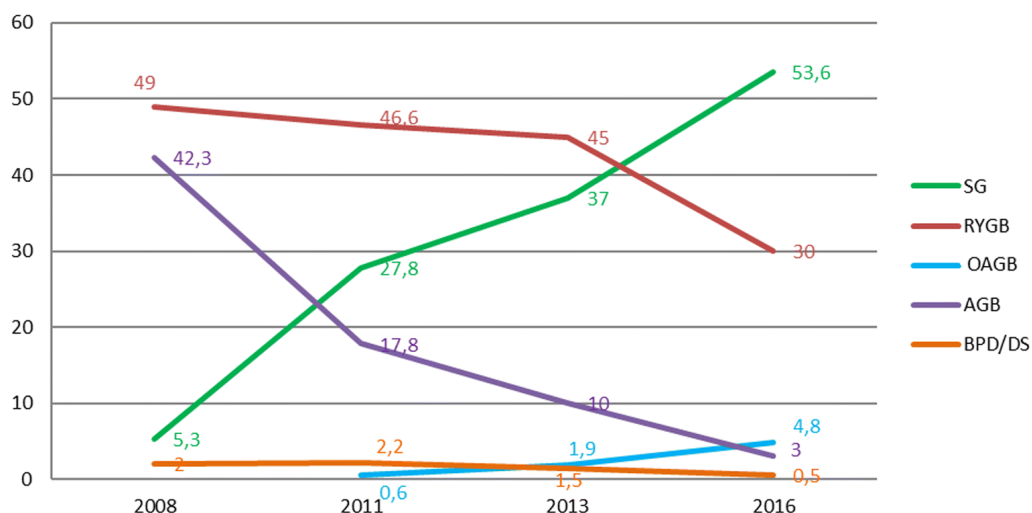
1. Técnicas Restrictivas: El efecto principal que se obtiene con las técnicas restrictivas es la reducción del volumen efectivo gástrico mediante la confección de un pequeño reservorio gástrico, de tal manera que cuando se llena, se obtiene una sensación de saciedad temprana y de plenitud que frena la ingesta e incluso puede provocar el vómito si se intenta continuar ingiriendo alimento. Es importante que el paciente siga una dieta equilibrada y no ingiera alimentos hipercalóricos. Dentro de estas técnicas, actualmente se realizan dos principalmente (Sánchez Santos R et al 2012):

- a) El reservorio se puede confeccionar resecaando la curvatura mayor gástrica, dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor (Gastrectomía Vertical), o
- b) Colocando una anilla próxima al cardias (Banda Gástrica).

a. Tubulización Gástrica, Gastrectomía Tubular o Sleeve Gastrectomy:

Mecanismo de acción:

Es la técnica bariátrica actualmente más realizada a nivel mundial (Angrisani et al 2018).



(Tomado de Angrisani et al. Obes Surg 2018)

SG: Gastrectomía Tubular

RYGB: Bypass Gástrico en Y de Roux

OAGB: Bypass Gástrico de Una Sola Anastomosis

AGB: Banda Gástrica Ajustada

BPD/DS: Derivación Biliopancreática / Cruce Duodenal

Aunque inicialmente se pensaba que era una técnica puramente restrictiva, también existe un efecto anorexigénico relacionado con la disminución de la concentración de ghrelina, una hormona orexígena. Durante la Gastrectomía Tubular, la resección del fondo gástrico, que contiene 10-20 veces más ghrelina por gramo de tejido que el duodeno, elimina la principal zona de producción de esta hormona y disminuye la sensación de hambre, y que se mantiene en niveles bajos hasta 5 años después de la intervención (Verhaeghe P et al 2011, Brethauer SA. 2011).

Otro mecanismo por el que se piensa se produce la pérdida de peso tras la Tubulización Gástrica, es el incremento en el vaciado gástrico, con una llegada más rápida de alimentos a los segmentos más distales del intestino delgado y, por efecto del PYY y GLP-1

producidos por las células L del intestino distal en respuesta a la llegada de alimentos, se induce una saciedad precoz (Brethauer SA. 2011).

Nuestra Técnica:

Nosotros realizamos esta intervención por vía laparoscópica de forma similar a como se describe y se aconseja en la literatura actual (Brethauer SA. 2011, Verhaeghe P et al. 2011, Sánchez Santos R et al. 2012, Rosenthal RJ et al. 2012).

Colocamos al paciente en posición de anti-Trendelemburg con el cirujano principal entre las piernas del paciente (la denominada posición francesa), con el primer ayudante a la derecha y el segundo a la izquierda.

Realizamos el neumoperitoneo usando la aguja de Veres en combinación con un trócar óptico de 12mm. Con la aguja de Veres a nivel de la línea medioclavicular izquierda, justo por debajo del reborde costal, creamos un neumoperitoneo que nos permite introducir el trócar óptico de 12mm en la misma línea medioclavicular izquierda a unos 17-18 cms del xifoides y comprobar por visión directa que la aguja de Veres no ha producido ninguna lesión visceral.

Colocamos 5 trócares (aunque sujeto a variaciones individuales dependiendo de las características del paciente):

- Paramedial izquierdo (el ya mencionado en línea medioclavicular izquierda), de 12 mm, situado a 17-18 cm del xifoides para la mano derecha del cirujano y, eventualmente, para introducir la endograpadora.

- Línea media a 18-20 cm del apéndice xifoides, de 11 mm, para la óptica de 30°. Este trócar se suele desplazar 1-2 cm hacia la izquierda para evitar el ligamento redondo.
- Paramedial derecho (en la línea medioclavicular derecha), de 12 mm, situado a unos 20-25 cm del xifoides y algo por debajo del trócar de la óptica, para la mano izquierda del cirujano y por donde se introduce la endograpadora (que en nuestro caso es de mayor longitud que la estándar, 10 cms más larga, y que nos permite hacer todo el grapado desde este trócar, a diferencia de cómo lo hacíamos en los primeros casos, en los que nos veíamos obligados a usar el trócar de 12 mm paramediano izquierdo para realizar la sección gástrica a nivel del ángulo de His). Al colocar este trócar más bajo, es más fácil realizar el inicio de la sección gástrica, porque en caso de estar más alto, la endograpadora está más cerca del antro gástrico y es más difícil iniciar el grapado gástrico.
- Subxifoideo, de 5 mm, para separar el hígado, al fijarlo al hiato esofágico, y traccionar del fundus gástrico, lo que permite exponer mejor el pilar izquierdo diafragmático y los vasos gástricos cortos más altos.
- Hipocondrio izquierdo, de 5 mm, para el ayudante.

Comienza la intervención con la liberación de la curvatura mayor gástrica del epiplón mayor. Este paso se inicia en el punto de más fácil acceso, generalmente en la transición entre el antro y el cuerpo gástrico, hasta penetrar en la transcavidad de los epiplones, y se continúa en dirección craneal. Utilizamos energía ultrasónica. Se

seccionan los vasos cortos y se disecciona completamente el ángulo de His hasta exponer completamente el pilar izquierdo del diafragma. En este paso, nos ayudamos de la pinza colocada en el trócar subxifoideo para exponer correctamente esta zona. Se abre la membrana freno-esofágica y no solemos disecar el acúmulo de grasa que generalmente se encuentra a este nivel. Posteriormente se libera la curvatura mayor en sentido caudal, en dirección al píloro. En nuestro caso, completamos la desvascularización de la curvatura mayor hasta llegar a 6 cm del píloro para lo cual nos fijamos en la pata de ganso del nervio vago anterior que suele estar en la vertical de este punto. Una vez liberada la curvatura mayor, se levanta el estómago y se seccionan, si existieran, las adherencias entre la cara posterior gástrica y el páncreas.

Comenzamos la sección gástrica a 6 cm del píloro. Utilizamos endograpadora Echelon Flex Gst® de 60 mm, que es flexible y mecanizada, que proporciona un grapado más cómodo y uniforme, protegida con Seamguard® (ácido poliglicólico trimetil carbonato). Para las primeras secciones, utilizamos la carga verde, que serán en número de 2-3 dependiendo del IMC del paciente y del tamaño del estómago, hasta superar la incisura angularis, donde ya utilizamos la carga dorada. Todo este proceso se realiza con la tutorización de una sonda orogástrica de 40 French de punta roma introducida por el anestesista y que queda situada a nivel de la curvatura menor gástrica durante todo este proceso.

Antes de cada disparo de la endograpadora solemos movilizar la sonda orogástrica, para evitar su grapado accidental, y visualizamos la cara posterior gástrica, para no incluir otros tejidos en el grapado.

También esperamos entre 15 y 30 segundos antes de disparar la endograpadora, para conseguir una adecuada compresión del tejido a grapar.

Se continúa el grapado en dirección ascendente, pegados a la sonda orogástrica. En la región próxima al hiato esofágico se suele encontrar un acumulo graso, que no lo disecamos y nos sirve de límite para continuar el grapado por fuera del mismo. De esta manera evitamos acercarnos en exceso a la unión gastroesofágica, para evitar una estenosis a este nivel, pero también evitamos alejarnos demasiado y dejar una zona mal vascularizada que predisponga a la fuga.

Una vez completada la sección gástrica se comprueba su estanqueidad mediante la introducción de azul de metileno por la sonda orogástrica clampando el estómago a nivel del píloro.

Se revisa la hemostasia y se deja un drenaje de Jackson-Pratt a lo largo de toda la línea de sección gástrica y que se extrae por el orificio del trócar de 5 mm del hipocondrio izquierdo. No dejamos habitualmente sonda nasogástrica.

Extraemos la pieza de gastrectomía por el trócar paramedial izquierdo sacando primero la parte correspondiente a la sección a nivel del antro gástrico, previa dilatación del orificio del trócar. No utilizamos bolsa para su extracción. Cerramos el orificio del trócar de 12 mm paramediano izquierdo dilatado con sutura de ácido poliglicólico 0. Los demás orificios de los trócares no los cerramos al usar trócares atraumáticos (sin cuchilla).

b. Banda Gástrica Ajustable (McBride CL et al. 2011, Pujol Rafols J et al. 2011, Dorman RB et al. 2016).

Consiste en colocar en la parte superior del estómago un anillo de silicona dotado de una cámara interior expandible que se halla conectada, a través de un conducto, a un puerto que se ancla a nivel subcutáneo. La banda divide el estómago en un pequeño reservorio superior que se comunica con el resto del estómago a través de un estoma calibrado (que se regula según esté más o menos inflada la cámara interior de la banda). Se crea un circuito cerrado, de tal manera que a través del puerto se rellena la cámara interna de la banda, y si es necesario desinflarla, regulando el calibre del estoma que comunica las dos partes del estómago, de tal manera que no es necesario reintervenir al paciente si el peso alcanzado no es el adecuado, tanto por exceso como por defecto.

Aunque existen distintos modelos de bandas, dos son las más utilizadas: la Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB) y la Lap-Band (LB). Inicialmente eran bandas muy diferentes, siendo la LB más rígida y estrecha y la SAGB más blanda y ancha. Con el tiempo, ambas bandas han ido haciéndose más parecidas.

Existen dos variantes técnicas para colocar las bandas:

- *Técnica Perigástrica:* colocar la banda en contacto directo con la serosa del estómago. Se asocia más a la LB.
- *Técnica Vía Pars Flácida:* se coloca la banda a través de la parte avascular del ligamento gastrohepático, incluyendo parte del tejido adiposo perigástrico entre banda y estómago. Se asocia a la SAGB.

La técnica perigástrica es de mayor complejidad técnica y se acompaña de un mayor número de complicaciones, como el deslizamiento del estómago inferior a través de la banda, por lo que la mayoría de los cirujanos la han abandonado a favor de la técnica vía pars flácida.

Mecanismo de Acción: Es puramente restrictivo. La creación del reservorio gástrico superior con una salida estrecha a través de la zona de la banda gástrica, provoca una sensación de saciedad temprana y de plenitud que frena la ingesta, e incluso se provoca el vómito si se intenta continuar ingiriendo alimentos.

Técnica: En nuestro hospital la banda gástrica no está incluida en nuestra cartera de servicios. Habitualmente se realiza por vía laparoscópica. La banda se coloca a un cm por debajo de la unión gastroesofágica. Se inicia la intervención abriendo el ligamento gastrohepático y se crea un túnel retrogástrico del tamaño justo de la banda, para que quede más fija a este nivel y no se desplace. Este túnel termina a nivel del ángulo de His. Tras pasar la banda por detrás del estómago, por el túnel creado anteriormente, se cierra la banda sobre la cara anterior gástrica, delimitando un reservorio gástrico, por encima de la misma, de unos 10 ml de capacidad. Finalmente, se tuneliza la banda sobre la cara anterior gástrica mediante una serie de puntos sero-serosos, para evitar futuros desplazamientos. La intervención finaliza con la exteriorización del catéter del sistema y su conexión a un puerto subcutáneo (anclado a la aponeurosis anterior del abdomen).

2. Técnicas Mixtas de Predominio Restrictivo: Bypass Gástrico (Chevallier JM 2010, Powell MS et al 2011, Frutos Bernal MD et al 2012, Dorman RB et al. 2016): Es la intervención quirúrgica más realizada en España para el tratamiento de la Obesidad Mórbida, según la última encuesta realizada por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO). En esta intervención se crea un pequeño reservorio gástrico totalmente independizado del resto del estómago y anastomosado con un asa de yeyuno siguiendo una reconstrucción tipo Y de Roux. Ya se ha mencionado la evolución de la técnica hasta la actualidad. Se puede realizar tanto por vía abierta como laparoscópica, siendo esta última vía la que está más extendida al demostrarse que es tan efectiva como la vía abierta en términos de pérdida ponderal, seguridad y coste-efectividad, con menos complicaciones a nivel de la herida quirúrgica, menor pérdida de sangre, menor estancia hospitalaria, mejor calidad de vida y menores complicaciones pulmonares.

El reservorio gástrico constituye la parte restrictiva de la intervención, y su creación está más o menos estandarizada. Se aconseja que sea pequeña (20-50 ml de volumen), para provocar saciedad y disminuir el riesgo de úlceras anastomóticas, y creada a lo largo de la curvatura menor gástrica y orientarse en vertical. Además, se debe independizar totalmente del resto del estómago mediante sección para evitar los fracasos por repermeabilización de la línea de grapa.

Donde no existe un consenso uniforme es en la realización de la gastroenteroanastomosis. Las distintas variantes de la anastomosis entre el asa yeyunal y el reservorio gástrico puede ser antecólica-antegástrica, antecólica-retrogástrica o retrocólica-retrogástrica. También existen diferencias entre los distintos autores en cuanto a

cómo realizar esta anastomosis, si con sutura mecánica lineal, con sutura mecánica circular o con sutura manual. Todo depende de los medios técnicos, habilidades y preferencias del cirujano. Incluso, dentro de las suturas mecánicas circulares, no existe uniformidad en el diámetro de la misma, variando desde 21 mm a 25 mm, siendo esta última más aceptada por un menor riesgo de estenosis, sin demostrarse una peor pérdida de peso a largo plazo.

Otro aspecto del Bypass Gástrico es la variabilidad entre los diferentes equipos en la longitud de las asas intestinales. Las tres asas intestinales que se crean en la Y de Roux son: Asa Alimentaria: desde la anastomosis gastroentérica hasta la anastomosis entero-entérica; Asa Biliopancreática: la continuación del estómago excluido, es decir duodeno y primeras asas yeyunales hasta su anastomosis con el asa alimentaria; Asa Común: desde la anastomosis entero-entérica hasta el final del intestino delgado (la válvula ileocecal que separa el intestino delgado del colon derecho). Según las diferentes longitudes de estas asas se habla de tres tipos de Bypass:

- *Bypass Gástrico Tradicional o "Bypass Corto"*, donde el asa "biliopancreática" y el asa "alimentaria" miden lo mínimo para permitir el ascenso sin tensión del asa de Roux y evitar el reflujo biliar, es decir, un asa biliopancreática de 30-50 cm y una alimentaria de 60-100 cm.
- *Bypass Gástrico "Largo"*, en el cual el asa alimentaria se alarga hasta 150-200 cm.
- *Bypass Gástrico "Distal"*, con un asa o canal común de 100 a 150 cm, que añade un componente malabsortivo, que lo sitúa a

caballo entre las Derivaciones Biliopancreáticas y el propio Bypass Gástrico. La medida de las asas se realiza marcando a 100 cm de la válvula ileocecal el futuro pie de asa y dejando 200-250 cm de asa alimentaria.

- Los expertos aconsejan:
 - La longitud correcta del asa biliopancreática debe oscilar entre 60-100 cm.
 - El asa alimentaria debe medir entre 75-150 cm. En pacientes superobesos debe ser mayor de 150 cm, para obtener una mayor pérdida de peso.

Nuestra técnica:

Desde que la iniciamos seguimos los aspectos técnicos descritos por A.C. Ramos y colaboradores sobre el Bypass Gástrico Simplificado (Ramos et al 2014) que nos permite trabajar en todo momento en el espacio supramesocólico sin tener que colocar trócares accesorios para realizar la anastomosis yeyuno-yeyunal.

Colocamos al paciente en posición de anti-Trendelemburg con el cirujano principal entre las piernas del paciente (la denominada posición francesa), con el primer ayudante a la derecha y el segundo a la izquierda.

Realizamos el neumoperitoneo usando la aguja de Veres en combinación con un trócar óptico de 12mm. Con la aguja de Veres a nivel de la línea medioclavicular izquierda, justo por debajo del reborde costal, creamos un neumoperitoneo que nos permite introducir el trócar óptico de 12mm en la misma línea medioclavicular izquierda a unos 17-

18 cms del xifoides y comprobar por visión directa que la aguja de Veres no ha producido ninguna lesión visceral.

Colocamos 5 trócares (aunque sujeto a variaciones individuales dependiendo de las características del paciente):

- Paramedial izquierdo (el ya mencionado en línea medioclavicular izquierda), de 12 mm, situado a 17-18 cm del xifoides para la mano derecha del cirujano y para introducir la endograpadora.
- Línea media a 18-20 cm del apéndice xifoides, de 11 mm, para la óptica de 30º. Este trocar se suele desplazar 1-2 cm hacia la izquierda para evitar el ligamento redondo.
- Paramedial derecho (en la línea medioclavicular derecha), de 12 mm, situado a unos 17-18 cm del para la mano izquierda del cirujano y por donde se introduce el endograpadora.
- Hipocondrio derecho, de 5 mm, para introducir un separador hepático flexible de 5 mm de grosor.
- Hipocondrio izquierdo, de 5 mm, para el ayudante.

Por medio de la disección ultrasónica comenzamos la disección del ángulo de His. A ese nivel es donde va a finalizar la línea de grapado de la bolsa gástrica, por lo que dejamos una gasa de referencia cuya identificación a nivel retrogástrico nos permitirá finalizar la realización del reservorio.

A continuación, con ayuda del bisturí ultrasónico, creamos una ventana en el omento menor, entre el 3^{er} y 4^o vaso de la curvatura menor gástrica (lo hacemos un poco más largo para evitar tensión en la anastomosis gastro-yeyunal). Por el trocar de 12 mm paramediano

derecho introducimos una endograpadora Echelon Flex Gst® de 60 mm con carga dorada y la dirigimos hacia la ventana creada a nivel de la curvatura menor gástrica. Es importante horizontalizar el grapado para facilitar la anastomosis posterior. No grapamos los 60 mm, si no solo 50 mm. A continuación, introducimos una sonda calibradora oro-gástrica de 40 Fr que nos permita realizar el reservorio. Disecamos la cara retrogástrica hasta ver la gasa dejada en el ángulo de His para facilitar la introducción de la endograpadora que se hará a través del trócar de 12 mm paramediano izquierdo. El grapado se realiza ajustado a la sonda, en sentido ascendente hacia el ángulo de His con endograpadora Echelon Flex Gst® de 60 mm con carga dorada protegida con Seamguard® (ácido poliglicólico trimetil carbonato) a partir del 2º grapado vertical. Para evitar lesiones en la cara posterior gástrica se pondrá la parte gruesa de la endograpadora a nivel retrogástrico.

A continuación, dividimos el epiplón mayor desde su unión al colon transversal hasta su borde libre, con vistas a realizar la anastomosis gastro-yeyunal antecólica y antegástrica sin tensión.

Medimos el asa biliopancreática desde el ángulo de Treitz y desplazamos el contenido intestinal hacia el flanco izquierdo del paciente llevando las asas en dirección horaria. La longitud de esta asa es de entre 80 y 120 cm. dependiendo del IMC y presencia de síndrome metabólico del paciente, con tendencia a hacerla más larga en pacientes con IMC mayor y/o presencia de Síndrome Metabólico.

Para facilitar esta parte de la intervención, colocamos al paciente en posición neutra e incluso, en ocasiones, en Trendelenburg.

El siguiente paso, con el paciente otra vez en posición de anti-Trendelemburg, es la realización de la anastomosis gastroyeyunal, y para ello comenzamos realizando un orificio en el borde antimesentérico del asa alimentaria y otro en la cara posterior de la bolsa gástrica próxima a la línea transversal de grapas. Empleamos la endograpadora Echelon Flex Gst® de 45 mm con carga blanca que introducimos, por el trócar de 12 mm paramediano derecho, solo 30 mm para que el desplazamiento de los tejidos al cierre permita un grapado de 25 cm. El cierre del orificio lo hacemos con sutura continua de Vicryl 2/0 que va de comisura izquierda a comisura derecha. Antes de iniciar la sutura continua, damos un primer punto en la comisura derecha, que nos servirá para un mejor cierre de esta comisura y para anudar la sutura continua que viene desde la comisura izquierda, para lo cual dejamos uno de los dos cabos lo suficientemente largo para poderlo usar para el nudo del final de la sutura continua. Llevamos la sutura continua de izquierda a derecha, teniendo la precaución de ir tensando los puntos para evitar que quede floja. Para calibrar la anastomosis hacemos pasar la sonda de 40 Fr cuando hayamos cerrado la mitad del orificio. La sutura continua se anuda con el cabo dejado preparado del punto dado en la comisura derecha.

A continuación, de nuevo con el paciente en posición neutra e incluso en ocasiones en Trendelemburg, contabilizamos 120-150 cm de asa alimentaria desde la anastomosis gastroyeyunal. En este paso hay que ir desplazando el asa intestinal hacia el flanco derecho del paciente llevando las asas en sentido antihorario. Realizamos la anastomosis yeyuno-yeyunal con endograpadora Echelon Flex Gst® de 45 mm con carga blanca, que introducimos por el trócar de 12 mm paramediano

derecho, y cerramos el orificio de forma similar a como lo hemos cerrado en la anastomosis gastro-yeyunal.

Comprobamos la estanqueidad de ambas suturas, previa retirada parcial de la sonda orogástrica, cuyo extremo quedará alojado en el reservorio gástrico, clampando la luz del asa alimentaria y de las asas de la anastomosis yeyuno-yeyunal. De esta forma podremos comprobar la estanqueidad de las dos anastomosis, introduciendo 50-100 ml de azul de metileno.

Para finalizar el circuito intestinal seccionamos el asa intestinal comprendido entre las dos anastomosis, así completamos la realización de la Y de Roux. Usamos endograpadora Echelon Flex Gst® de 60 mm con carga azul.

Cerramos el espacio de Petersen y el ojal de la anastomosis yeyuno-yeyunal con sendas suturas continuas irreabsorbibles.

Como último paso, para evitar torsiones del asa alimentaria damos un punto de fijación de la misma al antro gástrico del estómago excluido.

Finalmente, dejamos un drenaje intraabdominal aspirativo cerrado tipo Jackson-Pratt.

No cerramos los orificios de los trócares ya que son atraumáticos.

- 3. Técnicas Mixtas de Predominio Malabsortivo** (Sudan R et al 2011, Resa Bienzobas JJ et al 2012, Serra Díaz C et al.2012): Son técnicas similares al Bypass Gástrico, aunque con menor restricción y mayor malabsorción, lo que las convierte en opciones con menos predicamento entre los cirujanos bariátricos. En ambos casos, la anastomosis entero-entérica se realiza en el íleon terminal (a unos 70-100 cms de la válvula ileocecal), con lo

que se produce una malabsorción selectiva de grasas. La suma de asa alimentaria y asa común no debe ser menor de 300 cms, ya que de lo contrario hay un alto riesgo de malnutrición proteica. Dentro de las técnicas malabsortivas se diferencian dos opciones:

- a. **Derivación Biliopancreática descrita por Nicola Scopinaro:** Fue durante muchos años la técnica que realizábamos en nuestra unidad de forma casi exclusiva. Desde el año 2010, con la introducción de la laparoscopia, esta opción técnica fue progresivamente cayendo en desuso y desde hace 5 años no la hemos vuelto a aplicar a ningún paciente, aunque algunos grupos la realizan por laparoscopia sin resección gástrica (Resa Bienzobas JJ et al 2012)

Nuestra técnica:

Como he dicho, desde hace 5 años no hemos realizado esta intervención. Cuando la hacíamos aplicábamos las indicaciones de Nicola Scopinaro con algunas variaciones sobre la técnica original (Scopinaro N et al. 1979).

La intervención la hacíamos por vía laparotómica, inicialmente mediante una incisión media supraumbilical y, últimamente, a través de una incisión subcostal bilateral.

Lo primero que hacíamos era seccionar el intestino delgado a una distancia de 300 cms de la válvula ileocecal. A continuación, realizábamos la anastomosis yeyuno-ileal del asa biliopancreática con el íleon distal, a 70 cms de la válvula ileocecal, de forma término-lateral manual.

El siguiente paso era la gastrectomía parcial distal dejando entre 1/2 y 1/3 del estómago proximal con sección a nivel duodenal y a nivel gástrico con endograpadora con carga azul con Seamguard® (ácido poliglicólico trimetil carbonato). La sección gástrica era horizontal.

Posteriormente, realizábamos la anastomosis gastro-yeyunal transmesocólica-retrogástrica, en el lado izquierdo de la sección gástrica. Al principio con sutura circular de 28 mm, y tras varios casos de sangrado y estenosis, posteriormente con sutura lineal con endograpadora con carga azul de 45 mm y cierre de orificio con puntos sueltos de Vicryl 2/0.

Finalmente, ajustábamos el ojal transmesocólico al asa yeyunal y cerrábamos el espacio de Petersen y el ojal mesentérico de la anastomosis yeyuno-ileal con sutura irreabsorbible.

Además, complementábamos la intervención con la colecistectomía profiláctica.

- b. Cruce Duodenal: Variante descrita por Hess y Marceau:** La diferencia con la técnica descrita por Scopinaro, es que la gastrectomía es una Tubulización Gástrica, siendo la anastomosis del asa alimentaria a la primera porción duodenal, a unos 2 cms del píloro (Sudan R et al 2011, Serra Díaz C et al.2012)

4. Otras técnicas quirúrgicas. Técnicas mixtas con una sola anastomosis:

- a) Bypass Gástrico de Una Sola Anastomosis (BAGUA):** Es una técnica similar al Bypass Gástrico clásico, aunque solo realiza la anastomosis gastro-entérica. Es una anastomosis termino-lateral.

b) Cruce Duodenal de Una Sola Anastomosis (SADI-S): Es una técnica similar al Cruce Duodenal, aunque solo realiza la anastomosis duodeno-enteral, que es término-lateral.

1.7.7.3 MEJORA DE LAS COMORBILIDADES CON LA CIRUGÍA BARIÁTRICA:

Como hemos dicho antes, la Cirugía Bariátrica proporciona una mejoría clara y mantenida de las comorbilidades (Batsis JA et al 2008, Masdevall Noguera C et al 2012).

1. Mejora de la Diabetes Tipo 2:

Los estudios publicados sobre la mejoría de los parámetros glucémicos en pacientes con diabetes tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica son innumerables, entre ellos el de nuestro grupo donde reportamos un 80% de mejoría (Fernández-Soto ML et al 2017).

Las Derivaciones Biliopancreáticas son las técnicas que consiguen mejores porcentajes de resolución (95%), seguidas del Bypass Gástrico (80%), la Gastrectomía Vertical (80%) y la Banda Gástrica (57%) (García-Oria Serrano MJ et al 2012).

Esta mejoría, aunque se relaciona con la pérdida de peso, no es ésta la causa directa, ya que se ha visto que la mejoría es días después de la intervención, cuando aún no se ha producido la pérdida ponderal. Son muchos los factores implicados (Kaul A et al 2011, Dorman RB et al 2016):

- Reducción en la ingesta de calorías.
- Disminución del apetito.
- Pérdida de peso.
- Descenso en la producción hepática de glucosa.
- Incremento en el paso de glucosa a los tejidos.
- Alteración en el vaciamiento gástrico.
- Disminución de los niveles de leptina.
- Incremento de la sensibilidad a la leptina.
- Descenso de la resistencia a la insulina.
- Aumento de los niveles de insulina.

- Sensibilidad mejorada a la insulina y capacidad de respuesta de las células β pancreáticas a la glucosa.
- Reducción de los niveles de Ghrelina.
- Cambios en los niveles del Péptido Inhibidor Gastrointestinal (GIP).
- Incremento en los niveles de los péptidos producidos por las células L intestinales: el Péptido Similar al Glucagón tipo 1 (GLP-1) y el Péptido YY.

Es decir, hay implicados muchos factores y solo está parcialmente conocido este proceso. Es en este punto, donde queremos nosotros aportar nuestro estudio sobre los cambios en la fracción vascular estromal del tejido adiposo tras la cirugía bariátrica.

2. Mejora de la Hipertensión Arterial:

La cirugía de la obesidad produce una mejora muy marcada de la Hipertensión Arterial. Pequeñas pérdidas de peso pueden reducir de manera muy significativa las cifras de presión arterial. Una disminución de peso del 1% se puede traducir en una disminución de 1 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2 mmHg en diastólica (García-Oria Serrano MJ et al 2012).

Las tasas de curación son, según la técnica bariátrica (Kaul A et al 2011, Dorman RB et al 2016):

- Banda Gástrica Ajustable: Entre el 30,4% y el 55,9%
- Gastrectomía Tubular: Entre el 78% y el 93,8%
- Bypass Gástrico en Y de Roux: Entre 65% y el 90,7%.
- Derivación Biliopancreática – Cruce Duodenal: Entre 73,2% y el 93,6%.

Dado la implicación de factores inflamatorios, citocinas, resistencia insulina y otros en la hipertensión arterial, también la modificación de la fracción

vascular estromal del tejido adiposo tras la cirugía bariátrica puede estar implicada en la mejoría de la tensión arterial.

3. Mejora en la Dislipemia:

Todas las técnicas de cirugía bariátrica producen, al menos en el 70% de los pacientes, la mejora de la dislipemia.

Las tasas de curación son, según la técnica bariátrica (Kaul A et al 2011, Dorman RB et al 2016):

- Banda Gástrica Ajustable: 58,9%.
- Gastrectomía Tubular: 70%.
- Bypass Gástrico en Y de Roux: 96.9%.
- Derivación Biliopancreática – Cruce Duodenal: 99.1%.

4. Mejoría del Síndrome de Apnea/Hipopnea del Sueño:

La cirugía disminuye la severidad de la apnea en todos los pacientes, y un 80% interrumpen el tratamiento con CPAP (García-Oria Serrano MJ et al 2012).

5. Mejora de la Enfermedad Hepática asociada a la Obesidad:

La cirugía bariátrica ha demostrado que mejora la patología hepática asociada a la obesidad (Mattar SG et al 2005, Mummandi RR et al 2008, Von Schönfels W et al 2018). En la revisión de Vernón y colaboradores (Vernon G et al 2011):

- En un estudio de pacientes biopsiados en el momento de la cirugía bariátrica y en el seguimiento, la infiltración hepática con grasa se redujo en 65 de 91 pacientes, mientras que se observaron aumentos en la puntuación esteatósica en solo tres pacientes.
- Otro estudio de 90 pacientes bariátricos biopsiados mostraron que 16 pacientes (18%) tenían el mismo grado de esteatosis, el patrón de esteatosis mejoró en 25 (28%) y 49 (54%) tenían tejido hepático normal en la segunda biopsia.

En contrapartida a lo anterior, también son varios los artículos donde se informa de la progresión de la enfermedad hepática tras la cirugía bariátrica, hasta el punto de necesitar un trasplante hepático e incluso falleciendo por fracaso hepático agudo (Castillo J et al 2001, Carneiro D´Albuquerque LA et al 2008, Van Dongen JL et al 2010, Geerts A et al 2010). Este hecho ya se conocía desde la época del Bypass Yeyuno-Ileal, motivo por el cual esta técnica cayó en desuso (González-González et al. 2008, Baker MT 2011). También las técnicas actuales, sobre todo las mixtas de predominio malabsortivo, han reportado casos de pacientes que han presentado una mala evolución de la enfermedad hepática (Grimm IS et al 1992, Castillo et al 2001, Papadia et al 2003, Cotler SJ et al 2004, Baltasar A et al 2004, Safwan M et al et al 2017). Este hecho fue motivo de un capítulo de un libro publicado por nuestro servicio sobre “Casos clínicos en Cirugía de Urgencias” (Pérez Cabrera y col.) donde llegábamos a las siguientes conclusiones sobre las causas de esta mala evolución hepática (García Rubio et al 2012):

- Malnutrición energético-proteica que provoca una deficiencia en los factores hepatotróficos.
- Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino excluido con sobreproducción de toxinas, que dañan la mucosa y se favorece la absorción de citocinas proinflamatorias y toxinas bacterianas, que llegan al hígado vía circulación portal. Estas toxinas bacterianas provocan a nivel local enterocolitis y diarrea, con agravamiento de la malnutrición.
- Alteraciones hormonales e inflamatorias motivadas por la propia cirugía, que alteran la función hepática. La reducción de los niveles de insulina y glucosa, juntos a un descenso en la masa de tejido adiposo y niveles de

leptina, podrían provocar una reducción en la infiltración e inflamación del tejido adiposo.

- Acumulación a nivel hepático de ácidos grasos libres por una pérdida ponderal excesivamente rápida, movilizados desde el tejido adiposo.
- También hay quien implica un posible efecto de los anestésicos usados durante la intervención quirúrgica.

6. Cirugía Bariátrica y Cáncer:

Según diferentes estudios, la mortalidad por cáncer es menor en pacientes sometidos a cirugía bariátrica en comparación con sujetos con IMC similar y no operados de obesidad (Dorman RB et al 2016).

7. Otras mejoras:

De la clínica asociada a la patología osteoarticular.

De la depresión.

De los trastornos en la esfera ginecológica y sexual.

2.FUNDAMENTOS PARA LA HIPÓTESIS

DE TRABAJO

Como hemos dicho antes, el tejido adiposo es un órgano altamente dinámico compuesto no solo por adipocitos sino por una serie de células que forman la llamada Fracción Vascular Estromal (FVE) (Caspar-Bauguil S et al 2005, Berry et al 2014).

Dentro de esta FVE encontramos distintos tipos celulares como las células inmunológicas de ambos sistemas, sistema inmune innato y sistema adaptativo, y diferentes poblaciones de células precursoras de adipocitos (CPAd).

El tejido adiposo sintetiza y secreta numerosos factores, tanto lipídicos como proteicos, para regular un amplio rango de procesos fisiológicos y metabólicos. Entre estas sustancias están las adipocinas, término que abarca a todas las proteínas sintetizadas y secretadas por cualquiera de los componentes celulares del tejido adiposo, aunque algunas son productos específicos de un solo tipo celular. Estas sustancias pueden tener efectos locales (actividad autocrina), influir en la fisiología de órganos adyacentes (efecto paracrino) o en órganos muy distantes (efecto endocrino). A través de estas señales se coordina información sobre reservas energéticas, apetito, gasto energético, sensibilidad a hormonas claves del metabolismo como la insulina. De esta manera, se integran funciones del tejido adiposo con otros órganos como páncreas, tubo digestivo, hígado y cerebro (Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, Poulos SP et al 2010, Gómez-Hernández A et al 2013, DePaoli AM 2014, Fuster JJ et al 2016).

Está ampliamente aceptado que la Cirugía Bariátrica proporciona una mejoría clara y mantenida de las comorbilidades asociadas a la obesidad (Batsis JA et al 2008, Masdevall Noguera C et al 2012), frente a la reducción de peso mediante restricción calórica voluntaria que suele ir seguido habitualmente por un nuevo ciclo de recuperación de la masa corporal (Mehta T et al 2014). En la actualidad, la cirugía bariátrica sigue siendo el tratamiento más efectivo para la pérdida de peso permanente (Herman KM et al 2014).

La obesidad se caracteriza por un exceso de tejido adiposo. Durante la última década, ha surgido el concepto de que las comorbilidades relacionadas con la obesidad se originan, en gran parte, en el propio tejido adiposo (Després JP et al 2006, Hajer GR et al 2008).

En condiciones de exceso nutricional, la alternativa más inocua es que los ácidos grasos se depositen a nivel del tejido adiposo subcutáneo. Este acúmulo se producirá tanto mediante crecimiento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia) como por incorporación de nuevos adipocitos (hiperplasia). En este punto hablamos de la “capacidad de expansión del tejido adiposo”, teoría según la cual algunos tejidos adiposos tienen una capacidad limitada de expandirse por hiperplasia y, por tanto, solo lo pueden hacer por hipertrofia (Virtue S et al 2008, Virtue S et al 2010). Esta capacidad de hipertrofiarse del adipocito es limitada (puede llegar a aumentar 20 veces su diámetro), por lo que, si se mantiene este exceso nutricional, los ácidos grasos se empiezan a depositar de forma ectópica, ya sea en el tejido adiposo visceral o en el citoplasma de células hepáticas, musculares, betas pancreáticas, provocando lipotoxicidad y dando lugar a resistencia insulínica. Es decir, mientras que un individuo pueda mantener la expansión del tejido adiposo sin acumulación ectópica de lípidos se podrá mantener dentro de la normalidad metabólica sin desarrollo de resistencia insulínica,

lo que se define por algunos como “obeso sano” (Griera Borrás JL et al 2014). Este límite puede variar de un individuo a otro y, evidentemente, a mayor adiposidad la probabilidad de alcanzar el límite es mayor.

El volumen de los adipocitos refleja el balance entre lipogénesis y lipólisis, mientras que su número es reflejo del equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de las CPAds. Según el estudio de Spalding et al. el 10% de los adipocitos de todo el organismo son regenerados cada año y su número en el adulto se mantiene relativamente constante, fijándose su número durante la infancia y la adolescencia. Los individuos obesos tienen un mayor número de adipocitos ya desde la infancia, pero el recambio es similar en individuos delgados y obesos (Spalding KL. et al 2008).

Actualmente se considera la obesidad un estado inflamatorio crónico. Esta inflamación se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los mediadores inflamatorios plasmáticos como la PCR, el $TNF\alpha$, ciertas adipocinas y los leucocitos circulantes (Gómez-Ambrosi et al 2008, Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, DePaoli AM 2014, Fuster JJ et al 2016). A nivel celular, los adipocitos aumentan en número y volumen (Jo J et al 2009, Jeffery E et al 2015). También, se produce un aumento del infiltrado inflamatorio en el tejido adiposo. Esta inflamación del tejido adiposo se caracteriza por un aumento del grado de infiltración de los macrófagos, y además se provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio (Lumeng CN et al 2007, Galic S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). Además, de acuerdo con ciertas hipótesis (Virtue S et al 2010), se limita la capacidad de aumentar aún más el tejido adiposo.

Además del efecto de la lipotoxicidad, también la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo asociado a la obesidad provoca hipoxia que activa

distintas respuestas celulares como el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico y la inflamación. Todos estos procesos están interrelacionados y provocan la resistencia insulínica y las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

La Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólica (EHGNA) compone un espectro de enfermedades que abarca desde la Esteatosis Hepática (EH) como forma inicial, pasando por la Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA) y la fibrosis, que puede evolucionar a una cirrosis hepática y, en casos extremos, a un carcinoma hepático (Day CP et al 1998, Pérez Aguilar et al 2004, Arun J et al. 2007, Farrell GC et al 2006, Gaggini M et al 2013). La EHGNA está íntimamente relacionada con la obesidad y la resistencia insulínica, y actualmente se acepta que representa la manifestación hepática del síndrome metabólico (Marra F et al 2009, Buechler C et al 2011, Carazo A et al 2014). La EHGNA es la hepatopatía más frecuente en pacientes obesos, cuya incidencia ha crecido en paralelo a la de la obesidad y el sobrepeso. En la actualidad, es considerada como la principal causa de cirrosis en ausencia de hepatitis virales y alcoholismo (de Alwis NM et al 2008). La prevalencia de la EHGNA se incrementa con el grado de obesidad, pudiendo superar el 80 % en obesidad mórbida (Yilmaz Y 2012), aunque la prevalencia de la esteatohepatitis no se conoce con exactitud y puede cambiar dependiendo de los criterios histológicos empleados en el diagnóstico. La “hipótesis del doble impacto” se propuso a finales del siglo XX como un modelo para explicar el origen del hígado graso y su posterior evolución hacia esteatohepatitis (Gesta S et al. 2007). La acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos (primer impacto) desencadenaría una serie de eventos citotóxicos (segundo impacto) que culminarían en esteatohepatitis. Actualmente, el desarrollo de la EHGNA se considera un

proceso multifactorial, con cambios de un paciente a otro que reflejan diferencias genéticas y ambientales.

La EHGNA de obesos se ha relacionado con varios procesos fisiopatológicos como la resistencia a insulina, la resistencia a leptina, la inflamación crónica del tejido adiposo y alteraciones en la secreción de adipocinas (como incrementos en leptina y descensos en adiponectina) (Lumeng CN et al 2007, Després JP et al 2011, Carazo A et al 2011, Ruiz Extremera et al 2011). La distribución corporal de los depósitos de grasa es determinante. La EHGNA tiene una estrecha relación con el exceso de grasa visceral abdominal (obesidad central). Ya hace años se relacionó la presencia de macrófagos en el tejido adiposo visceral con el daño hepático (Canello et al 2016). La grasa visceral es un tejido metabólicamente más activo, más susceptible de inflamarse y alterar su función durante la obesidad y más “cercano” al hígado a través de la circulación portal-hepática. La mayoría de estos procesos hacen referencia a la función del tejido adiposo y, según las teorías de la “expansibilidad del tejido adiposo”, la obesidad no desarrolla patologías asociadas mientras el tejido adiposo mantenga una función normal (Virtue S et al 2010).

El estado de inflamación crónica de bajo nivel, promovido por la obesidad en los depósitos de grasa, comienza a revertirse unos meses después de la pérdida de peso inducida por la cirugía (Aron-Wisniewsky J et al 2009), al igual que las lesiones asociadas a la EHGNA (Mattar SG et al 2005, Mummandi RR et al 2008, Vernon G et al 2011, von Schönfels W et al 2018). En cuanto a los CPAds, solo unos pocos estudios han estimado su grupo en vivo. Además, no existen métodos estandarizados para identificar y cuantificar CPAds humanos. Como resultado, se sabe muy poco sobre la evolución del reservorio de CPAds humano en diferentes situaciones fisiológicas.

Realizamos una metodología basada en citometría de flujo para medir simultáneamente los principales tipos de células en FVE. Este estudio tiene como objetivo analizar cambios en el tejido adiposo, a nivel celular, en dos contextos fisiopatológicos diferentes:

La progresión de la enfermedad del hígado graso en obesos mórbidos y la remodelación del tejido adiposo en relación a la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica.

2.1 HIPÓTESIS:

La intensidad y el tipo de inflamación crónica de obesos mórbidos provocan una disminución en: (1) la cantidad de células progenitoras de adipocitos y (2) la respuesta de las células progenitoras de adipocitos a las señales de adipogénesis. En consecuencia, se limita la capacidad de expansión del tejido adiposo y se favorece el desarrollo de la enfermedad hepática por depósito de grasa.

Adicionalmente, las alteraciones que la obesidad induce en el tejido adiposo pueden ser reversibles y, tras una pérdida relevante de peso, el tejido adiposo incrementa la cantidad de células progenitoras de adipocitos, disminuye el grado de inflamación y cambia la composición del infiltrado inmunitario.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 Cohortes de Pacientes:

El comité de ética del Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía aprobó el estudio y se realizó de acuerdo con los lineamientos aprobados por el comité. Todos los pacientes proporcionaron un consentimiento informado por escrito para el muestreo y la publicación. Todos los nombres de los pacientes fueron codificados por el hospital para eliminar cualquier rastro de identidad del paciente.

En este estudio, analizamos dos cohortes diferentes:

- *Cohorte de pacientes con obesidad mórbida:* 71 pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica laparoscópica (14 Bypass Gástrico en Y de Roux y 57 Gastrectomía Tubular) entre el 15 de octubre de 2014 y el 31 de junio de 2016.
- *Cohorte de pacientes exobesos mórbidos:* 28 sujetos operados de obesidad mórbida, después de una pérdida de peso significativa (entre 35 y 70 kg), y después de un tiempo mínimo transcurrido desde 12 a 18 meses desde la cirugía bariátrica. Todos los pacientes con obesidad mórbida operada previamente se sometieron a cirugía abdominoplástica para eliminar el exceso de piel abdominal. Además, en 21 de ellos, las hernias de la pared (originadas en cirugías bariátricas previas) también se repararon a través de la abdominoplastia. El periodo de recogida de muestras fue el mismo que en la cohorte de pacientes obesos.
- Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) dentro de nuestra Unidad Multidisciplinar de Cirugía Bariátrica. En esta Unidad

Multidisciplinar, todos los pacientes son sometidos a un “Protocolo” para evaluar la idoneidad de someterlos a Cirugía Bariátrica y ver si cumplen con las indicaciones y no presentan las contraindicaciones para la misma. Se les realiza una valoración endocrinológica y nutricional por parte de la Unidad de Nutrición y Dietética del Servicio de Endocrinología (dra. Fernández Soto), una valoración psicológica por la Unidad de Psicología del Servicio de Psiquiatría, un estudio para descartar el Síndrome de Apnea/Hipopnea del Sueño por el Servicio de Neumología, un estudio radiológico gastrointestinal mediante tránsito gastrointestinal con bario y ecografía abdominal, para descartar patología neoplásica intraabdominal y determinar lesiones motoras gastroesofágicas y enfermedad por reflujo gastroesofágico, y un estudio esofagogástrico por parte del Servicio de Aparato Digestivo con la realización de una endoscopia digestiva alta que igualmente ayuda a determinar la presencia o no de patología neoplásica y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Finalmente, previo a la intervención quirúrgica, se solicita la valoración por el Servicio de Anestesia.

- Todos los pacientes que cumplieron el “Protocolo Multidisciplinar” eran incluidos en el Registro de Demanda Quirúrgica y se les informaba y recababa el Consentimiento Informado para la recogida de muestras y su publicación.
- En relación con los pacientes exobesos mórbidos, todos nuestros pacientes operados de Cirugía Bariátrica son sometidos a un seguimiento post-operatorio con visitas regulares a la consulta de Cirugía Bariátrica y a la de Nutrición y Dietética. Pasados más de un año de la cirugía, y cuando la pérdida ponderal se ha estabilizado, se

les oferta cirugía de remodelación corporal abdominal (abdominoplastia). En el momento de la inclusión en el Registro de Demanda Quirúrgica se le informaba y recababa el Consentimiento Informado para la toma de muestras y su publicación. Además, en aquellos pacientes que presentaban hernias incisionales o eventraciones, se les ofertaba la reparación de las mismas en el mismo acto quirúrgico.

3.2 Criterios de Exclusión:

Tanto para la cohorte de Obesos Mórbidos como Exobesos Mórbidos los “Criterios de Exclusión” para el estudio han sido:

- Negativa del paciente a ceder sus muestras para el estudio.
- Consumo excesivo de alcohol (más de 21 bebidas en promedio por semana en hombre y más de 14 bebidas en promedio por semana en mujer).
- Uso de medicamentos esteatogénicos.
- Antecedentes personales de:
 - Neoplasia maligna (hemos tenido varios casos de neoplasia maligna diagnosticada después de la cirugía bariátrica).
 - Enfermedad autoinmune.
 - Hepatopatía crónica diferente de la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

3.3 Muestras Biológicas:

Se obtuvieron **muestras de sangre** en el momento de la cirugía para su análisis bioquímico y hematológico.

Las biopsias de tejido adiposo se obtuvieron de dos depósitos de grasa diferentes con varias variaciones dependiendo del procedimiento quirúrgico:

- *En cirugías bariátricas laparoscópicas:*
 - Biopsias de tejido adiposo visceral en el epiplón mayor, cerca del estómago.
 - Biopsias de tejido adiposo subcutáneo en el orificio del trócar de 12 mm paramediano izquierdo.
- *En las cirugías abdominoplásticas:*
 - Biopsias de tejido adiposo subcutáneo normalmente del exceso de piel y tejido subcutáneo infraumbilical.
 - Biopsias de tejido adiposo visceral procedente del epiplón mayor que se exteriorizaba a través de las eventraciones o hernias incisionales de la pared abdominal.

Las muestras de hígado se obtuvieron solo durante la cirugía bariátrica. Ha sido costumbre, desde que se inició la cirugía bariátrica en nuestro hospital, realizar una toma de muestra hepática para el estudio de la Enfermedad del Hígado Graso Asociado a la Obesidad para hacer un seguimiento de esta patología en colaboración con la Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo.

Inicialmente, en la época de la cirugía abierta, la muestra se tomaba mediante incisión en el borde libre hepático del lóbulo derecho, pero desde la introducción de la laparoscopia lo hacemos mediante un trucut en el lóbulo izquierdo. Ello nos permite alejarnos de la superficie hepática donde existe más fibrosis al estar más cerca la cápsula hepática (Nalbantoglu I et al 2014). Lo hacemos en el lóbulo izquierdo ya que, por la disposición de los trócares,

nos es más fácil acceder a este lóbulo y, además, nos permite alejarnos de zonas hepáticas más susceptibles de provocar una iatrogenia (hematoma y lesión biliar), dado que en el lóbulo derecho se encuentra el hilio hepático, las venas suprahepáticas y la vesícula biliar.

El trucut que utilizamos es la “Aguja para biopsia programable automática Achieve®” de BD. Inicialmente usábamos la de 14 Fr y últimamente la de 18 Fr, algo más fina pero que nos permite un diagnóstico adecuado con menos riesgo de hematoma hepático.



3.4 Parámetros Bioquímicos:

Las muestras de sangre fueron procesadas y analizadas por métodos de rutina dentro de las 24 h en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España). El índice de evaluación modelo (HOMA-IR) se calculó para evaluar la resistencia a la insulina.

3.5 Histología de las Muestras de Tejido Adiposo:

Una fracción de las biopsias de tejido adiposo se fijaron y se prepararon para el análisis histológico mediante el uso de procedimientos estándar. El tamaño de los adipocitos (μm) se estimó midiendo el diámetro principal de 200 células a partir de imágenes microscópicas digitales y utilizando el software Image J (NIH-Bethesda).

3.6 Aislamiento de la Fracción Vascular Estromal (FVE) a partir de Muestras de Tejido Adiposo:

Inmediatamente después de la extracción quirúrgica, las biopsias de tejido adiposo se conservaron en hielo, en una solución tamponada fisiológica (PBS de Dulbeccos). Los vasos sanguíneos visibles se eliminaron de las biopsias. Además, las muestras de tejido adiposo visceral se examinaron cuidadosamente para identificar y eliminar pequeños nódulos linfáticos eventualmente presentes en los depósitos viscerales. Se cortaron dos gramos de tejido adiposo en trozos pequeños y se desagregaron enzimáticamente mediante la aplicación de 10 mg de colagenasa I (Sigma) en 6 ml de medio RPMI 1640 suplementado con CaCl₂ 5 mM, a 37 °C durante 90 minutos. Después del tratamiento enzimático, las muestras se diluyeron con 40 ml de PBS de Dulbeccos, se pasaron a través de un tamiz con malla de 1 mm y se centrifugaron a 750 x g durante 10 minutos para separar la FVE (sedimento) de los adipocitos y lípidos libres (sobrenadante). Las células FVE se resuspendieron en 10 ml de PBS de Dulbeccos, se filtraron a través de un tamiz de 100 µm, se centrifugaron y finalmente se resuspendieron en 500 µl de tampón de hibridación de anticuerpos (Dulbeccos PBS, 2% de suero bovino fetal, 0,09% de albúmina, 0,05% de ácido sódica) en el que un estándar interno (TrueCount™ BD Biosciences) se reconstituyó previamente.

3.7 Tinción de Anticuerpos y Citometría de Flujo:

Las células de la FVE recién aisladas se incubaron con anticuerpos conjugados fluorescentes o sus controles respectivos durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego, las células se resuspendieron durante 30 minutos en BD FACSTM Lysin Solution para fijar las células y lisar los

eritrocitos. Después de un paso de lavado, se conservaron a 4°C en tampón de tinción. La adquisición de datos se realizó utilizando un Citómetro de Flujo FACS ARIA II (software FACSDiva v5) equipado con dos láseres (azul y rojo) dentro de las 24 h posteriores al aislamiento de la FVE. Además, para estimar la proporción de muerte celular, se incubó una alícuota de la FVE con anti-CD34 conjugado con APC y 10 µg / ml de yoduro de propidio (que tiñe solamente las células no viables) y se analizó inmediatamente mediante citometría de flujo sin fijación. Las muestras con una tasa de mortalidad superior al 10% se excluyeron del estudio.

Las partículas de compensación, los controles de isotipo y los anticuerpos conjugados con fluorescencia se compraron de BD Biosciences y BioLegend. Todos los anticuerpos fueron monoclonales de ratón y específicos contra marcadores de superficie de células humanas.

Los anticuerpos conjugados fluorescentes se agruparon en cuatro paneles analíticos, que se diseñaron cuidadosamente teniendo en cuenta la configuración del citómetro y las peculiaridades de la citometría del tejido:

- *Panel I (CPAds y células endoteliales):* anti-CD45 PE-CF594-conjugado (clon HI30, BD), anti-CD34 APC-conjugado (clon 581, BD) y anti-CD31 APC-Cy7-conjugado (clon WM59, BD).
- *Panel II (neutrófilos y macrófagos):* clon conjugado anti-CD45 PE-CF594 HI30, BD), conjugado con anti-CD15 PE (clon HI98, BD), anti-CD14 FITC-conjugado (clon M5E2, BD) y anti-CD15 CD11c conjugado con APC (clon B-ly6, BD).
- *Panel III (mastocitos):* conjugado con anti-CD45 PE-CF594 (clon HI30, BD), anti-CD14 FITC (clon M5E2, BD), anti-CD117 APC (clon YB5.B8, BD) y anti-FcεRIα PE-Cy7-conjugado (clon AER-37, BioLegend).

- *Panel IV (linfocitos T):* anti-CD45 conjugado con PE-CF594 (clon HI30, BD), anti-CD3 APC-Cy7-conjugado (clon SK7, BD), anti-CD8 conjugado con APC (clon RPA-T8, BD), anti-CD4 BB-515-conjugado (clon SK3, BD) y anti-CD19 BB-515-conjugado (clon HIB19, BD).

Las poblaciones de células analizadas en el estudio se identificaron mediante los siguientes patrones de marcadores de superficie:

- *CPAds:* CD45-/CD34+/CD31-.
- *Células endoteliales:* CD45-/CD34+/CD31+.
- *Neutrófilos:* CD45+/CD15+/CD14-(o CD14^{low}).
- *Macrófagos:* CD45+/CD15-/CD14 (CD11 como marcador proinflamatorio).
- *Mastocitos:* CD45+/CD14-/CD117+/ FcεRIα+.
- *Linfocitos T-helper:* CD45+/CD3+/CD4+/CD8-.
- *Linfocitos T citotóxicos:* CD45+/CD3+/CD4-/CD8+.
- *Linfocitos B:* CD45+/CD3-/CD19+.

3.8 Histología de las Muestras de Tejido Hepático:

Las biopsias hepáticas fueron valoradas por un experto anatomopatólogo del servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Granada. A partir de la puntuación validada por Kleiner et al. (Kleiner DE et al. 2005) se establecieron 4 categorías diagnósticas en función de la presencia y grado de la EHGNA. Esta clasificación, caracterizada por nuestro laboratorio, subdivide en grupo “no esteatohepatitis” de Kleiner en los grupos “No-EHGNA” y “EHGNA sin esteatohepatitis” (Caballero T et al. 2012).

- **Categoría Diagnóstica 1.** Ausencia de EHGNA.
- **Categoría Diagnóstica 2.** EHGNA, pero sin Esteatohepatitis no Alcohólica (puntuación < 3).

- **Categoría Diagnóstica 3.** Probable Esteatohepatitis no Alcohólica (puntuación ≥ 3 y < 5).
- **Categoría Diagnóstica 4.** Esteatohepatitis no Alcohólica (puntuación ≥ 5).

3.9 Análisis Estadístico:

Las variables continuas se expresan como medias \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresan como números. Las distribuciones variables continuas se evaluaron para la asimetría y, cuando se encontraron, se transformaron logarítmicamente para todos los análisis. Se usó una prueba t independiente para comparar las diferencias entre medias. Los cambios intrahospitalarios de grasa visceral a subcutánea se analizaron mediante pruebas t pareadas. Las diferencias asociadas a la pérdida de peso se evaluaron mediante prueba t no apareada. La presencia de multicolinealidad en modelos multivariantes se evaluó mediante el factor de inflación de varianzas, con un valor > 5 que sugiere su ausencia. Los datos se analizaron usando el programa SPSS para Windows, versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

Una característica de nuestro estudio es el predominio de las mujeres (alrededor del 60% en ambas cohortes) debido a las limitaciones sociales en nuestro entorno geográfico. Este ha sido motivo de un Trabajo Final de Grado de un estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Pedro Albano Caldeira da Silva, en colaboración con nuestra Unidad de Cirugía Bariátrica, donde se ha analizado nuestra población de pacientes sometidos a Cirugía Bariátrica desde el año 2010 hasta la actualidad, con un predominio de mujeres sobre hombres (67.4% fueron mujeres y un 32.6% fueron hombres) que no refleja la realidad de la población granadina (los hombres padecen más sobrepeso u obesidad que las mujeres (65% vs. 54.4%)), lo que lleva a pensar que las mujeres se preocupan más por su salud, ya que ellas buscan más un tratamiento de su enfermedad, implicándose más en el proceso asistencial previo y posterior (Caldeira da Silva PA 2018).

4.1 Descripción de la Estrategia de Citometría de Flujo:

Hemos desarrollado una metodología basada en citometría de flujo para identificar y cuantificar simultáneamente siete poblaciones de la FVE: CPAds, células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos T y linfocitos B.

Se introdujeron dos modificaciones en el protocolo para el aislamiento de la FVE:

- En primer lugar, la digestión mejorada de las fibras de tejido aumentó la tasa de extracción celular con una pérdida mínima de viabilidad

celular, que se mantuvo por encima del 90%. Solo unos pocos restos de fibras fueron visibles durante el filtrado de la disgregación enzimática del tejido adiposo. Como una ventaja adicional, nuestro procedimiento redujo la contaminación de detritos tisulares de tejido (compuestos fundamentalmente por restos de fibras), permitiendo una mejor definición de las poblaciones de células durante el análisis citométrico.

- En segundo lugar, hemos introducido un estándar interno, compuesto por un número conocido de partículas autofluorescentes de tamaño micrométrico (con amplios espectros de emisión a partir de 600 nm). Las partículas autofluorescentes se diferencian claramente de las poblaciones de células a partir de los parámetros citométricos de tamaño (FSC, *Forward-Scattered light*) y complejidad (SSA, *Side-Scattered light*). Este procedimiento nos permite comparar los datos obtenidos entre diferentes experimentos de citometría de flujo realizados a partir de la misma muestra y, adicionalmente, permite expresar los datos en unidades absolutas (células por g de tejido).

La Figura 1 muestra los dos pasos de inicio comunes en el análisis de los paneles de citometría de flujo. El primer paso consiste en la delimitación de las áreas citométricas en la representación de eventos en los parámetros citométricos de tamaño (FSC, *Forward-Scattered light*) respecto a complejidad (SSA, *Side-Scattered light*). El segundo paso consiste en la identificación de células inmunológicas mediante la presencia de CD45 (marcador pan-inmune). Las áreas que contienen las poblaciones de la FVE más abundantes, neutrófilos, linfocitos y CPAds (superpuestos con macrófagos) son visibles en los gráficos FSC/SSA. Una proporción sustancial

de los eventos de citometría provienen de los restos de tejido. La cantidad de detritos tisulares varía entre los diferentes pacientes y, por lo general, es más abundantes en el tejido adiposo subcutáneo. La abundancia de restos de tejido probablemente depende del grado de fibrosis tisular.

Figura 1

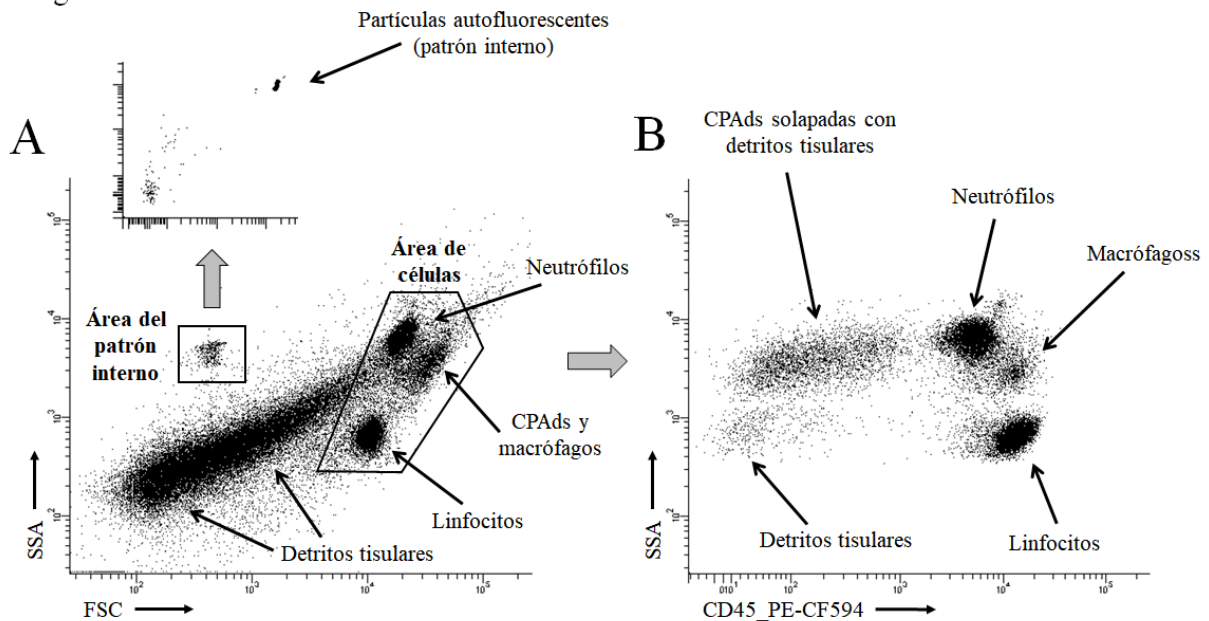


Figura 1. Pasos comunes en el análisis de paneles de citometría de flujo. Las áreas que contienen CPAds, neutrófilos, macrófagos y linfocitos (que posteriormente se identifican en cuatro paneles de citometría) se señalan con flechas. A) Representación inicial de eventos en tamaño (FSC) respecto a complejidad (SSA). Se delimitan dos áreas: el área del patrón interno (partículas autofluorescentes, detectadas en dos canales del láser rojo) y el área que contiene las poblaciones celulares. B) Identificación de células inmunes (CD45 +) a partir del área de poblaciones celulares.

La Figura 2 muestra selección secuencial de áreas citométricas para identificar CPAds y células endoteliales en el panel I. En ratones, el conjunto de poblaciones de progenitores de adipocito está bien caracterizado por un patrón de ausencia-presencia de marcadores de superficie (CD45-/CD31-/CD34+/ Sca1+/CD140a+) (Berry R et al 2014, Rodeheffer MS et al 2008). Por otro lado, los humanos carecen de un patrón bien definido y el perfil de marcadores

más comúnmente usado (CD45-/CD31-/CD34+) puede estar contaminado con células estromales sin potencial adipogénico. No obstante, esta última fracción está compuesta por más del 95% de células progenitoras de adipocitos en ratones (Church CD et al 2014), lo que sugiere una proporción similar en humanos. Con el fin de simplificar la terminología, la población de citometría CD45-/CD31-/CD34+ se considera de ahora en adelante como células progenitoras de adipocitos humanos (CPAds). Mientras tanto, las células endoteliales pueden identificarse usando los mismos marcadores, pero manteniendo las células CD45-/CD31+.

Figura 2

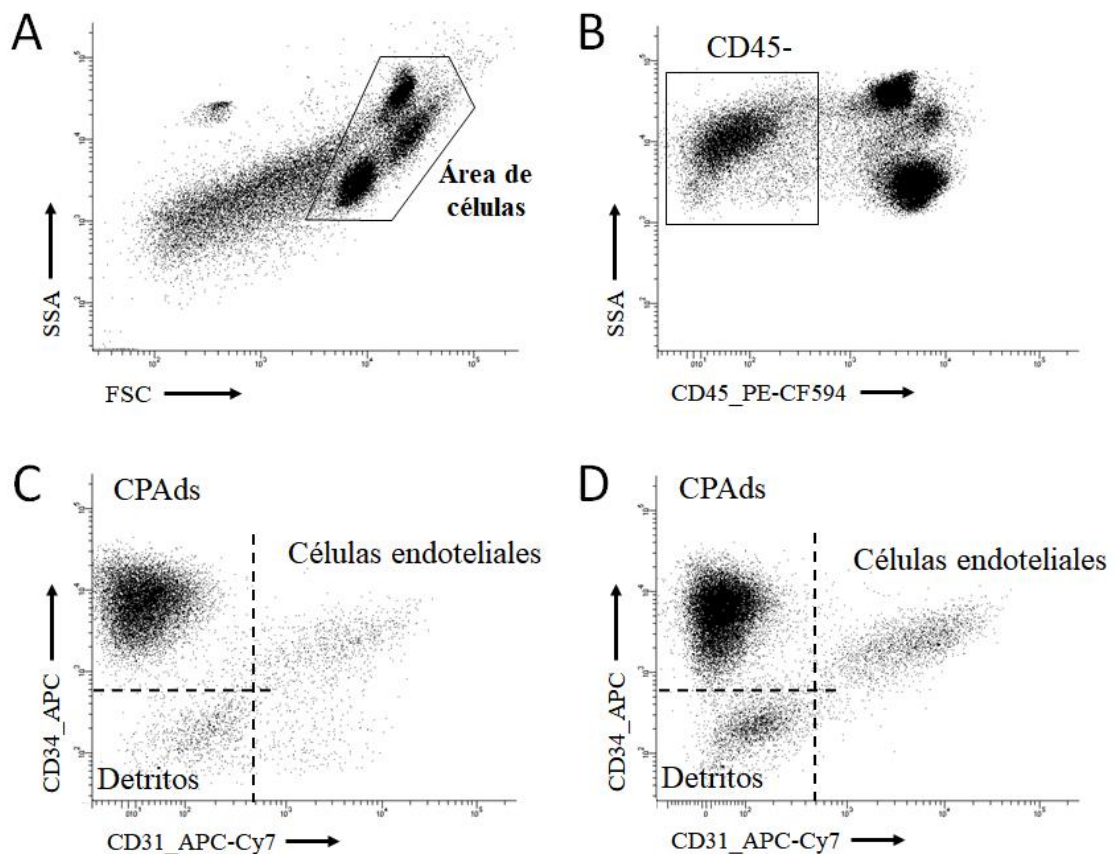


Figura 2. Selección secuencial de poblaciones para identificar CPAds en el panel 1. A) Delimitación del área de poblaciones celulares en la representación inicial FSC/SSA. B) Identificación de las células CD45-. C) Identificación de CPAds (CD45-/CD34+/CD31-) y células endoteliales (CD45-/CD31+). Los eventos negativos para CD34 y CD31 provienen

principalmente de restos de tejido. A, B y C pertenecen a la misma muestra (tejido adiposo visceral de un paciente obeso mórbido). D) Identificación de CPAds y células endoteliales de muestras diferentes (tejido adiposo subcutáneo de un paciente obeso mórbido).

La Figura 3 muestra el análisis citométrico empleado para identificar cinco poblaciones inmunológicas (neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos B y T) y tres subconjuntos fenotípicos (CD11c+ para macrófagos y CD4+ y CD8+ para linfocitos T) en los paneles II, III y IV.

Figura 3

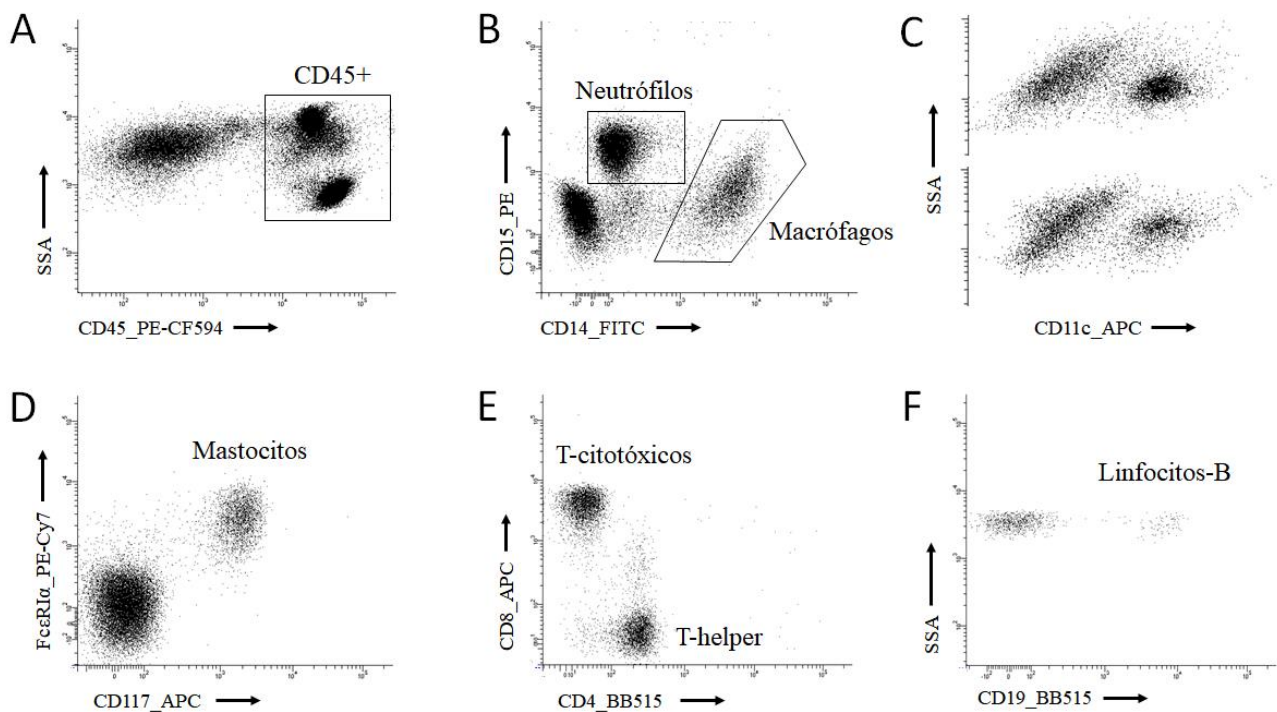


Figura 3. Selección secuencial de poblaciones para la identificación de poblaciones inmunológicas. A) Todos los paneles comenzaron a partir de la identificación de células inmunes (CD45+) desde el área de poblaciones celulares. B) Panel II. Identificación de neutrófilos (alta SSA/CD45+/CD15+/CD14-) y macrófagos (CD45+/CD15-/CD14+). C) Dos ejemplos de la identificación fenotípica de macrófagos proinflamatorios (CD11c+) desde el área de macrófagos. D) Panel III. Identificación de mastocitos (CD117+/FcεRIα+) de una selección CD45+/CD14+ previa (no mostrada). E) Panel IV. Identificación de T-helper (CD45+/CD3+/CD4+/CD8-) y T-citotóxico (CD45+/CD3+/CD4-/CD8+) de una selección CD45+ CD3+ previa (no se muestra). F) Panel IV. Identificación de linfocitos B (CD45+/CD3-/CD19+) de una selección CD45+/CD3- previa (no se muestra).

El grupo "otras células CD45+" está compuesto por células positivas para CD45, pero no identificadas como neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos B o T. Este grupo fue inferior al 5% y no cambió entre las cohortes de pacientes. Estos eventos normalmente se ubicaron en el área de linfocitos, por lo que es probable que sean Natural Killers. Sin embargo, en algunas muestras de tejido adiposo visceral, observamos, justo por encima de los neutrófilos, una pequeña población de eosinófilos (alta SSA/CD45+/CD14+) que se incluyó en "otras células CD45+". Debido a la naturaleza autofluorescente de los macrófagos en ciertos canales de citometría, se identificaron los mastocitos a partir de una población previa CD45+/CD14+ en el panel III. Observamos que los anticuerpos anti CD4 y CD19 están conjugados con el mismo fluorocromo (BB515) y, sin embargo, se usan en el panel IV. Esto es posible porque ambos marcadores no pueden cohabitar en la misma célula.

Respecto al análisis de los datos de citometría, varios conceptos deben ser aclarados antes de la exposición formal de los resultados:

En citometría de flujo es habitual que los datos se expresen en unidades relativas. Las poblaciones celulares de estudio suelen expresarse en porcentaje respecto al conjunto de eventos en un área concreta de citometría. Esta forma de analizar datos tiene ciertos inconvenientes. En el caso de la citometría de tejido, la inclusión de detritos tisulares dentro del conjunto de eventos de un área citométrica puede provocar la subestimación de la población celular estudiada. Esta fuente de error se magnifica cuando la cantidad de detritos tisulares (generalmente asociada al grado de fibrosis de la muestra) es variable.

En nuestro estudio, la utilización de un patrón interno nos permite expresar los datos en unidades absolutas (células por gramos de tejido adiposo

procesado). Las unidades absolutas son independientes de cambios en el conjunto de eventos (como inclusiones de detritos celulares o variaciones en la cantidad total de células) pero son sensibles a variaciones relevantes en el tamaño de los adipocitos.

Al comparar tejido adiposo de obeso mórbido con tejido adiposo de exobeso, debemos de tener en cuenta la reducción del volumen del adipocito. Teniendo en cuenta que el diámetro de las células grasas se reduce en torno al 25% en la cohorte de exobesos mórbidos y asumiendo una forma celular esférica, la disminución del volumen de adipocitos puede estimarse entre el 50 y el 60%, lo que es suficiente para duplicar la densidad de poblaciones estromales.

En la comparativa entre las cohortes de obesos y exobesos, únicamente se consideraban como relevantes variaciones en las poblaciones celulares (expresadas en células/g) de una magnitud igual o superior al doble. No obstante, en esta comparativa hemos optado por expresar los datos también en unidades relativas a una población de referencia. La expresión en unidades relativas permite comparar muestras con independencia del volumen de los adipocitos, aunque sigue estando afectada por variaciones en la composición de las poblaciones celulares de la FVE (es el caso de la comparación entre tejido adiposo subcutáneo y visceral). Para cada muestra, la población de referencia está compuesta por el conjunto de eventos positivos para CD31, CD34 o CD45 (marcadores de superficie que están expresados por la gran mayoría de las células de la FVE). Este enfoque permite una estimación limpia de la FVE total sin interferencias artificiales de detritos tisulares.

Una de las primeras características a considerar es que la mayoría de las variables expresadas en células/g no siguen distribuciones normales. Para

resaltar esto, los datos expresados en unidades absolutas se muestran con la mediana \pm rango intercuartil. Por el contrario, los datos expresados en unidades relativas generalmente siguen distribuciones normales.

4.2 Variaciones en las Poblaciones Celulares del Tejido Adiposo en función de la progresión de la EHGNA en Obesos Mórbidos:

En 57 obesos mórbidos se determinó la presencia y grado de la EHGNA mediante estudio anatomopatológico de biopsia hepática. Según la clasificación publicada por Caballero et al. (Caballero T et al. 2012) los pacientes se clasificaron en 4 categorías diagnósticas:

- **Categoría Diagnóstica 1.** 6 pacientes sin EHGNA.
- **Categoría Diagnóstica 2.** 29 pacientes con EHGNA, pero sin Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA).
- **Categoría Diagnóstica 3.** 17 pacientes con probable Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA).
- **Categoría Diagnóstica 4.** 5 pacientes con Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA).

Con la intención de analizar los parámetros asociados a la progresión de la EHGNA y debido al reducido tamaño muestral de las categorías diagnósticas 1 y 4, las comparaciones entre variables (datos biométricos, parámetros séricos y poblaciones de tejido adiposo) se realizaron entre dos grupos:

- 29 pacientes con EHGNA sin Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA).
- 22 pacientes con probable Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA) (juntando individuos pertenecientes a las categorías diagnósticas 3 y 4).

Parámetros	Grupos		p
	EHGNA sin EHNA (N = 29)	EHNA (N = 22)	
Edad (años)	44,97 ± 2,06	45,84 ± 1,79	0,748
Mujer (%)	20 (68,9%)	11 (50%)	0,139
Diabetes tipo II (%)	7 (24,1%)	14 (63,6%)	0,005
IMC (kg/m ²)	49,3 ± 2,1	60,5 ± 16,0	0,506
Glucosa (mg/dl)	98,6 ± 3,9	118,5 ± 5,7	0,006
Insulina (unidades/ml)	9,1 ± 1,7	8,6 ± 2,0	0,876
HOMA	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,1	0,745
HbA1c (%)	5,8 ± 0,1	6,8 ± 0,2	0,001
Péptido-C (ng/ml)	9,0 ± 2,3	8,9 ± 1,2	0,941
Urea (mg/dl)	26,0 ± 2,1	28,7 ± 2,4	0,446
Ácido úrico (mg/dl)	5,7 ± 0,3	5,6 ± 0,3	0,761
Bilirrubina total (mg/dl)	0,48 ± 0,04	0,36 ± 0,02	0,013
AST (unidades/l)	30,23 ± 4,5	59,7 ± 8,7	0,021
ALT (unidades/l)	30,3 ± 3,0	54,9 ± 6,2	0,01
GGT (unidades/l)	29,7 ± 5,1	50,8 ± 14,4	0,177
Fosfatasa alcalina (unidades/l)	64,5 ± 3,2	70,7 ± 4,4	0,264
Creatinin quinasa (unidades/l)	133,6 ± 32,8	112,9 ± 16,1	0,599
Amilasa (unidades/l)	37,8 ± 2,0	44,1 ± 3,8	0,462
Colesterol (mg/dl)	153,0 ± 6,7	153,3 ± 6,5	0,970
Triglicéridos (mg/dl)	133,6 ± 7,9	159,6 ± 10,2	0,051
HDLc (mg/dl)	38,6 ± 1,7	35,5 ± 1,7	0,225
LDLc (mg/dl)	91,4 ± 5,9	91,3 ± 6,4	0,986
Hierro (µg/dl)	72,5 ± 5,5	76,4 ± 5,3	0,611
Albúmina (g/dl)	3,8 ± 0,06	3,8 ± 0,06	0,899
Sodio (mEq/l)	138,9 ± 0,4	140,3 ± 0,5	0,068
Potasio (mEq/l)	4,3 ± 0,1	6,4 ± 1,8	0,264

Tabla 1. Parámetros bioquímicos en relación a la progresión de la EHGNA en obesos mórbidos. Los datos se presentan en medias ± el error típico de la media.

La Tabla 1 muestra los datos promedio de edad, sexo, IMC y parámetros bioquímicos en función de la progresión de la EHNA. En el grupo de pacientes con EHNA encontramos incrementos significativos de la presencia de diabetes tipo II, glucemia, bilirrubina, AST, ALT y triglicéridos.

	Tejido Adiposo Visceral			Tejido Adiposo Subcutáneo		
	EHGNA sin EHNA (N = 29)	EHNA (N = 22)	p	EHGNA sin EHNA (N = 29)	EHNA (N = 22)	p
Adipocitos (a)	152 (133-187)	163 (147-199)	0,091	191 (172-198)***	193 (189-200)###	0,433
FVE (b)	905 (673-1283)	757 (401-1003)	0,336	393 (293-610)	305 (258-524)	0,488
Células endoteliales	12 (7,0-43)	11 (7,0-25)	0,258	12 (6,4-25)	10 (6,3-18)	0,947
CPAds	223 (97-520)	117 (63-284)	0,041	89 (40-137)***	46 (29-137)###	0,579
Neutrófilos	333 (115-751)	290 (108-616)	0,295	60 (21-156)***	57 (34-91)###	0,212
Macrófagos	124 (62-210)	82 (47-171)	0,12	80 (42-141)**	33 (19-90)###	0,061
- No CD11c+	66 (32-137)	36 (20-128)	0,034	37 (13-66)***	26 (15-39)###	0,011
- CD11c	46 (25-84)	46 (27-63)	0,974	37 (13-60)	13 (5,0-33)##	0,35
- % CD11c (c)	40,6 (29,7-52,3)	52,4 (35,7-59,6)	0,032	55,8 (35,2-64,6)**	69,1 (55,8-74,2)###	0,013
Mastocitos	20 (12-35)	0,9 (6,2-21)	<0,001	17 (6,8-21)*	6,9 (5,1-13)#	0,04
Linfocitos T	269 (179-357)	281 (156-393)	0,711	72 (45-86)***	73 (34-130)###	0,735
- T-helper	126 (96-171)	135 (88-199)	0,496	42 (23-57)***	40 (18-75)###	0,875
- T-citotóxico	125 (80-180)	120 (52-192)	0,999	22 (11-30)***	19 (9,4-30)###	0,837
- % T-citot. (d)	47,1 (35,2-55,5)	46,2 (37,0-52,7)	0,996	34,1 (28,2-38,0)**	34,4 (26,7-38,3)##	0,933
Linfocitos B	7.3 (2,7-13)	6,2 (3,6-17)	0,687	2,5 (1,2-6,9)*	2,3 (1,0-4,5)##	0,262

Tabla 2. Diámetro de adipocitos y resultados de citometría en relación a la progresión de la NAFLD en obesidad mórbida. Los datos se presentan en mediana \pm el rango intercuartil. **(a)** Tamaño de los adipocitos, representado por la media del diámetro celular en μm . **(b)** La FVE ha sido estimada sumando eventos positivos para CD31, CD34 o CD45. **(c)** Porcentaje del fenotipo CD11c, dentro del conjunto de macrófagos. **(d)** Porcentaje del fenotipo T-citotóxicos, dentro del conjunto de linfocitos T. El resto de las

variables muestran 10^3 células por g de tejido adiposo. *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ cuando se comparan ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes obesos mórbidos con EHGNA sin EHNA. ### $P < 0.001$, ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$ cuando se comparan ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes obesos mórbidos con EHNA.

La tabla 2 muestra el tamaño de los adipocitos y cambios en las principales poblaciones celulares de la FVE (expresadas en células por g de tejido adiposo) en relación a la progresión de la EHGNA. Se aprecian cambios en tres poblaciones celulares:

- Reducción de la cantidad de las **CPAds**, únicamente en tejido adiposo visceral.
- En **macrófagos** encontramos un cambio fenotípico, en el grupo de pacientes con EHNA, hacia un predominio de poblaciones positivas para CD11c (proinflamatorias). Este cambio de fenotipo se realiza, en ambos tipos de tejido, principalmente a expensas de la reducción en la cantidad de poblaciones negativas para CD11c (antiinflamatorias). Únicamente en grasa subcutánea, encontramos reducciones significativas de la cantidad de macrófagos en el grupo de pacientes con esteatohepatitis.
- En ambos tipos de tejido, encontramos un descenso de la cantidad de **mastocitos** en pacientes con EHNA.

4.3 Variaciones en las Poblaciones Celulares del Tejido Adiposo en función de la presencia de Diabetes Mellitus tipo II en Obesos Mórbidos:

La cohorte de 71 obesos mórbidos se analizó en función de la presencia de Diabetes Mellitus tipo II. Los pacientes se clasificaron en:

- 40 pacientes sin Diabetes Mellitus tipo II.
- 31 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

Parámetros	Grupos		p
	Sin Diabetes (N = 40)	Diabetes tipo II (N = 31)	
Edad (años)	43,0 ± 1,8	47,3 ± 1,5	0,076
Mujer (%)	26 (65%)	17 (54,8%)	0,266
IMC (kg/m ²)	60,5 ± 15,0	46,8 ± 11,3	0,341
Glucosa (mg/dl)	87,8 ± 1,6	132,5 ± 7,0	<0,001
Insulina (unidades/ml)	5,0 ± 0,6	13,7 ± 2,3	<0,001
HOMA	0,9 ± 0,3	2,9 ± 0,01	0,002
HbA1c (%)	5,4 ± 0,07	6,8 ± 0,2	0,002
Péptido-C (ng/ml)	10,5 ± 2,8	7,6 ± 1,0	<0,001
Urea (mg/dl)	30,5 ± 2,6	25,7 ± 1,9	0,235
Ácido úrico (mg/dl)	6,1 ± 0,3	5,1 ± 0,3	0,139
Bilirrubina total (mg/dl)	0,48 ± 0,04	0,37 ± 0,02	0,017
AST (unidades/l)	39,4 ± 3,8	57,5 ± 9,7	0,095
ALT (unidades/l)	36,2 ± 3,7	49,6 ± 5,6	0,055
GGT (unidades/l)	41,7 ± 7,1	39,1 ± 11,7	0,742
Fosfatasa alcalina (unidades/l)	73,6 ± 5,5	64,8 ± 2,9	0,165
Creatinin quinasa (unidades/l)	116,0 ± 32,6	121,0 ± 12,8	0,879
Amilasa (unidades/l)	35,7 ± 3,0	43,4 ± 3,0	0,082
Colesterol (mg/dl)	170,7 ± 5,4	140,8 ± 5,9	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	153,9 ± 12,4	139,11 ± 7,1	0,307
HDLc (mg/dl)	43,4 ± 2,1	33,9 ± 1,5	0,001
LDLc (mg/dl)	98,3 ± 5,4	85,0 ± 5,7	0,099
Hierro (µg/dl)	72,5 ± 5,3	75,2 ± 4,6	0,707
Albúmina (g/dl)	3,8 ± 0,05	3,7 ± 0,05	0,153
Sodio (mEq/l)	139,2 ± 0,5	139,8 ± 0,4	0,392
Potasio (mEq/l)	5,7 ± 1,4	4,6 ± 0,2	0,487

Tabla 3. Parámetros bioquímicos en relación a la presencia de Diabetes Mellitus tipo II en obesos mórbidos. Los datos se presentan en medias ± el error típico de la media.

La Tabla 3 muestra los datos promedio de edad, sexo, IMC y parámetros bioquímicos en función de la presencia de Diabetes tipo II. En el grupo de pacientes con diabetes encontramos incrementos significativos de bilirrubina, ALT, colesterol y de todos los parámetros asociados al metabolismo de la glucosa.

	Tejido Adiposo Visceral			Tejido Adiposo Subcutáneo		
	Sin Diabetes (N = 40)	Diabetes tipo II (N = 31)	p	Sin Diabetes (N = 40)	Diabetes tipo II (N = 31)	p
Adipocitos ^(a)	160 (149-189)	162 (155-192)	0,959	190 (158-197) ^{***}	196 (178-200) ^{###}	0,793
FVE ^(b)	882 (524-1273)	742 (487-1074)	0,221	385 (211-657) ^{***}	205 (124-516) ^{###}	0,183
Células endoteliales	16 (10-28)	10 (6,1-15)	0,340	14 (6,6-20)	12 (7,2-25)	0,480
CPAds	258 (96-555)	118 (69-197)	<0,001	96 (42-191)^{***}	39 (25-60)^{###}	0,001
Neutrófilos	270 (155-676)	207 (176-608)	0,481	65 (21-150) ^{***}	51 (20-125) ^{###}	0,386
Macrófagos	134 (78-245)	77 (51-112)	<0,001	80 (32-141)^{***}	25 (15-58)^{###}	0,015
- No-CD11c	87 (35-152)	31 (21-49)	<0,001	37 (12-60) ^{***}	15 (10-35) ^{###}	0,158
- CD11c+	55 (32-85)	41 (25-57)	0,185	36 (15-57)^{**}	8,4 (3,9-24)^{###}	0,002
- % CD11c ^(c)	39,3 (30,0-53,6)	52,7 (46,5-58,7)	0,01	52,4 (39,7-65,3)^{***}	69,1 (60,0-72,0)^{###}	0,001
Mastocitos	21 (11-35)	9,6 (6,2-19)	0,02	13 (5,6-21)^{***}	6,9 (4,8-7,5)^{##}	0,006
Linfocitos T	268 (186-346)	276 (131-379)	0,542	73 (52-99) ^{***}	43 (27-116) ^{###}	0,260
- T-helper	136 (90-180)	119 (75-179)	0,555	42 (22-57) ^{***}	24 (16-65) ^{###}	0,305
- T-citotóxico	115 (81-167)	120 (44-238)	0,821	22 (12-32) ^{***}	12 (8,9-29) ^{###}	0,106
- % T-citot. ^(d)	45,8 (36,9-53,2)	41,9 (36,0-51,4)	0,958	37,0 (30,4-40,3) ^{***}	34,1 (29,7-36,4) ^{###}	0,958
Linfocitos B	4,2 (2,7-8,8)	5,9 (4,8-9,8)	0,336	2,0 (0,8-1,2) ^{***}	2,3 (0,8-4,7) ^{##}	0,482

Tabla 4. Diámetro de adipocitos y resultados de citometría en relación a la presencia de Diabetes Mellitus tipo II en obesidad mórbida. Los datos se presentan en mediana \pm el rango intercuartil. **(a)** Tamaño de los adipocitos, representado por la media del diámetro celular en μm . **(b)** La FVE ha sido estimada sumando eventos positivos para CD31, CD34 o CD45. **(c)** Porcentaje del fenotipo CD11c, dentro del conjunto de macrófagos. **(d)** Porcentaje del fenotipo T-citotóxicos, dentro del conjunto de linfocitos T. El resto de las variables muestran 10^3 células por g de tejido adiposo. ******* $P < 0.001$, ****** $P < 0.01$, cuando se comparan ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes obesos mórbidos con sin diabetes tipo II. **###** $P < 0.001$, **##** $P < 0.01$, cuando se comparan

ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes obesos mórbidos con Diabetes tipo II.

La tabla 4 muestra el tamaño de los adipocitos y cambios en las principales poblaciones celulares de la FVE (expresadas en células por g de tejido adiposo) en relación a la presencia de Diabetes tipo II. Nuevamente, se aprecian cambios en tres poblaciones celulares:

- Reducción de la cantidad de las **CPAds** en relación a la presencia de Diabetes tipo II, en ambos tipos de tejido adiposo.
- En **macrófagos** encontramos una reducción de la cantidad total en pacientes con Diabetes tipo II y una modificación del fenotipo hacia el predominio de fenotipos CD11c+ (proinflamatorios). Los cambios se producen en ambos tipos de tejido.
- En ambos tipos de tejido, encontramos un descenso de la cantidad de **mastocitos** en pacientes con Diabetes tipo II.

4.4 Variaciones en las Poblaciones Celulares del Tejido Adiposo en relación a la Pérdida de Peso inducida por la Cirugía Bariátrica:

Las dos cohortes de pacientes analizadas (71 obesos mórbidos y 28 exobesos mórbidos) se compararon para analizar la remodelación del tejido adiposo tras una pérdida relevante de peso.

Como ya hemos descrito (página 155, del apartado 4.1, *Descripción de la Estrategia de Citometría de Flujo*) los datos de poblaciones celulares se han expresado en unidades absolutas (células por g de tejido adiposo) y unidades relativas (relación respecto a una población de referencia, calculada para cada muestra por la suma de eventos positivos para CD45, CD34 o CD31).

Parámetros	Grupos		p
	Obesos Mórbidos (N = 71)	Exobesos Mórbidos (N = 28)	
Edad (años)	45,14 ± 1,2	46,8 ± 2,3	0,510
Mujer (%)	43 (60,5%)	17 (60,7%)	0,587
Diabetes tipo II (%)	31 (43,6 %)	2 (7,1 %)	<0,001
IMC (kg/m ²)	53,2 ± 6,1	31,8 ± 1,2	0,001
Glucosa (mg/dl)	111,0 ± 4,5	82,6 ± 1,2	<0,001
Insulina (unidades/ml)	8,4 ± 1,2	2,1 ± 0,9	<0,001
HOMA	1,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0,158
HbA1c (%)	6,2 ± 1,6	5,2 ± 1,1	<0,001
Péptido-C (ng/ml)	3,8 ± 1,1	1,2 ± 0,3	0,653
Urea (mg/dl)	27,56 ± 1,6	28,8 ± 9,7	0,952
Ácido úrico (mg/dl)	5,6 ± 2,2	4,3 ± 1,7	0,053
Bilirrubina total (mg/dl)	0,53 ± 0,2	0,41 ± 0,2	0,022
AST (unidades/l)	49,9 ± 5,9	27,0 ± 9,9	0,005
ALT (unidades/l)	43,4 ± 3,5	19,2 ± 1,8	<0,001
GGT (unidades/l)	39,7 ± 7,0	17,8 ± 2,3	0,293
Fosfatasa alcalina (unidades/l)	68,1 ± 2,8	84,7 ± 22,9	0,003
Creatinin quinasa (unidades/l)	118,6 ± 16,5	107,1 ± 68,7	0,500
Amilasa (unidades/l)	40,46 ± 2,2	51,6 ± 6,6	0,073
Colesterol (mg/dl)	155,1 ± 4,4	152,0 ± 13,2	0,251
Triglicéridos (mg/dl)	147,74 ± 7,1	87,7 ± 8,5	0,001
HDLc (mg/dl)	37,9 ± 1,3	48,0 ± 1,4	0,003
LDLc (mg/dl)	92,3 ± 4,0	87,5 ± 14,0	0,497
Hierro (µg/dl)	75,0 ± 3,4	58,8 ± 8,3	0,052
Albúmina (g/dl)	3,8 ± 0,1	3,6 ± 0,1	0,251
Sodio (mEq/l)	139,5 ± 0,3	141,2 ± 2,3	0,024
Potasio (mEq/l)	5,1 ± 0,7	4,3 ± 1,2	0,482

Tabla 5. Parámetros bioquímicos en relación a la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica. Los datos se presentan en medias ± el error típico de la media

La tabla 5 muestra los datos promedio de edad, sexo, IMC y parámetros bioquímicos de las dos cohortes analizadas en este trabajo, pacientes con obesidad mórbida y pacientes exobesos mórbido.

Aunque los sujetos de la cohorte exobesidad mórbida permanecen dentro del rango considerado como obesidad (IMC promedio de 31.8 ± 1.2), podemos observar la mejora de los parámetros bioquímicos y la prevalencia de Diabetes tipo 2. Esto sugiere que los pacientes incluidos en la cohorte de obesidad mórbida han comenzado la reversión de las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad.

	Tejido Adiposo Visceral			Tejido Adiposo Subcutáneo		
	Obesos (N = 71)	Exobesos (N = 28)	p	Obesos (N = 71)	Exobesos (N = 28)	p
Adipocitos ^(a)	163 (142-191)	128 (118-135)	<0.001	194 (169-203) ^{***}	141 (127-155) ^{##}	<0.001
FVE ^(b)	756 (458-1092)	1905 (1315-3093)	<0.001	362 (252-642) ^{***}	296 (222-613) ^{###}	0.247
Células endoteliales	11 (6,8-18)	28.8 (20.9-50.2)	<0.001	4,5 (2,5-7,3) ^{***}	20.3 (12.1-28.5) ^{##}	<0.001
CPAds	162 (76-289)	956 (687-1226)	<0.001	53 (30-114) ^{***}	203 (80-311) ^{###}	<0.001
Neutrófilos	220 (87-429)	83 (13-238)	0,033	46 (21-84) ^{***}	11 (6.4-19) ^{###}	<0.001
Macrófagos	87 (60-166)	147 (82-303)	0,105	45 (18-97) ^{***}	35 (15-80) ^{###}	0.469
- No-CD11c	38 (26-92)	99 (43-168)	0,049	20 (5,8-42) ^{***}	24 (20-55) ^{###}	0,109
- CD11c+	46 (27-68)	40 (33-162)	0,431	25 (10-40) ^{***}	10 (5.1-16) ^{###}	<0.001
- % CD11c ^(c)	49,7 (31,7-60,2)	35.6 (28.2-42.0)	0,003	60,5 (49,3-71,9) ^{***}	32.0 (21.1-35.1) ^{###}	<0.001
Mastocitos	15 (6,9-24)	97 (56-120)	<0.001	7,5 (4,9-17) ^{***}	25 (13-55) ^{###}	<0.001
Linfocitos T	269 (161-379)	379 (287-786)	0,167	67 (28-101) ^{***}	60 (37-102) ^{###}	0,749
- T-helper	125 (83-177)	120 (83-259)	0,798	35 (16-63) ^{***}	34 (22-52) ^{##}	0,832
- T-citotóxico	120 (64-186)	211 (109-246)	0,074	14 (9,6-29) ^{***}	17 (10-34) ^{###}	0,807
- % T-citot. ^(d)	45,5 (36,7-52,6)	59.9 (41.9-61.0)	0,204	35,1 (30,7-38,3) ^{***}	32.2 (22.9-43.0) [#]	0,325
Linfocitos B	7,2 (3,5-22)	4.4 (2.2-10.4)	0,413	2,0 (0,9-4,4) ^{***}	1.2 (0.6-2.6) ^{###}	0,427

Tabla 6. Diámetro de adipocitos y resultados de citometría en relación a la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica. Los datos se presentan en mediana \pm el rango intercuartil. **(a)** Tamaño de los adipocitos, representado por la media del diámetro celular en μm . **(b)** La FVE ha sido estimada sumando eventos positivos para CD31, CD34 o CD45. **(c)** Porcentaje del fenotipo CD11c, dentro del conjunto de macrófagos. **(d)** Porcentaje del fenotipo T-citotóxicos, dentro del conjunto de linfocitos T. El resto de las variables muestran 10^3 células por g de tejido adiposo. *** $P < 0.001$, cuando se comparan ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes obesos mórbidos. ### $P < 0.001$, ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$ cuando se comparan ambos tipos de tejido adiposo en el grupo de pacientes exobesos mórbidos.

La tabla 6 muestra el tamaño de los adipocitos y cambios en las principales poblaciones celulares de la FVE (expresadas en células por g de tejido adiposo) en relación a la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Como ya se ha descrito (página 155, del apartado 4.1, *Descripción de la Estrategia de Citometría de Flujo*) debido a la influencia del volumen de los adipocitos sobre la densidad celular (células por g de tejido) únicamente se consideraban las variaciones que suponían incrementos o descensos del doble o más. Se observan cambios en las siguientes poblaciones celulares:

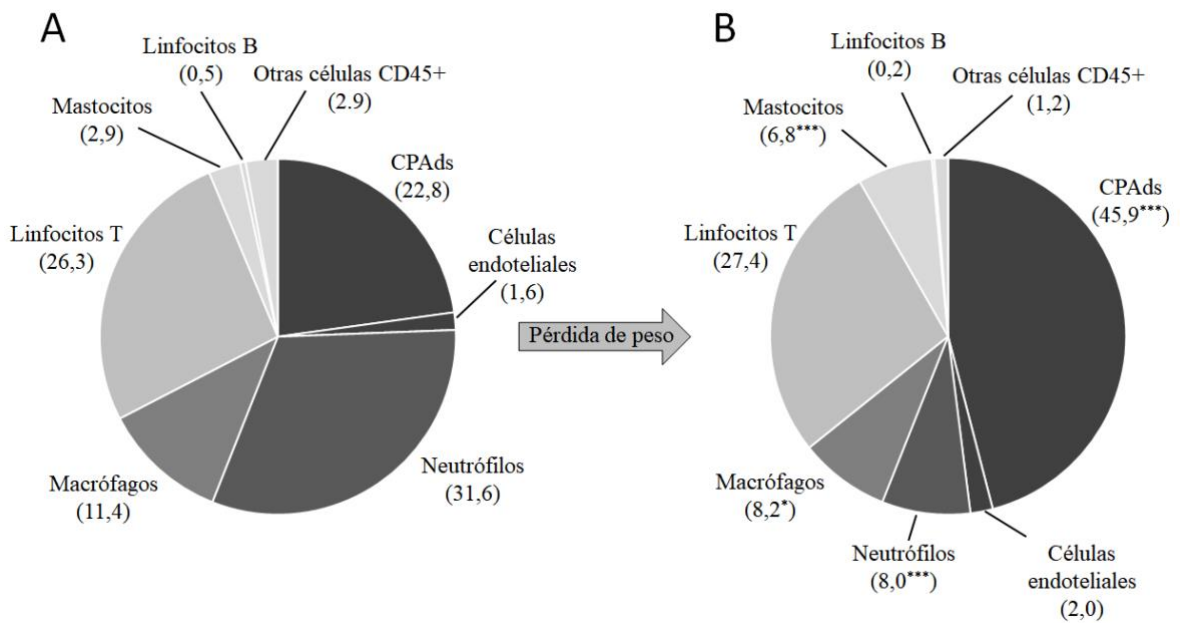
- Se observan incrementos en las poblaciones de células **endoteliales** en pacientes exobesos mórbidos. El incremento se produce en ambos tipos de tejido, aunque de mayor relevancia en el tejido adiposo subcutáneo.
- Se observan incrementos considerables de **CPAds** en relación a la pérdida de peso asociada a cirugía bariátrica. El incremento se produce en ambos tipos de tejido adiposo.
- Se observan descensos considerables en **neutrófilos** de pacientes exobesos mórbidos. El descenso se produce en ambos tipos de tejido.
- En ambos tipos de tejido se observa un cambio en el fenotipo de las poblaciones de **macrófagos** de pacientes exobesos mórbidos hacia

un descenso de los fenotipos positivos para CD11c (proinflamatorios).

- En ambos tipos de tejido, encontramos un incremento de la cantidad de **mastocitos** tras la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica.

Figura 4

Tejido adiposo visceral



Tejido adiposo subcutáneo

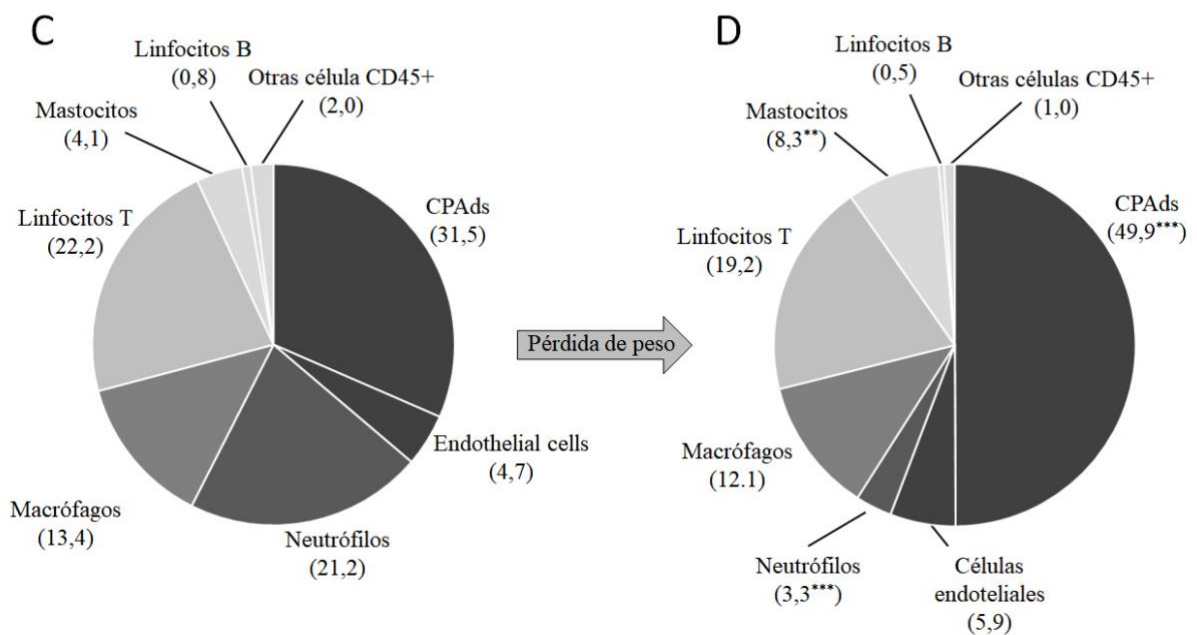


Figura 4. Composición celular de la FVE. Los datos se expresan en porcentaje de células dentro de la FVE (que ha sido estimada sumando eventos positivos para CD34, CD45 o CD31). *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ cuando se comparan datos entre ambas cohortes de pacientes. A) Tejido adiposo visceral de la cohorte de pacientes obesos mórbidos. B) Tejido adiposo visceral de la cohorte de pacientes exobesos mórbidos. C) Tejido adiposo subcutáneo de la cohorte de pacientes obesos mórbidos. D) Tejido adiposo subcutáneo de la cohorte de pacientes exobesos mórbidos.

La figura 4 representa la comparación entre ambas cohortes de pacientes con los datos expresados en unidades relativas. Tres poblaciones celulares muestran cambios en relación a la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica:

- Incrementos considerables de la proporción de **CPAds** en la cohorte de exobesos mórbidos. El incremento se produce en ambos tipos de tejido.
- Descensos considerables de la proporción de **neutrófilos** en la cohorte de exobesos mórbidos. El descenso se produce en ambos tipos de tejido.
- Incrementos de la proporción de **mastocitos** en la cohorte de exobesos mórbidos. El incremento se produce en ambos tipos de tejido.

4.5 Análisis Multivariante de Parámetros Asociados a la Pérdida de Peso:

Debido a la influencia del volumen de adipocitos en la masa del tejido adiposo, las poblaciones de la FVE se expresaron en unidades relativas. La normalización de los datos en relación con una población de referencia aumenta la colinealidad entre las variables. Por lo tanto, nuestro modelo analiza la relación entre las CPAds y el fenotipo de las células inmunitarias (proporción de CD11c dentro de los macrófagos y proporción de T-citotóxico dentro de los linfocitos T) en el contexto de la pérdida de peso

inducida por la cirugía. En el tejido adiposo visceral, las CPAds es la única variable independiente asociada con la reducción de peso. Por otro lado, en el tejido adiposo subcutáneo, las CPAds aumentan en relación con la pérdida de peso con independencia del sexo y la edad, pero dependiendo del fenotipo de los macrófagos (tabla 7).

Variables	Tejido Adiposo Visceral		Tejido Adiposo Subcutáneo	
	$\beta^{(b)}$	P	$\beta^{(b)}$	P
Sexo ^(a)	-0,084	0,467	-0,080	0,339
Edad	0,013	0,915	-0,020	0,814
CPAds	0,644	<0,001	0,435	<0,001
Macrófagos CD11c+			-0,526	<0,001

Tabla 7. Regresión lineal multivariante. La variable dependiente es el tipo de paciente (pacientes obesos mórbidos respecto a pacientes exobesos mórbidos). **(a)** Las mujeres son el grupo de referencia. **(b)** β : Coeficiente estandarizado. El análisis multivariante ha sido desarrollado con las siguientes variables: sexo, edad, proporción de CPAds, proporción del fenotipo CD11c+ dentro del conjunto de macrófagos y proporción de células T-citotóxicas, dentro del conjunto de linfocitos T.

4.6 Composición de la Fracción Vascular Estromal entre Tejido Adiposo Visceral y Subcutáneo:

Las diferencias fisiológicas entre los dos depósitos de grasa analizados en este estudio se reflejan en la cantidad y la composición fenotípica de su FEV. La característica más notable del tejido adiposo visceral es la abundancia de FVE total, que fue varias veces mayor que el tejido subcutáneo (el aumento promedio fue de $4,25 \pm 1,56$). Como resultado, la densidad (células/g de tejido) de casi todas las poblaciones de FVE fue mayor en el tejido adiposo visceral de ambas cohortes (tablas 2, 3 y 4). Dentro del espectro fenotípico de los macrófagos, el subconjunto proinflamatorio CD11c + en pacientes

con obesidad mórbida aumentó en el depósito subcutáneo. Curiosamente, dentro de las células T, la proporción de CD4 + fue más elevada en el tejido adiposo subcutáneo, sin tener en cuenta la cohorte del paciente (tablas 2, 4 y 6).

5. DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo se consideró al tejido adiposo como un depósito inerte de triglicéridos, es decir, con la única misión de participar en la regulación de la utilización de estas reservas energéticas por el organismo, vía lipogénesis (formación de moléculas de triglicéridos a partir de los quilomicrones y las proteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes mediante la acción de la enzima lipoproteína lipasa) y lipólisis (rotura de estas moléculas de triglicéridos donde la enzima que controla este proceso es la lipasa sensible a hormonas).

Es desde los años 90, con la identificación de la leptina, un factor proteico producido por el tejido adiposo, pero con acción en el sistema nervioso central, que se empieza a descubrir una serie de factores secretados por este tejido, las adipocinas, y se considera al tejido adiposo como un tejido endocrino.

Desde el punto de vista celular, existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo pardo (TAP). El TAB tiene la función de ser el principal tejido de almacén de energía del organismo, y también de aislamiento y protección mecánica. El TAB sintetiza triacilgliceroles en situaciones de exceso de aporte de energía y, por el contrario, en situaciones de escasez de ingesta energética y/o incremento del gasto energético, el TAB moviliza los depósitos de lípidos liberando ácidos grasos y glicerol, que a través de la sangre son transportados a los tejidos, donde serán oxidados para obtener energía (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014, Badimón L et al 2015). El TAP tiene la función fisiológica de metabolizar los ácidos grasos

produciendo calor a través una proteína presente en sus mitocondrias, la UnCoupling Protein-1 (UCP-1), proteína que cortocircuita el acoplamiento de la cadena respiratoria a la ATP sintetasa (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014). La diferencia de potencial de la membrana interna (producida a nivel de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria) se disipa a través de la UCP-1 generando calor.

El TAB en humanos se encuentra disperso en el organismo. A nivel intraabdominal se encuentra principalmente en el epiplón mayor, en el mesenterio y en las áreas perirrenales (retroperitoneal). A nivel subcutáneo se localiza principalmente a nivel abdominal, muslos y nalgas. Otras localizaciones son a nivel pericardial, perivascular o periarterial, periarticular, retroorbital, intramuscular, médula ósea y cara. Esta distribución varía con la edad, de forma que al avanzar la edad se observa una tendencia a incrementar la grasa intraabdominal y a disminuir la subcutánea. Además, esta distribución también está influenciada por factores genéticos. Por otra parte, el sexo también afecta a su localización corporal, de tal manera que en el varón hay una mayor acumulación en la parte superior del organismo, distribución androide o tipo manzana, mientras que en la mujer predomina en la parte inferior del cuerpo, distribución ginoide o tipo pera (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014).

El TAP solo se encuentra en mamíferos. En humanos lo encontramos en el feto y en el recién nacido localizado a nivel axilar, cervical, perirrenal y periadrenal. Tras el nacimiento del niño va disminuyendo y se pensaba que era insignificante en adultos, aunque estudios recientes con Tomografía con Emisión de Positrones (PET) han mostrado que puede estar presente en adultos en regiones paracervical, supraclavicular y paravertebral. Esta grasa se encuentra inervada por el sistema nervioso simpático. Suele haber

más en las mujeres, y su cantidad disminuye con la edad y se correlaciona inversamente con el IMC, de tal manera que se encuentre TAP en menor cantidad en individuos con obesidad podría apuntar a una posible diana en el tratamiento de la obesidad (Gesta S et al 2007, Ràfols ME et al 2014).

Dentro del tejido adiposo blanco encontramos dos depósitos diferenciados: el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y el tejido adiposo visceral (TAV). Estos compartimentos poseen características biológicas muy diferenciadas, y tiene distintos papeles en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la obesidad (Medina-Gómez G et al 2009). Los adipocitos de TAS tienen en términos absolutos mayor actividad lipoproteinlipasa y superior efecto lipolítico tras estimulación farmacológica, aunque la capacidad de respuesta lipolítica relativa respecto al nivel basal es superior en los adipocitos de TAV, lo que significa que existe mayor sensibilidad del TAV a estímulos lipolíticos. También se ha apreciado que el TAV produce más citocinas proinflamatorias y generadoras de resistencia insulínica como la IL-6 y el TNF α , así como PAI-1, y por el contrario el TAS secreta más leptina y adiponectina. Los adipocitos del TAV tienen mayor capacidad de captar glucosa por una mayor expresión de GLUT-4, lo que les permite un mayor almacenaje de triglicéridos. La mayor capacidad lipolítica del TAV se traduce en un flujo aumentado de ácidos grasos libres al hígado por vía portal, lo que contribuye a la Esteatosis Hepática y al Síndrome Metabólico (Medina-Gómez G et al 2009).

La principal célula del tejido adiposo, dentro de los varios componentes celulares del tejido adiposo, es el adipocito, que son células grandes especializadas en la acumulación de lípidos. Los adipocitos del TAB suelen ser esféricos, con un tamaño que oscila entre 25 y 200 μm , poseen un núcleo periférico y plano y un citoplasma delgado que contiene una sola

vacuola de grasa que ocupa el 90% del citoplasma y un pequeño retículo endoplásmico liso y rugoso (Gómez-Hernández A et al 2013). Los adipocitos del TAM, por el contrario, tienen múltiples vacuolas de grasa y una gran abundancia de mitocondrias. El TAB mantiene unido sus adipocitos por un tejido conectivo laxo que está adecuadamente vascularizado e innervado. Además de los adipocitos, en el TAB hay otros tipos de células, a menudo en grandes cantidades (Caspar-Bauguil S et al 2005, Berry et al 2014). Las células inmunológicas de ambos sistemas, sistema inmune innato y sistema adaptativo, y diferentes poblaciones de células precursoras de adipocitos (CPAds) son los principales componentes de la fracción vascular estromal (FVE) del tejido adiposo.

El adipocito del TAB es una célula posmitótica terminalmente diferenciada. En consecuencia, la única forma de generar nuevos adipocitos es a través de la activación de CPAds. Los estudios iniciales han sugerido que el número de adipocitos se fija al comienzo de la edad adulta (Spalding KL. et al 2008). De acuerdo con este concepto, en sujetos adultos, el tejido adiposo se expandiría preferiblemente debido a la hipertrofia de los adipocitos, mientras que la activación de las CPAds se restringiría a la reposición de los adipocitos muertos (Spalding KL. et al 2008). Aunque el problema no está completamente resuelto (Kim SM et al 2014), otros trabajos informaron que la hiperplasia celular agranda el tejido adiposo durante la edad adulta (Jo J et al 2009, Jeffery E et al 2015). De hecho, el depósito de CPAds contenidos en los depósitos de grasa es excepcionalmente alto (Berry et al 2014), lo que sugiere que la ampliación del tejido adiposo requiere una gran capacidad de respuesta por parte de la hiperplasia de los adipocitos para reaccionar adecuadamente ante un estímulo sostenido de la adipogénesis. Sin embargo, se cree que la contracción de la masa grasa corporal después de

la pérdida de peso se produce por la reducción del volumen de células grasas sin una disminución significativa del número de adipocitos (Singh P et al 2012). En este sentido, los mecanismos específicos para la eliminación de adipocitos después de la pérdida de peso aún no se han descrito.

El tejido adiposo es fuente de células madres (Badimón L et al 2015). Estas células madres parecen proceder de células de linaje mesenquimal de la médula ósea. La médula ósea es el órgano central productor de células madres mesenquimales que abastece a las poblaciones de células madres mesenquimales que se encuentran en los demás órganos periféricos. Estas células se mantienen en estado quiescente e indiferenciado hasta que son llamadas a proliferar y moverse a los tejidos requeridos. El tejido adiposo del sujeto obeso, al ser una fuente importante de factores quimiotácticos, actuaría como nicho donde las células madres mesenquimales circulantes podrían anidar. Estas células madres tienen la capacidad de diferenciarse a diferentes tipos celulares como adipocitos, células óseas, de cartílago, de músculo esquelético y cardíaco, células nerviosas y células endoteliales (Cawthorn WP et al 2012). Los preadipocitos y los adipocitos expresan diferentes marcadores de superficie, pero ambos expresan el CD34 y no expresan el CD45, que se asocia a las células inflamatorias (Cawthorn WP et al 2012).

La FVE aislada del tejido adiposo ha demostrado potencial *in vitro* para diferenciarse en células de linaje mesodermo y, según ciertos informes, en algunos tipos de células de ectodermo y endodermo (Cawthorn WP et al 2012). Por lo tanto, se han acuñado varios términos como "células madre derivadas de tejido adiposo" (adipose tissue-derived stem cells (ASC)). Sin embargo, a diferencia de las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea, en las que existe un consenso internacional sobre el patrón de marcadores de células de superficie (Dominici M et al 2006), aún no se ha establecido un

acuerdo para un perfil de marcador de ASC definitivo. La adipogénesis se considera el potencial más relevante in vivo dentro de ASCs (Berry et al 2014, Cawthorn WP et al 2012). El perfil del marcador celular que identifica el potencial adipogénico se ha caracterizado en FVE de ratón (Rodeheffer MS et al 2008), pero persiste por definirse en humanos. Teniendo en cuenta este problema, hemos considerado la fracción citométrica CD45-/CD31-/CD34+ (más comúnmente utilizada en la literatura) como representativa del conjunto de poblaciones de células progenitoras que contiene el potencial adipogénico en la FVE humana (Sengenès C et al. 2005). Debe notarse que una pequeña proporción de células no adipogénicas debe asumirse dentro de este perfil marcador. En este punto, observamos alguna imprecisión terminológica en la literatura científica. El término "preadipocito", según el autor, define el conjunto de células progenitoras altamente comprometidas con el linaje de los adipocitos, o la totalidad de las poblaciones progenitoras con algún potencial adipogénico (Cawthorn WP et al 2012, Church CD et al 2014). Además, las ASC, los preadipocitos o incluso la FVE cruda a veces se han usado como sinónimos (Zhu Y et al. 2015, Liu LF et al. 2017).

El Depósito de CPAds Disminuye en Pacientes con Obesidad Mórbida con Diabetes tipo 2:

Está bien documentado que las patologías relacionadas con la obesidad se asocian con un aumento de la hipertrofia de los adipocitos, independientemente del IMC (Petäjälä et al. 2013, Rydén M et al 2014; Muir LA et al. 2016). De acuerdo con la hipótesis de expansibilidad del tejido adiposo, en un contexto de dieta hipercalórica, la alternativa más inocua es que los ácidos grasos se depositen a nivel del tejido adiposo subcutáneo. Este acúmulo se producirá mediante crecimiento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia)

como por incorporación de nuevos adipocitos (hiperplasia). En este punto, la hipótesis de expansibilidad del tejido adiposo afirma que los tejidos adiposos tienen una capacidad limitada de expandirse por hiperplasia y, por tanto, solo lo pueden hacer por hipertrofia (Virtue S et al 2008, Virtue S et al 2010). Esta capacidad de hipertrofiarse del adipocito es limitada (puede llegar a aumentar 20 veces su diámetro), por lo que, si se mantiene este exceso nutricional, los ácidos grasos se empiezan a depositar de forma ectópica, ya sea en el tejido adiposo visceral o en el citoplasma de células hepáticas, musculares, betas pancreáticas, provocando lipotoxicidad y dando lugar a resistencia insulínica. Es decir, mientras que un individuo pueda mantener la expansión del tejido adiposo sin acumulación ectópica de lípidos se podrá mantener dentro de la normalidad metabólica sin desarrollo de resistencia insulínica, lo que se define por algunos como “obeso sano” (Griera Borrás JL et al 2014). Este límite puede variar de un individuo a otro y, evidentemente, a mayor adiposidad la probabilidad de alcanzar el límite es mayor.

De acuerdo con un estudio publicado previamente (Muir LA et al. 2016), hemos observado que la cantidad de CPAds disminuye en pacientes con obesidad mórbida con Diabetes tipo II (tabla 2). Estos resultados sugieren que la hiperplasia de los adipocitos podría verse comprometida por debajo de un cierto umbral de células progenitoras. Además, aparte del tamaño del reservorio de CPAds, otros factores pueden determinar el potencial hiperplásico del tejido adiposo, incluidos los trastornos crónicos que afectan el control de la diferenciación de los adipocitos (como la inflamación crónica o las resistencias endocrina) (Lacasa D et al 2007, Louwen F et al. 2018). Cabe señalar que múltiples poblaciones coexisten dentro del concepto de CPAds, con diferencias notables en el nivel de compromiso con el destino de las células adipogénicas (Rodeheffer MS et al. 2008, Berry R et al. 2013, Oñate B et al. 2013,

Estève D et al. 2016). Curiosamente, la diversidad fenotípica de las CPAds depende de factores fisiológicos, la localización de la grasa corporal y los determinantes sexuales (Oñate B et al. 2013, Sanchez-Gurmaches J et al 2014). Esto sugiere que el potencial hiperplásico está controlado por una población dinámica compleja de células progenitoras de tejido.

Cambios en el Depósito de CPAds Aumenta Después de la Pérdida de Peso Inducida por la Cirugía:

En este estudio, informamos un incremento notable del reservorio de CPAds después de un período de pérdida de peso sostenida (tabla 3, figura 4). Este aumento apoya la idea de un mecanismo autónomo que aumenta la cantidad de células progenitoras durante la remodelación del tejido adiposo. Formalmente, no podemos concluir si este incremento tiende a restaurar un potencial hiperplásico normal en un tejido adiposo que está recuperando sus funciones homeostáticas. Esta hipótesis debe ser explorada en futuros estudios.

Cambios en el Depósito de CPAds en Relación al Desarrollo de Patologías Asociadas a la Obesidad:

Dentro de la cohorte de obesos mórbidos, encontramos descensos significativos de la cantidad de CPAds en relación a la progresión de la EHGNA (únicamente en grasa visceral) y a la presencia de Diabetes tipo II (en ambos tipos de grasa). Los resultados sugieren que la capacidad de expansión del tejido adiposo se encuentra más limitada en pacientes obesos con síndrome metabólico avanzado.

Cambios en las Células Endoteliales Después de la Pérdida de Peso

Inducida por la Cirugía:

Encontramos una mayor densidad de células endoteliales en el tejido adiposo visceral (tabla 3), que es coherente porque hay más vascularización en los depósitos de grasa visceral (Villaret A et al. 2010), pero solo observamos un aumento moderado después de perder peso en ambos tipos de tejido adiposo (tabla 3, Figura 4). También hemos encontrado que la magnitud de las células endoteliales (células / g de tejido) es comparable a la estimada por Villaret y colaboradores (Villaret A et al. 2010). Este estudio cuantificó la red endotelial del tejido adiposo mediante análisis de inmunofluorescencia confocal de células CD34 + / CD31 +. De hecho, las células endoteliales generalmente se detectan mediante la expresión simultánea de CD34 y CD31 (Pusztaszeri MP et al 2010). Sin embargo, algunos tejidos pueden mostrar diferentes patrones de expresión (Pusztaszeri MP et al 2010). Además, ciertos autores consideraron que, en el tejido adiposo, las células endoteliales maduras de los capilares están marcadas por CD34- / CD31 + (Zimmerlin L et al. 2010). No obstante lo anterior, en nuestro estudio casi todos los eventos CD45- / CD31 + mostraron un nivel de expresión bajo o medio para CD34. Solo en algunas muestras encontramos una pequeña población CD45- / CD34- / CD31 + (figura 2). En nuestra opinión, esta controversia tiene su origen en la diversidad fenotípica de las células endoteliales, así como en las diferencias metodológicas.

Cambios en las Poblaciones de Células Inmunes Después de la Pérdida de

Peso Inducida por la Cirugía:

Actualmente se considera la obesidad un estado inflamatorio crónico. Esta inflamación se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los

mediadores inflamatorios plasmáticos como la PCR, el $\text{TNF}\alpha$, ciertas adipocinas y los leucocitos circulantes (Gómez-Ambrosi et al 2008, Bonet ML et al 2009, Galic S et al 2010, Maury E et al 2010, DePaoli AM 2014, Fuster JJ et al 2016). A nivel celular, los adipocitos aumentan en número y volumen (Jo J et al 2009, Jeffery E et al 2015). Este estado inflamatorio aumenta su intensidad a medida que el paciente progresa en las patologías relacionadas con la obesidad (Lee BC et al. 2014). En este contexto, una proporción variable pero elevada de la FVE está compuesta por células inmunológicas residentes en tejido que pertenecen tanto al sistema inmune innato como adaptativo. La diversidad fenotípica, mostrada por estas poblaciones de células inmunitarias, cambia dependiendo de diversos factores como la localización de la grasa corporal, la inflamación o los procesos de remodelación tisular (Alvehus M et al 2010, Lee BC et al. 2014, Badimon L et al. 2017).

Los macrófagos de tejido adiposo, la población inmune más conocida, se han estudiado desde 2003. El primer artículo publicado describe el cambio fenotípico proinflamatorio en animales obesos (Weisberg SP et al 2003). Paralelamente, la obesidad lidera el aumento de macrófagos mediante dos mecanismos, el reclutamiento de monocitos y la proliferación local (Weisberg SP et al 2003, Amano SU et al. 2014). La inflamación del tejido adiposo asociado a la obesidad se caracteriza por un aumento del grado de infiltración de los macrófagos, y además se provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio (Lumeng CN et al 2007, Galic S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). El mecanismo por el cual se incrementan los macrófagos M1 no se ha descrito completamente, proponiéndose dos opciones, un cambio fenotípico de M2 a M1 o bien un reclutamiento de nuevos macrófagos provenientes del

torrente sanguíneo al tejido adiposo. Estos macrófagos son los principales responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias, como el $\text{TNF}\alpha$, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, estableciéndose un círculo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias y favorecería la resistencia insulínica. En este cambio de los macrófagos a un perfil inflamatorio parece que juega un papel importante la MCP-1 producida por los macrófagos y los adipocitos, que está aumentada en el tejido adiposo de los obesos (Galic S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). Nuestro panel citométrico incluye CD11c como marcador fenotípico. Aunque un solo marcador no puede determinar el espectro fenotípico de los macrófagos, CD11c se considera un representante apropiado de los fenotipos M1 proinflamatorios (Griffin C. et al. 2018). Mostramos una disminución en la proporción de macrófagos CD11c + después de la pérdida de peso (tabla 3) que, según la literatura (Griffin C. et al. 2018), sugiere un cambio hacia el predominio de fenotipos no proinflamatorios.

Los neutrófilos fueron la infiltración mieloide más importante en pacientes con obesidad mórbida. De acuerdo con trabajos publicados anteriormente (Dam V et al. 2016), nuestros datos sugieren que la cantidad de neutrófilos refleja la existencia de una fuente de inflamación en el tejido adiposo, que disminuyó después de perder peso (tabla 3, figura 4). Sin embargo, debemos suponer que una proporción variable y desconocida de neutrófilos puede tener el tejido adiposo infiltrado artificialmente debido a la inflamación aguda inducida por la cirugía (Helmersson-Karlqvist J et al. 2012). Además, la inflamación aguda puede verse afectada de diferentes maneras por los distintos procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en nuestros pacientes, lo que aumenta la dificultad para analizar los neutrófilos del tejido adiposo.

Los linfocitos B y T se han considerado como componentes del entorno inflamatorio crónico (desarrollado en los depósitos de grasa durante la obesidad (Sell H et al. 2012)). Sin embargo, el paradigma está siendo redefinido. El tejido adiposo comienza a ser considerado como un órgano inmunológico, estrechamente asociado con la red inmune. En 2010, Moro et al. describieron la existencia de estructuras linfoides en el tejido adiposo (Fat-Associated Lymphoid Clusters(FALC)) (Moro K et al. 2010) con una alta densidad de linfocitos B y T. Sin embargo, los linfocitos T también son abundantes fuera de las áreas FALC (Bénézech C et al. 2015). La distribución de las FALC es heterogénea entre los diferentes depósitos de grasa, muy abundantes en el tejido adiposo pericárdico pero escasos en el epiplón y, particularmente, en los depósitos subcutáneos (Bénézech C et al. 2015). Curiosamente, varios trabajos recientes han demostrado que el tejido adiposo blanco es un reservorio importante de linfocitos T de memoria, con la capacidad de armar respuestas inmunológicas autónomas contra infecciones (Han SJ et al. 2017). En nuestro estudio, los linfocitos B parecen ser residuales, probablemente como consecuencia de la baja densidad de las áreas FALC en los tejidos adiposos omental y subcutáneo. Más interesante es la dinámica entre los dos principales fenotipos de células T, T-helper y T-citotóxico. Los linfocitos T-helper fueron más abundantes en el tejido adiposo subcutáneo sin tener en cuenta la cohorte del paciente (tabla 3). Esto sugiere que las células T del tejido adiposo están expuestas a diferentes colecciones de antígenos dependiendo de la localización de los depósitos de grasa corporal. El desafío actual radica en discernir la colección de antígenos contra los cuales los linfocitos infiltrados son reactivos y la huella que la obesidad puede dejar en el repertorio de TCR de los linfocitos T de memoria del tejido adiposo.

Hemos mostrado un aumento neto en la cantidad de mastocitos en el tejido adiposo después de la pérdida de peso (tabla 3, figura 4). El rol de los mastocitos en la fisiopatología del tejido adiposo no está claro, y se pueden encontrar resultados contradictorios en la literatura científica (Divoux A et al. 2012, Chmelař J et al. 2016, Einwallner E et al. 2016). Se necesitan más estudios para dilucidar la función tisular de los mastocitos, centrándose en la diversidad fenotípica y la producción de citocinas.

Nuestro enfoque metodológico permite la cuantificación simultánea de muchos tipos diferentes de células y, como resultado, hemos sido capaces de obtener una visión general de las principales poblaciones de células presentes en el tejido adiposo, en dos situaciones fisiológicas diferentes. Sin embargo, debemos asumir ciertas limitaciones metodológicas en el nivel de aislamiento de la FVE. Una proporción de los macrófagos llenos de lípidos (que eliminan los adipocitos muertos en estructuras similares a coronas) no podrían sedimentar y permanecer en el sobrenadante con los adipocitos. Además, es posible que, en la cohorte con obesidad mórbida, algunos adipocitos maduros podrían haber reducido considerablemente el tamaño de su gota de lípidos. Estos adipocitos pueden aumentar su coeficiente de densidad y podrían sedimentar con la FVE. Esta eventualidad no es relevante en la medida en que nuestros criterios para identificar células de la FVE durante el análisis de citometría (CD31 +, CD34 + o CD45 +) excluyen adipocitos maduros contaminantes. Sin embargo, varios subconjuntos de pericitos (negativos para CD34 y CD31) que presentan algún potencial adipogénico (Cinti S et al. 2005), no son identificados por nuestro diseño metodológico, ya que no podemos discernir entre las células CD31- / CD34- / CD45- y los restos de tejido.

Relación entre el Grado de Inflamación del Tejido Adiposo y la Enfermedad Hepática Asociada a la Obesidad (EHGNA):

La Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólica (EHGNA) compone un espectro de enfermedades que abarca desde la Esteatosis Hepática (EH) como forma inicial, pasando por la Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA) y la fibrosis, que puede evolucionar a una cirrosis hepática y, en casos extremos, a un carcinoma hepático (Day CP et al 1998, Pérez Aguilar et al 2004, Arun J et al. 2007, Farrell GC et al 2006, Gaggini M et al 2013). La EHGNA está íntimamente con la obesidad y la resistencia insulínica, y actualmente se acepta que representa la manifestación hepática del síndrome metabólico (Marra F et al 2009, Buechler C et al 2011, Carazo A et al 2014).

La mayoría de los pacientes afectados de EHGNA son obesos o con sobrepeso y sufren de resistencia insulínica, y esta se considera el factor fisiopatológico individual más importante en el desarrollo de la Esteatosis Hepática.

Una vez producida la EH algunos pacientes evolucionan a formas de EHGNA más evolucionada como la ENHA (43%), mientras que el resto permanecen con una histología estable. Se habla de la teoría del “doble impacto” (Gesta S et al. 2007) para explicar la individualidad en la respuesta y como, según avanza la enfermedad, se potencia la predisposición del individuo a una progresión de la EHGNA. Esta teoría postula que un primer impacto provoca la acumulación de grasa en el hígado y esta situación hace al hepatocito más sensible a que un segundo impacto desarrolle una respuesta inflamatoria conducente a EHNA (Pérez Aguilar et al 2004, Gesta S et al. 2007, Buqué X et al 2008).

En este “segundo impacto” se implican factores genéticos que se interrelacionan con un medio ambiente favorable y un sujeto susceptible

(Gesta S et al. 2007, Buqué X et al 2008). El medio ambiente favorable es la ingesta excesiva de calorías, en forma de grasas y carbohidratos simples, y una reducida actividad física. El sujeto susceptible hace referencia a factores autocrinos, paracrinos y endocrinos capaces de desencadenar estrés oxidativo, peroxidación lipídica, producción anormal de citocinas, o de inducir disfunción mitocondrial y desórdenes en el metabolismo de los ácidos grasos.

Ya hace años se relacionó la presencia de macrófagos en el tejido adiposo visceral con el daño hepático (Canello et al 2006). La grasa visceral es un tejido metabólicamente más activo, más susceptible de inflamarse y alterar su función durante la obesidad y más “cercano” al hígado a través de la circulación portal-hepática.

Ya hemos hablado anteriormente del papel del tejido adiposo como órgano inflamatorio y su papel en la atracción de macrófagos y producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). El MCP-1 estimula la lipogénesis hepática y este puede ser el camino que conecta la inflamación del tejido adiposo con la esteatosis hepática y con la inflamación intrahepática (Farrell GC et al 2012). Ya hemos hablado antes polarización de los macrófagos que pasarían de ser tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio (Lumeng CN et al 2007, Gálico S et al 2010, Guzmán-Flores JM et al 2012, Lee BC et al 2014, Badimon L et al 2017). Este aumento de los macrófagos M1 en el tejido adiposo se ha relacionado también con la evolución de la enfermedad hepática, ya que esto también ocurriría con los macrófagos hepáticos (las células de Kupffer) que al pasar a un fenotipo inflamatorio provocarían un aumento del daño tisular mediante la producción de citocinas inflamatorias que inducirían fibrosis hepática (Alisi A

et al 2017). En nuestro estudio reportamos una reducción de la cantidad (y proporción) de los fenotipos no inflamatorios de macrófagos en ambos tipos de grasa, subcutáneo y visceral (tabla 4). El fenotipo pro-inflamatorio (marcado por CD11c) se mantiene constante, lo que apoya el papel de los macrófagos proinflamatorios en la evolución de la EHGNA hacia estadios más avanzados. En nuestro caso también encontramos, a diferencia de lo dicho por Canello y col en 2006, una relación entre los macrófagos del tejido adiposo subcutáneo y la progresión de la EHGNA, aunque más recientemente han publicado que según la profundidad de la grasa subcutánea, si existe esta relación, de tal manera que la grasa subcutánea más profunda es más parecida a la visceral que la subcutánea superficial (Tordjam J et al 2012).

Como novedad, en nuestro estudio se aprecia que las células progenitoras de adipocitos (CPAds) decrecen significativamente con la progresión de la enfermedad, únicamente en grasa visceral. Este descenso puede apoyar la relación entre las comorbilidades de la obesidad con la teoría de la “expansibilidad del tejido adiposo” (Virtue S et al 2010).

Y, finalmente, también observamos que los mastocitos decrecen significativamente con la progresión de la enfermedad, aunque en este caso este descenso se ha apreciado en ambos tipos de grasa. Ya hemos comentado que hemos apreciado también un aumento neto en la cantidad de mastocitos en el tejido adiposo después de la pérdida de peso (tabla 3, figura 4) aunque su papel en la fisiopatología del tejido adiposo no está claro, y se pueden encontrar resultados contradictorios en la literatura científica (Divoux A et al. 2012, Chmelař J et al. 2016, Einwallner E et al. 2016). A nivel hepático, los mastocitos se encuentran en situaciones normales en el tejido conectivo que se encuentra cerca de las arterias hepáticas, las venas y los conductos

biliares de los tractos portales, aunque parecen aumentar en procesos de inflamación de los conductos biliares y, también se le ha implicado, en el desarrollo de la EH y su progresión a EHNA (Jarido V et al 2017).

6. Conclusiones

Nuestras conclusiones son:

- La cantidad de CPAds disminuye en pacientes con Obesidad Mórbida con Diabetes Mellitus tipo II.
- La cantidad de CPAds en pacientes con Obesidad Mórbida disminuye en la grasa visceral a medida que progresa la Enfermedad Hepática Asociada a la Obesidad.
- La cantidad de CPAds en pacientes con Obesidad Mórbida disminuye en ambos tipos de grasa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.
- La presencia de Diabetes Mellitus tipo II y la progresión de la Lesión Hepática también se asocian a un descenso de los mastocitos en grasa visceral y subcutánea. Así mismo, estas patologías se asocian a una reducción de la cantidad (y proporción) de los fenotipos no inflamatorios de macrófagos en ambos tipos de grasa, subcutáneo y visceral. El fenotipo pro-inflamatorio se mantiene constante.
- Hasta donde sabemos, informamos por primera vez que, en pacientes obesos, la cantidad de CPAds y mastocitos aumenta considerablemente después de un período prolongado de pérdida de peso. En paralelo, observamos una disminución adicional en la cantidad de neutrófilos y un cambio fenotípico de macrófagos. Estos cambios se produjeron en los dos depósitos de grasa diferentes estudiados. Sin embargo, no se observaron variaciones en los linfocitos, ni en cantidad ni en proporción de T helper.

Creemos que nuestro trabajo es útil para futuros estudios de los mecanismos que subyacen a la remodelación tisular provocada por la pérdida de peso, su repercusión en la reversión de las patologías relacionadas con la obesidad y la posible existencia de un punto de no retorno.

7. ABREVIATURAS

- %EIMCP: Porcentaje del exceso del IMC perdido
- ALT/GPT: Alanina Aminotransferasa
- APC: Células Presentadoras de Antígenos
- ApoE : Apolipoproteína E
- ASC: Adipose Tissue-Derived Stem Cells
- AST/GOT: Aspartato Aminotransferasa
- BAGUA: Bypass Gástrico de Una Sola Anastomosis
- Ca⁺⁺: Ion Calcio
- CD: Cruce Duodenal
- CETP: Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol
- cms: Centímetros
- Col: Colaboradores
- CPAds: Células Precursoras de Adipocitos
- d.C: después de Cristo.
- DAMP: Patrones Moleculares Asociados a Daño
- DBP: Derivación Biliopancreática.
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- EAS: Encuesta Andaluza de Salud
- ECV: Enfermedad Cardiovascular
- EESE: Encuesta Europea de Salud en España
- EH: Esteatosis Hepática
- EHGNA: Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólica
- EHNA: Esteatohepatitis no Alcohólica
- ENPE: Estudio Nutricional de la Población Española

- FALC: Fat-Associated Lymphoid Clusters
- FGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos
- Fr: French
- FSC: Luz Dispersa Hacia Delante
- FVE: Fracción Vascular Estromal
- g: Gramo
- GGT: Gamma Glutamyl Transpeptidasa
- GIP: Péptido Inhibidor Gastrointestinal
- GLP-1: Péptido Similar al Glucagón tipo 1
- GLUT-2 y 4: Proteínas Transpostadoras de Glucosa 2 y 4
- h: hora
- H⁺: ion Hidrógeno
- HbA1c: Hemoglobina Glicosilada
- HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad
- HSL: Lipasa Sensible a las Hormonas
- HTA: Hipertensión Arterial
- ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1
- IFN γ : Interferón γ
- IGF-1: Factor de Crecimiento Análogo de la Insulina Tipo1
- IgG: Inmunoglobulina G
- IgM: Inmunoglobulina M
- IL-1: Interleucina 1
- IL-10: Interleucina 10
- IL-13: Interleucina 13
- IL-15: Interleucina 15
- IL-17: Interleucina 17
- IL-18: Interleucina 18

- IL-2: Interleucina 2
- IL-4: Interleucina 4
- IL-6: Interleucina 6
- IL-7: Interleucina 7
- IL-8: Interleucina 8
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IRS: Sustrato del Receptor de la Insulina
- kcal: kilocalorías
- Kg: Kilogramos
- LB: Lap-Band
- LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad
- Linf: Linfocito
- LPL: Lipoproteína lipasa
- M1: Macrófagos tipo 1 o proinflamatorios
- M2: Macrófagos tipo 2 o antiinflamatorios
- m²: Metros al Cuadrado
- MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos
- MIF-1: Factor Inhibitorio de la Migración de Macrófagos
- ml: Mililitros
- mm: Milímetros
- mmHg: Milímetro de Mercurio
- mmol/l: Milimol por Litro
- Na⁺: Ion Sodio
- NF-κB: Factor Nuclear Kappa B
- NGF: Factor de crecimiento nervioso
- NK: Células Natural Killers
- NO: Óxido nítrico

- O_2^- : ion superóxido
- °C: grado centígrado
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPQ: Síndrome de Ovarios Poliquísticos
- p: Probabilidad
- PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno
- PAMP: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos
- PCR: Proteína C reactiva
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PPR: Receptores de Reconocimiento de Patrones
- Proteína ligadora de retinol-4 (RBP-4):
- PSP: Porcentaje de sobrepeso perdido
- PYY: Péptido YY
- RGE / ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
- RPMI: Medio Roswell Park Memorial Institute
- SADI-S: Cruce Duodenal de Una Sola Anastomosis
- SAGB: Swedish Adjustable Gastric Band
- SAHS/SAOS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño
- SM: Síndrome Metabólico.
- SPP: Sobrepeso Perdido
- SSA: Luz Dispersa Lateralmente
- TAB: Tejido Adiposo Blanco
- TAC: Tomografía Axial Computerizada
- TAP: Tejido Adiposo Pardo
- TAS: Tejido Adiposo Subcutáneo

- TAV: Tejido Adiposo Visceral
- TCR: Receptor de Linfocitos T
- TEP: Tromboembolismo Pulmonar
- TGF β : Factor de Crecimiento Transformante Beta
- TH, Th2: Linfocitos T Colaboradores
- TLR: Receptores Tipo Toll
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral α
- UCP-1: UnCoupling Protein-1
- UH: Unidades Hounsfield
- VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
- VLDL: Lipoproteínas de Muy Baja Densidad
- vs: Versus
- μ g: Microgramo.
- μ m: Micra

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ajejas Bazán MJ, Jiménez-Trujillo MI, Wärnberg J, Domínguez Fernández S, López-de-Andrés A, Pérez-Farinós N. Prevalence of childhood overweight/obesity in Spain 1993-2011 and associated risk factors in 2011. *Nutr Hosp* 2018; 35:84-89
2. Alisi A, Carpino G, Oliveira FL, Panera N, Nobili V, Gaudio E. The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications. *Mediators of Inflammation*. 2017; article ID 8162421, 15 pages.
3. Alvehus M, Burén J, Sjöström M, Goedecke J, Olsson T. The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(5):879-83
4. Amano SU et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab*. 2014; 19(1):162-171
5. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, Buchwald H, Scopinaro N. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018 Aug 18. doi: 10.1007/s11695-018-3450-2.
6. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: Estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(6): 579-87.
7. Aron-Wisnewsky J et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after

- weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11):4619-23
8. Arun J et al. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg.* 2007; 17: 155–61.
 9. Badimon L, Cubedo J. Adipose tissue depots and inflammation: effects on plasticity and resident mesenchymal stem cell function. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(9):1064-1073.
 10. Badimón L, Oñate B, Vilahur G. Células madre mesenquimales derivadas del tejido adipose y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria. *Rev Esp de Cardiol.* 2015; 68(7): 599-611.
 11. Baile JI, Gonzalez MJ. Comorbilidad psicopatológica en obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2011; 34(2): 253-261.
 12. Baker MT. The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin N Am.* 2011; 91: 1181-1201.
 13. Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengoeche M. Clinical hepatic impairment after the Duidenal Switch. *Obes Sur* 2004; 14: 77-83.
 14. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jan;10(1):24-36.
 15. Batsis JA et al. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(8):897-90.
 16. Bénézéch C et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nat Immunol.* 2015; 16(8):819-828.
 17. Berry R, Jeffery E, Rodeheffer MS. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab.* 2014; 19(1): 8–20.
 18. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. *Nat Cell Biol.* 2013; 15(3): 302–308.

19. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obesity Reviews*. 2014; 15: 578–586
20. Bonet ML, Ribot J, Palou A. Citocinas y control metabólico. *Revista Española de Obesidad*. 2009; 7(1): 22-47.
21. Bonsignore MR, Borel AL, Machan, Grunstein ER. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 353–364
22. Bray G, Kim K and Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017; 18(7): 715-723
23. Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. *Surg Clin N Am*. 2011; 91: 1265-1279.
24. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(23):2801-2811.
25. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(9): 565-578.
26. Caballero T, Gila A, Sánchez-Salgado G, Muñoz de Rueda P, León J, Delgado S, Muñoz JA, Caba-Molina M, Carazo A, Ruiz-Extremera A, Salmerón J. Histological and immunohistochemical assessment of liver biopsies in morbidly obese patients. *Histol Histopathol*. 2012 Apr;27(4):459-66. doi: 10.14670/HH-27.459.
27. Caldeira da Silva PA. Estudio descriptivo de la serie de pacientes intervenidos de obesidad mórbida en el Hospital Universitario San Cecilio y comparación con otras series del entorno. Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. 2018.
28. Canello R, Tordjam J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, Coussieu C, Basdevant A, Hen AB, Bedossa P, Guerre-Millo M, Clement K.

Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006; 55: 1554-1561.

- 29.**Carazo A, León J, Casado J, Gila A, Delgado S, Martín A, Sanjuan L, Caballero T, Muñoz JA, Quiles R, Ruiz-Extremera A, Alcázar LM, Salmerón J. Hepatic expression of adiponectin receptors increases with non-alcoholic fatty liver disease progression in morbid obesity in correlation with glutathione peroxidase 1. *Obes Surg*. 2011;21(4): 492-500
- 30.**Carazo A, Salmerón J. Obesity-related Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): a multifactorial process. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* vol. 106, no 8, pp. 501-504, 2014.
- 31.**Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jun;67(6):573-85
- 32.**Carneiro D´Albuquerque LA, Miziara Gonzalez A, Whale RC; Oliveira Souza E, Padilla Mancero JM, Oliveira Silva A. Liver transplantation for subacute hepatocellular failure due to massive steatohepatitis after bariatric surgery. *Liver Transpl* 2008; 14: 881-885.
- 33.**Carrasco F, Manrique M, Pía de la Plaza M, Moreno M, Albala C, García J, Díaz J, Liberman C. Tratamiento farmacológico o quirúrgico del paciente con sobrepeso u obesidad. *Rev Med Chile*. 2009; 137: 972-981.
- 34.**Caspar-Bauguil S et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. *Febs Lett*. 2005; 579(17):3487-92
- 35.**Castillo J, Fábregas E, Escalante CF, Sanjuan JC, Herrera L, Hernánz F, Martino E, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after Biliopancreatic Diversion for morbid

- obesity. *Obes Sur* 2001; 11(5): 640-642.
- 36.**Cawthorn WP, Scheller EL, Macdougald OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J Lipid Res.* 2012; 53: 227–246.
- 37.**Cheung WW, Mao P. Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinology*.Volume 2012, Article ID 536905
- 38.**Chevallier JM. Técnicas de derivación gástrica para el tratamiento de la obesidad. *EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo* 2010; [Article 40-390]: 1-12
- 39.**Chmelař J et al. No role for mast cells in obesity-related metabolic dysregulation. *Front Immunol.* 2016; 7:524.
- 40.**Church CD, Berry R, Rodeheffer MS. Isolation and study of adipocyte precursors. *Methods eEnzymol.* 2014; 537:31-46.
- 41.**Cinti S et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005; 46(11): 2347-55
- 42.**Cotler SJ, Vitello JM, Guzman G, Testa G, Benedetti E, Layden TJ. Hepatic decompensation after Gastric Bypass Surgery for severe obesity. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49 (10): 1563-1658.
- 43.**Courcoulas AP, Belle SH, Neigberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015; 150: 931-940.
- 44.**Dam V, Sikder T, Santosa S. From neutrophils to macrophages: differences in regional adipose tissue depots. *Obes Rev.* 2016; 17(1):1-17.
- 45.**Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”?

- Gastroenterology. 1998; 114: 842–5.
46. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mistgradually clears. *J Hepatol* 2008; 48: 104–12.
 47. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jun;10(6):364-76
 48. DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 223(1): 71-81
 49. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 14;444(7121):881-888
 50. Divoux A et al. Mast cells in human adipose tissue: link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): E1677-85
 51. Dobbins M, Decorby K. and Choi B. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *ISRN Preventive Medicine*, 2013, pp.1-16.
 52. Dominici M et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4):315-7.
 53. Dorman RB, Ikramuddin S. Cirugía bariátrica para la obesidad y el síndrome metabólico. *SciAm. Gastrointestinal Tract & Abdomen Surgery*. Volumen 1. 2016: 4-27.
 54. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 525-540.
 55. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 August 13; 62(7): 569–576

- 56.**Einwallner E et al. Mast cells are not associated with systemic insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46(11):911-919
- 57.**Encuesta Andaluza de Salud 2011-2012 Muestra de Adultos. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas sociales. Junta de Andalucía.
- 58.**Encuesta Europea de Salud en España 2014. Instituto Nacional de Estadística.
- 59.**Estève D et al. Multiple functions of MSCA-1/TNAP in adult mesenchymal progenitor/stromal cells. *Stem Cells Int.* 2016: 1815982
- 60.**Farrell GC et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43: s99-s112
- 61.**Farrell GC, Van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognosis and therapeutic implications. *Gut and Liver.* 2012; 6(2): 149-171.
- 62.**Fernández-Soto ML, Martín-Leyva A, González-Jiménez A, García-Rubio J, Cózar-Ibáñez A, Zamora-Camacho FJ, Leyva-Martínez MS, Jiménez-Ríos JA, Escobar-Jiménez. Remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. Comparison between procedures. *Endokrynol Pol* 2017; 68 (1): 18–25.
- 63.**Frutos Bernal MD, Luján Mompeán J. Bypass gástrico. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.* Ed Arán 2012. Capítulo 11: 139-146.
- 64.**Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016; 118(11):1786-807
- 65.**Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, Defronzo R, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart

- disease. *Nutrients* 2013, 5: 1544-1560.
- 66.** Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 316: 129-139.
- 67.** Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5): 855-73.
- 68.** Gallagher EJ, Leroith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care*. 2013; Volume 36, supplement 2: S233-S239.
- 69.** García Rubio J, Gómez Sotelo AI, Caba Molina M, Cózar Ibáñez A, López-Rodríguez Arias F. Insuficiencia hepática grave tras cirugía bariátrica simulando un cuadro de ictericia obstructiva. En: *Casos Clínicos en Cirugía de Urgencia*. Beatriz Pérez Cabrera y José Antonio Jiménez Ríos. Ed Rovi. 2012. Capítulo 5: 39-48.
- 70.** García-Oria Serrano MJ, Muros Bayo J. Evolución de las comorbilidades tras la cirugía. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 17: 211-216.
- 71.** Geerts A, Darius T, Chapelle T, Roeyen G, Francque S, Libbrecht L, Nevens F et al. The multicenter Belgian survey on liver transplantation for hepatocellular failure after bariatric surgery. *Transplant Proc* 2010; 42 (10): 4395-4398.
- 72.** Gesta S et al. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007 Oct 19;131(2):242-56.
- 73.** Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007; 131: 242-256.
- 74.** Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. Papel del tejido

- adipose en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad*. 2008; 6(5): 264-279.
- 75.** Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25(1):27-35
- 76.** González-González JJ et al. La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp*. 2008; 84(4):188-195.
- 77.** Griera Borrás JL, Contreras Gilbert J. ¿Existe el obeso sano? *Endocrinol Nutr*. 2014;61(1):47-51
- 78.** Griffin C. et al. TLR4, TRIF, and MYD88 are essential for myelopoiesis and CD11C+ adipose tissue macrophage production in obese mice. *J Biol Chem*. 2018; 293(23): 8775-8786.
- 79.** Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after Biliopancreatic Diversion. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(6): 775-779.
- 80.** Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88
- 81.** Guzmán-Flores JM, López-Briones S. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148:381-9.
- 82.** Hajer GR, Van Haeflten TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29(24):2959-71.
- 83.** Han SJ et al. White Adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection. *Immunity*. 2017; 47(6):1154-1168

- 84.** Helmersson-Karlqvist J, Akerfeldt T, Gunningberg L, Swenne CL, Larsson A. Serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations and MMP-9 activity during surgery-induced inflammation in humans. *Clin Chem Lab Med.* 2012; **50**(6):1115-9
- 85.** Herman KM, Carver TE, Christou NV, Andersen RE. Keeping the weight off: physical activity, sitting time, and weight loss maintenance in bariatric surgery patients 2 to 16 years postsurgery. *Obes Surg.* 2014; **24**(7):1064-72.
- 86.** Ishibashi J, Seale P. Beige can be slimming. *Science.* 2010.
- 87.** Jarido V, Kennedy L, Laura Hargrove L, Demieville J, Thomson J, Stephenson K, Francis H. The emerging role of mast cells in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; **313**: G89–G101.
- 88.** Jeffery E, Churc CD, Holtrup B, Colman L, Rodeheffer MS. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nat Cell Biol.* 2015; **17**(4):376-85.
- 89.** Jensen M, Ryan D, Apovian C, Ard J, Comuzzie A, Donato K, Hu F, Hubbard V, Jakicic J, Kushner R, Loria C, Millen B, Nonas C, Pi-Sunyer F, Stevens J, Stevens V, Wadden T, Wolfe B and Yanovski S. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation.* 2013; **129**(25 suppl 2): S102-S138.
- 90.** Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. *Obesity.* 2014; **22**(S2): S1-S410.
- 91.** Jo J et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *Plos Comput Biol.* 2009; **5**(3): e1000324

- 92.**Kaul A, Sharma J. Impact of bariatric surgery on comorbidities. *Surg Clin N Am.* 2011; 91: 1295-1312.
- 93.**Kim SM et al. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell Metab.*2014; 20(6):1049-58.
- 94.**Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY.* 2005; 41:1313-1321.
- 95.**Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55: 77-85.
- 96.**Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology.* 2007; 148(2): 868-77.
- 97.**Larrad A, Sánchez Cabezudo C, Moreno B, Bretón J. Estudio comparativo entre la gastroplastia vertical anillada y la derivación biliopancreática en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Cir Esp.* 1999; 66: 297-302.
- 98.**Lee YK, Cowan CA. White to brite adipocyte transition and back again. *Nat Cell Biol.* 2013 Jun;15(6):568-9.
- 99.**Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3):446-62
- 100.** León-Pedroza JI, González-Tapia LA, Olmo-Gil E, Castellanos-

- Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(6):543-551
- 101.** Liu LF et al. Adipose tissue macrophages impair preadipocyte differentiation in humans. *Plos One*. 2017; 12(2): e0170728.
- 102.** Loncar D, Afzelius BA, Cannon B. Epididymal white adipose tissue after cold stress in rats. I. Nonmitochondrial changes. *J Ultrastruct Mol Struct Res*. 1988.
- 103.** López de la Torre M. Comorbilidades de la obesidad. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 1ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 20127. Capítulo 6: 69-77.
- 104.** López Sanz EM, Vega Agüero AI. Tratamiento médico de la obesidad. Dieta y ejercicio físico. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 3.2; 59-65.
- 105.** Louwen F, Ritter A, Kreis NN, Yuan J. Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Obes Rev*. 2018; 19(7):888-904
- 106.** Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007; 117(1): 175-84
- 107.** Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):220-9
- 108.** Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart

- Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014; 383(9921): 999–1008
- 109.** Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50:957-969
- 110.** Martín García-Almenta E, Ruiz-Tovar Polo J, Sánchez Santos R y colaboradores. *Vía Clínica de Cirugía Bariátrica*. 2017.
- 111.** Masdevall Noguera C, Pujol Gebelli J, García Ruiz de Gordejuela A. Medicina basada en la evidencia: tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 6; 91-99.
- 112.** Masters RK, Powers DA, Link BG. Obesity and US Mortality Risk Over the Adult Life Course. *Am J Epidemiol*. 2013;177(5):431–442
- 113.** Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinkas AM, Barinas-Mitchell E, Eid GM, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg*. 2005; 242(4): 610-620.
- 114.** Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 314: 1-16.
- 115.** McBride CL, Kothari V. Evolution of laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Clin N Am*. 2011; 91: 1239-1247.
- 116.** McKenney RL, Short DK. Tipping the balance: the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surg Clin N Am*. 2011; 91: 1139-1148.
- 117.** Medina-Gómez G, Vidal-Puig A. Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(8):404-11
- 118.** Mehta T, Smith DLJ, Muhammad J, Casazza K. Impact of weight

- cycling on risk of morbidity and mortality. *Obes Rev.* 2014; 15(11):870-81
- 119.** Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. *Int J Hypertens.* 2013;2013:23086
- 120.** Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 964-973.
- 121.** Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific relationship between body mass index and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(6): 437–449
- 122.** Moro K et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature.* 2010; 463(7280):540-4.
- 123.** Mugüerza Huguet JM, Martín Duce A, Rodríguez Pascual A, Díez Alonso M. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de la obesidad. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 1: 33-43*
- 124.** Muir LA et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: correlations with diabetes in human obesity. *Obesity (silver spring).* 2016; 24(3):597-605.
- 125.** Mummandi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(12): 1396-1402.
- 126.** Nalbantoglu I, Brunt EL. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver

- disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(27): 9026-9037
- 127.** Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental Diabetes Research*. 2012; art ID 145754, 12 pages.
 - 128.** OMS. Global status report on noncommunicable diseases 2014. (2014). Geneva: World Health Organization.
 - 129.** Oñate B et al. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics*. 2013; 14:625.
 - 130.** Papadia F, Marinari GM, Camerini G, Adami GF; Murelli F, Carlini F, Stabilini C, Scopinaro N. Short-term liver function after Biliopancreatic Diversion. *Obes Sur* 2003; 13: 752-755.
 - 131.** Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):76-83.
 - 132.** Pereira Cunill JL, Martínez Ortega A, Serrano Aguayo P, García Lun PP. Tratamiento médico de la obesidad. Farmacoterapia. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 3.1: 51-58
 - 133.** Pérez Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Esteatohepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapupéuticas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(9): 628-648.
 - 134.** Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. Nutrición y Obesidad. En: *Tratado de Nutrición de Ángel Gil*. Ed Panamericana. 2010. Tomo IV; Capítulo 18: 419-443.
 - 135.** Petäjä et al. Adipocyte size is associated with AAFLD independent of obesity, fat distribution, and PNPLA3 genotype. *Obesity*. 2013; 21, 1174-

- 1179.
- 136.** Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 323: 20-34.
- 137.** Powell MS, Fernández AZ. Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Surg Clin N Am*. 2011; 91: 1203-1224.
- 138.** Preiss K, Brennan L, Clarke D. A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression. *Obes Rev* 2013; 14(11): 906-1
- 139.** Pujol Rafols J, González Fernández J. Banda gástrica ajustable Generalidades y técnica quirúrgica. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 9.1: 123-127.
- 140.** Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*. 2010; 54(4), 385-95.
- 141.** Ràfols ME. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(2):100-112.
- 142.** Ramos AC, Silva AC, Ramos MG, Canseco EG, Galvão-Neto Mdos P, Menezes Mde A, Galvão TD, Bastos EL. Simplified Gastric Bypass / 13 years of experience and 12,000 patients operated. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014; 27 (Suppl.1): 2-8
- 143.** Resa Bienzobas JJ, Martínez Díez M. Derivación Biliopancreática. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 12: 147-53

- 144.** Richards NG, Beekley AC, Tichansky DS. The economic costs of obesity and the impact of bariatric surgery. *Surg Clin N Am.* 2011; 91: 1173-1180.
- 145.** Riobó Serván P. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp* 2013;28(Supl. 5):138-143
- 146.** Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell.* 2008; 135: 240–249.
- 147.** Rosenthal RJ, et al. Internatioonal Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experieencie of > 12.000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 ;8: 8-19.
- 148.** Rubino F and Associates. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39: 861–877.
- 149.** Ruiz de Adana JC, Hernández Matías A, Pindado Martínez ML, Mariscal Flores ML, González García JC, Guillén Morales. Valoración multidisciplinar. Optimización de comorbilidades y pérdida de peso preoperatoria. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.* Ed Arán 2012. Capítulo 5: 79-90.
- 150.** Ruiz-Extremuera A, Carazo A, Salmerón A, León J, Casado J, Goicoechea A, Fernandez JM, Garofano M, Ocete E, Martín AB, Pavón E, Salmerón J. Factors associated with hepatic steatosis in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(2): 196-201
- 151.** Rydén M, Andersso DP, Bergström IB, Arner O. Adipose tissue and metabolic alterations: regional differences in fat cell size and number matter, but differently: a cross-sectional study. *J Clin endocrinol Metab.* 2014; 99(10): e1870-6.
- 152.** Sabench Pereferrer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A et al.

- Criterios de calidad en cirugía bariátrica: revisión de conjunto y recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos y de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. *Cir Esp.* 2017; 95(1): 4-16.
- 153.** Safwan M, Collins KM, Abouljoud MS, Salgia R. Outcome of liver transplantation in patients with prior bariatric surgery. *Liver Transpl.* 2017 Nov;23(11):1415-1421.
- 154.** Sánchez Santos R, González Fernández S. Gastrectomía vertical. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 10: 133-138.*
- 155.** Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nat Commun.* 2014; 5: 4099.
- 156.** Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Biliopancreatic by-pass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979; 66: 619-620.
- 157.** Scriver CH. Human genetics: lessons from Quebec populations. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 69-101
- 158.** Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(12):709-16.
- 159.** Sengenès C, Lolmède K, Zakaroff-Girard A, Busse R, Bouloumié A. Preadipocytes in the human subcutaneous adipose tissue display distinct features from the adult mesenchymal and hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol.* 2005; 205(1):114-22.
- 160.** Serra Díaz C, Baltasar Torrejón A, Bou Pérez R, Pérez Climent N. Cruce duodenal. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 13: 155-16*

- 161.** Singh P et al. Effects of weight gain and weight loss on regional fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(2):229-33.
- 162.** Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yagüe T. Enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Desde la resistencia a la insulina a la disfunción mitocondrial. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; 98(11): 844-874.
- 163.** Spalding KL. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008. 453(7196):783-7
- 164.** Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin N Am.* 2011; 91: 1281-1293.
- 165.** Suñol Sala X, Bombuy Giménez E, Mans Muntwyler E. La obesidad como factor de riesgo. Enfermedades asociadas y complicaciones. En: *Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 2: 43-49*
- 166.** Tordjman J, Divoux A, Prifti E, Poitou C, Pelloux V, Hugol D, Basdevant A, Bouillot JL, Chevallier JM, Bedosa P, Guerre-Millo M, Clement K. Structural and inflammatory heterogeneity in subcutaneous adipose tissue: relation with liver histopathology in morbid obesity. *J Hepatol.* 2012; 56(5): 1152-1158.
- 167.** Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(9): 3782-3786.
- 168.** Van Dongen JL, Michielsen PP, Van den Eynden GG, Pelckmans PA, Francque SM. Rapidly evolving liver decompensation with some remarkable 14 years after biliopancreatic derivation: a case report and literature review. *Acta Gastroenterolo Belg* 2010; 73: 46-51.

- 169.** Verhaeghe P, Dhahri A, Qassemyar Q, Regimbeau JM. Técnica de la gastrectomía longitudinal (gastrectomía en manguito) laparoscópica. EMC-Técnicas quirúrgicas-Aparato digestivo. 2011; [Article 40-385]:1-7.
- 170.** Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285.
- 171.** Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld . Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9):981-1000
- 172.** Vilallonga Puy R, Sánchez Santos R, Sabench Pereferrer F, Estévez Fernandez S, del Castillo Déjardin. Gestión clínica bariátrica. En: Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ed Arán 2012. Capítulo 8: 111-120.
- 173.** Villaret A et al. Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes.* 2010; 59(11): 2755-63.
- 174.** Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801(3):338-49.
- 175.** Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PlosS Biol.* 2008; 6(9): 237-247.
- 176.** Von Schönfels W, Beckmann JH, Ahrens M, Hendricks A, Röcken C, Szymczak S, Hampe J, Schafmayer C. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jul 24. pii: S1550-

7289(18)30413-1. doi: 10.1016/j.soard.2018.07.012.

- 177.** Weisberg SP, Mccann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796–1808
- 178.** WHO. Obesity. Preventing and management the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. WHO. 1997.
- 179.** Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73.
- 180.** Yilmaz Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? *Semin Liver Dis* 2012; 32: 14-21.
- 181.** Zhu Y et al. Inflammation and the depot-specific secretome of human preadipocytes. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(5):989-99.
- 182.** Zimmerlin L et al. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry A.* 2010; 77(1): 22-30